



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 10

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Балицкая,
Сергей Палилов, Аня Шаповалова,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 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. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 31 мая 2022 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2022

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудиторией с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям 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 Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2022
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2022
№5	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2022
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.05.2022
№10	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2022
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.07.2022
№14	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2022
№16	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2022
№17	«Кардиология» гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2022
№18	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.09.2022
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2022
№22	«Онкология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2022
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2022



Founder and publisher:
REMEDIMUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Irina Filippova

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Balitskaya, Sergey Palilov,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

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

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://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.ФЦ77-30814 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. Reproduction of materials is allowed
under Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on May 31, 2022.

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

The circulation is certified by the Bureau of

Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2022

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 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>	28.02.2022
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2022
№3	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	28.02.2022
№4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.03.2022
№5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2022
№6	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2022
№7	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2022
№8	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valery M. Svistushkin</i>	30.04.2022
№9	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.05.2022
№10	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2022
№11	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2022
№12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2022
№13	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.07.2022
№14	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2022
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2022
№16	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2022
№17	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2022
№18	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.09.2022
№19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2022
№20	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2022
№21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2022
№22	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2022
№23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2022

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик 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, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (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., доцент, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (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*)

Вербовой А.Ф., эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)

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

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

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

Гнусаев 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*)

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

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) (*аллергология, 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*)

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

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

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

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

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

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

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

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

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*)

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

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

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

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*)

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*)

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*)

Шлякто 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, Acad. 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.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhit'ar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

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

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (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 Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.F. Verbovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*endocrinology*)

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

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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*)

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

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

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

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

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

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

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

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. 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. Mizenskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltishev 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. 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.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

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

I.G. Rusakov, 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*)

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

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

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.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director 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*)

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*)

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 события 7

Сахарный диабет

- Салухов В.В., Ковалевская Е.А.**
Переосмысление роли пиоглиитазона в современной диабетологии с позиции его кардиоренопротективных свойств 10
- Балашова А.В., Глинкина И.В., Павлова М.Г., Одерий А.В., Фадеев В.В.**
Особенности терапевтического обучения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 22
- Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В., Касимова А.М.**
Метаболические и сердечно-сосудистые особенности течения сахарного диабета 2-го типа у мужчин с гипогонадизмом 34
- Ортенберг Э.А., Суплотова Л.А.**
Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4: очевидное и вероятное (обзор литературы) 40
- Демидова Т.Ю., Плахотня В.М.**
Возможные направления клинического применения знаний о генетике сахарного диабета 2-го типа 46
- Овсянникова А.К., Зубарева Д.Ю.**
Особенности течения сахарного диабета 2-го типа у лиц молодого возраста 57
- Малолеткина Е.С., Гурова О.Ю., Глинкина И.В., Амосова М.В., Шыман Ж.Ж., Хайкина И.А., Калашникова М.Ф., Фадеев В.В.**
Оценка эффективности различных схем инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и морбидным ожирением 62
- Каронова Т.Л., Майоров А.Ю.**
Изучение эквивалентности и сопоставимой иммуногенности биосимиляра инсулина аспарт в сравнении с зарегистрированным аналогом 75
- Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Шевцова Н.С., Короткова Т.Н., Кочина А.С.**
Влияние кишечной микробиоты на развитие инсулинорезистентности 84
- Бабенко А.Ю.**
Метформин при предиабете: ключевые механизмы профилактики диабета и кардиометаболических рисков 96
- Демидова Т.Ю., Короткова Т.Н., Кочина А.С.**
Пищевые волокна как элемент терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями: простое решение сложной проблемы 104

Другие проблемы эндокринологии

- Шайтарова А.В., Суплотова Л.А.**
Антенатальное применение глюкокортикостероидов: механизмы программирования здоровья детей 110
- Цой У.А., Кравчук Е.Н., Далматова А.Б., Белоусова Л.В., Гринева Е.Н.**
Замена октреотида пролонгированного действия на ланреотид 120 мг у больных акромегалией в реальной клинической практике 115
- Соловьев М.В., Раевский К.П., Сорокин А.Н.**
Особенности кишечного микробиома у пациентов с заболеваниями щитовидной железы 124
- Егшатын Л.В.**
Селективный активатор рецепторов витамина D (парикальцитол) и его потенциальные преимущества у гемодиализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом 132
- Матвеев Г.А., Бабенко А.Ю.**
Эффективность применения сибутрамина при различных типах нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением 140
- Иловайская И.А.**
Октреотид в лечении акромегалии – возможности высокодозной медикаментозной терапии 148

Content

News, discoveries and events 7

Diabetes

Salukhov V.V., Kovalevskaya E.A. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardiorenoprotective agent	10
Balashova A.V., Glinkina I.V., Pavlova M.G., Oderiy A.V., Fadeev V.V. Special considerations in the therapeutic education of elderly with diabetes mellitus type 2	22
Demidova T.Yu., Skuridina D.V., Kasimova A.M. Metabolic and cardiovascular features of the course of type 2 diabetes mellitus in men with hypogonadism	34
Ortenberg E.A., Suplotova L.A. Inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4: obvious and probable (literature review)	40
Demidova T.Yu., Plakhotnyaya V.M. Possible clinical applications of knowledge about the genetics of type 2 diabetes	46
Ovsyannikova A.K., Zubareva D.Yu. Features of the course of type 2 diabetes mellitus in young people	57
Maloletkina E.S., Gurova O.Y., Glinkina I.V., Amosova M.V., Shyman Zh.Zh., Khaykina I.A., Kalashnikova M.F., Fadeev V.V. Comparison efficacy of different regimens of insulin therapy in patients with type 2 diabetes and morbid obesity	62
Karonova T.L., Mayorov A.V. Study of equivalence and comparable immunogenicity of biosimilar insulin aspart in comparison with the registered analogue	75
Demidova T.Yu., Lobanova K.G., Shevtsova N.S., Korotkova T.N., Kochina A.S. Influence of gut microbiota on the development of insulin resistance	84
Babenko A.Yu. Metformin in prediabetes: key mechanisms for the prevention of diabetes and cardiometabolic risks	96
Demidova T.Yu., Korotkova T.N., Kochina A.S. Dietary fiber is a reliable and apparent element of treatment for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases: an easy solution to a complicated problem	104

Other problems of endocrinology

Shaitarova A.V., Suplotova L.A. Antenatal glucocorticosteroids treatment: mechanisms of child healths programming	110
Tsoy U.A., Kravchuk E.N., Dalmatova A.B., Belousova L.V., Grineva E.N. Replacement of prolonged-acting octreotide with lanreotide autogel 120 mg in patients with acromegaly in real clinical practice	115
Solovov M.V., Raevskiy K.P., Sorokin A.N. Features of the intestinal microbiome in patients with thyroid diseases.	124
Egshatyan L.V. Selective vitamin D receptor activator Paricalcitol and its potential benefits in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism	132
Matveev G.A., Babenko A.Yu. Efficacy of sibutramine in different types of eating behavior in obese patients	140
Ilovayskaya I.A. Octreotide in the treatment of acromegaly – the possibilities of high-dose therapy	148

Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиоренопротективных свойств

В.В. Салухов[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Е.А. Ковалевская, <https://orcid.org/0000-0002-3784-8473>, fiil-elena@yandex.ru

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

Резюме

Тиазолидиндионы (ТЗД) представляют собой инсулиносенситайзеры – класс антидиабетических препаратов, которые, снижая инсулинорезистентность, убедительно улучшают гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Помимо сахароснижающего действия, представитель этого класса пиоглитазон в исследованиях демонстрирует дополнительные плейотропные эффекты, связанные со снижением артериального давления, уменьшением уровня провоспалительных цитокинов и протромботических факторов, коррекцией дислипидемии и улучшением состояния сосудистой стенки. В соответствии с этими антиатерогенными и метаболическими эффектами пиоглитазон у пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями снижает частоту развития больших атеросклеротических событий в проспективных рандомизированных клинических исследованиях (PROactive и IRIS), а также в метаанализах других опубликованных исследований пиоглитазона. Пиоглитазон уменьшает альбуминурию и протеинурию, смертность от всех причин и сердечно-сосудистые события у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек. В других исследованиях прием пиоглитазона оказался ассоциирован с мобилизацией жира из печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени с улучшением ее функции и позитивным влиянием на фиброз. В настоящей статье также приведен анализ нежелательных явлений, которые были отмечены в ходе изучения пиоглитазона. Выявленные увеличение массы тела, отеки, переломы костей конечностей имеют редкую частоту встречаемости и дозозависимый характер. Действительно, при применении низких доз пиоглитазона (7,5–30 мг/сут) отношение «польза/риск» для препарата представляется чрезвычайно благоприятным. При этом польза от пиоглитазона со значимым улучшением сердечно-сосудистых и цереброваскулярных исходов выше при вторичной, чем при первичной профилактике у пациентов как с СД2, так и с предиабетом/инсулинорезистентностью, скорее всего, за счет позитивного воздействия на атеросклероз.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, тиазолидиндионы, пиоглитазон, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые исходы

Для цитирования: Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиоренопротективных свойств. *Медицинский совет*. 2022;16(10):10–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardiorenoprotective agent

Vladimir V. Salukhov[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Elena A. Kovalevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-3784-8473>, fiil-elena@yandex.ru

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

Abstract

Thiazolidinediones are insulin sensitizers – a class of antidiabetic drugs that reducing insulin resistance, convincingly improve glycemic control in patients with type 2 diabetes. In addition to glucose-reducing action, a representative of this class – pioglitazone in studies demonstrates other pleiotropic effects associated with a decrease in blood pressure, a decrease in the level of pro-inflammatory cytokines and prothrombotic factors, correction of dyslipidemia and improving the state of the vascular wall. In accordance with these anti-atherogenic and metabolic effects of pioglitazone in patients with confirmed cardiovascular diseases, he reduced the frequency of development of large atherosclerotic events in prospective randomized clinical studies (studies of PROactive and IRIS), as well as in meta-analyses of all published studies of pioglitazone. Pioglitazone reduces albuminuria and proteinuria, mortality from all causes and cardiovascular events in patients with diabetes and chronic kidney disease. In other studies, the intake of pioglitazone was associated with mobilization of fat from liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease with an improvement in its function and a positive effect on fibrosis. This article also provides an analysis of unwanted phenomena that were noted during the study of pioglitazone. The identified weight increase, swelling, bone fractures of the limbs, have a rare frequency of occurrence and dose-dependent nature. Indeed, when using low doses of pioglitazone (7.5–30 mg/day), the ratio of benefit/risk for the drug seems very favorable. At the same time, the benefits

of pioglitazone with a significant improvement in cardiovascular and cerebrovascular outcomes are higher with secondary than with primary prevention in patients with both 2TDM and prediabetes/insulin resistance, most likely due to positive effects on atherosclerosis.

Keywords: type 2 diabetes thiazolidinediones, pioglitazone, insulin resistance, CV outcomes

For citation: Salukhov V.V., Kovalevskaya E.A. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardiorenoprotective agent. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):10–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день реальное количество больных сахарным диабетом в России, по-видимому, составляет около 10 млн чел., если учесть результаты отечественного эпидемиологического исследования NATION, продемонстрировавшего, что у 54% пациентов сахарный диабет 2-го типа (СД2) не диагностирован [1]. Уже давно известно, что СД2 представляет собой комплексную метаболическую проблему, проявляющуюся не только гипергликемией, но и макроангиопатией с поражением сердечно-сосудистой системы, сосудов головного мозга и нижних конечностей, а также микрососудистыми осложнениями сосудов сетчатки глаз и почек и нервных проводящих путей [2]. Гипергликемия в большей степени ассоциирована с развитием микроангиопатии и не является ведущим фактором в формировании макрососудистых осложнений, которые стали основной причиной смертности у пациентов с СД2 [3, 4]. В течение длительного времени более приоритетным и эффективным воздействием было признано управление традиционными модифицируемыми факторами риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение), что значительно улучшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2 [5]. Однако после результатов некоторых исследований сахароснижающих препаратов, показавших позитивное влияние на сердечно-сосудистые исходы, но не обусловленных контролем факторов риска, актуализировался поиск других причин. Такие результаты показали представители двух классов препаратов: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Значительное уменьшение (на 14%) случаев достижения комбинированной конечной точки неблагоприятных сердечно-сосудистых событий MACE (смерть от сердечно-сосудистых катастроф, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт) под влиянием изучаемых препаратов было установлено в исследованиях EMPA REG OUTCOME (эмпаглифлозин) и CANVAS (канаглифлозин), где применялись иНГЛТ-2 [6, 7]. Вместе с тем достоверное снижение MACE было также продемонстрировано при применении аГПП-1 в исследованиях LEADER (лираглутид), SUSTAIN-6 (семаглутид), REWIND (дулаглутид) на 13, 26 и 12% соответственно [8–10]. Подобные результаты вдохновили и исследователей, и практических врачей сделать приоритетным направлением сахароснижающей терапии не столько контроль гликемии, который тем не менее остается одной из важнейших целей управле-

ния СД2, сколько кардио- и нефропротективные эффекты антидиабетических препаратов, позволяющие улучшить прогноз и продолжительность жизни пациентов. Это позволяет актуализировать и вернуть из временного забвения класс сахароснижающих препаратов, еще недавно широко применявшихся у пациентов с СД2, – тиазолидиндионов (ТЗД), влияющих на основное звено патогенеза – инсулинорезистентность (ИР).

В 1999 г. начал применяться один из препаратов этой группы росиглитазон в виде монотерапии и в комбинации с метформином и глимепиридом [11]. Проводимые исследования этого препарата подтверждали его высокую сахароснижающую эффективность, однако поначалу влияние росиглитазона на состояние сердечной системы не исследовалось [12]. В дальнейшем S.E. Nissen et al. провели ретроспективный метаанализ различных исследований, который показал, что применение росиглитазона значительно увеличивало риск возникновения инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от сердечно-сосудистых катастроф. Важно отметить, что выводы, полученные в результате данного метаанализа, были основаны не на оценке исходных данных пациентов и учитывали относительно небольшое количество событий, что ставит под сомнение их обоснованность и статистическую достоверность [13].

Несмотря на это, после выхода публикации с данными проведенного метаанализа все препараты класса ТЗД стали вызывать опасения у клиницистов. Указание на патологическое влияние муроглитазара – двойного агониста PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) α и γ рецепторов, описанное теми же исследователями [14], на развитие сердечно-сосудистых катастроф, выявленных во II и III фазах клинического исследования (КИ), было ошибочно расценено как класс-эффект ТЗД, хотя по другим современным представителям этого класса таких данных получено не было.

Эта ситуация продолжалась долгое десятилетие, за которое получили распространение новые, безопасные и эффективные сахароснижающие средства. Вместе с тем доказанный ранее позитивный кардиопротективный и антиатерогенный эффект пиоглитазона – препарата группы ТЗД – был упущен из виду [15].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

ТЗД являются единственной группой сахароснижающих средств, непосредственно влияющих на ИР. Они представляют собой селективные агонисты рецепторного аппарата PPAR- γ – синтетических лигандов ядерных γ -рецепто-

ров, относящихся к семейству транскрипционных факторов, которые контролируют экспрессию генов [16].

Активация PPAR-γ происходит в жировой ткани, в печени и скелетной мускулатуре (наиболее инсулинозависимые ключевые ткани, играющие решающую роль в углеводном и жировом обмене). Наряду с этим рецепторы данной группы обнаружены и в клетках крови, поджелудочной железе и т. п. В результате воздействия на ядерные рецепторы PPAR-γ происходит повышение активности генов – транспортеров глюкозы (GLUT) 1-го и 4-го типа, что в результате способствует лучшей утилизации глюкозы и восстановлению антилиполитических эффектов инсулина. Таким образом, восстанавливается чувствительность клеток инсулинозависимых тканей (печени, жировой ткани, поджелудочной железы и скелетной мускулатуры) к инсулину [17].

Одновременно с этим стимуляция рецепторов PPAR-γ в жировой ткани приводит к транскрипции генов, стимулирующих деление адипоцитов подкожной клетчатки. Вновь сформированные адипоциты активно захватывают свободные жирные кислоты (СЖК), приводя к значительному снижению их транспорта в клетки печени и скелетных мышц и в конечном счете способствуя поглощению липидов и накоплению триглицеридов (ТГ). Поглощенные жировой тканью СЖК тем самым изолируются от других инсулинозависимых тканей (печень, скелетные мышцы, поджелудочная железа), где их накопление ранее формировало нарушение инсулинового сигнала и развитие липотоксичности. Уменьшение липо- и глюкозотоксичности вследствие увеличения утилизации глюкозы клетками приводит к нормализации работы β-клеток поджелудочной железы [18].

ВЛИЯНИЕ НА ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И БИОМАРКЕРЫ

Сахароснижающее действие. Пиоглитазон, улучшая чувствительность к инсулину и вызывая торможение глюконеогенеза в печени, вызывает эффективное снижение пре- и постпрандиальной гликемии в среднем на 0,5–1,4% гликированного гемоглобина (HbA1c) с низким риском гипогликемий. Это сопровождается снижением уровня инсулина и С-пептида с улучшением функции β-клеток. Особенностью препарата является медленное начало действия, которое развивается от 2 нед. и достигает максимального эффекта через 2–3 мес.

Снижение артериального давления. Пиоглитазон вызывает небольшое, но устойчивое снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (АД). Величина снижения АД при применении пиоглитазона составляет около 3–5 мм рт. ст. после 12 мес. терапии и, по-видимому, обусловлена незначительным антагонистическим эффектом, который препарат оказывает на рецепторы к ангиотензину II. Кроме того, пиоглитазон восстанавливает циркадный ритм регуляции АД и ночное снижение артериального давления [19].

Метаболические эффекты. Снижая ИР, пиоглитазон корректирует многие ассоциированные с ней состояния: уменьшает объем висцерального жира, включая содержание жира в печени, что сопровождается снижением про-

воспалительных факторов – фактора некроза опухоли-α, С-реактивного белка, интерлейкина-6, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и металлопротеиназы-9. Помимо этого, ТЗД способствуют снижению уровня ингибитора активатора плазминогена-1, ассоциированного с воспалением и отражающего протромботическую активность. Уменьшение активности провоспалительных и протромботических факторов снижает выраженность хронического воспаления с одновременным улучшением функции эндотелия сосудов.

ТЗД также непосредственно активируют PPAR-γ в макрофагах, что приводит к экспрессии и миграции в жировую ткань репаративных макрофагов фенотипа M2, продуцирующих противовоспалительные цитокины, что уменьшает инфильтрацию жировой ткани, улучшает метаболизм адипоцитов и определяет дополнительный противовоспалительный эффект на тканевом уровне [20].

Ввиду того что пиоглитазон корректирует многие патологические звенья ИР, снижает липотоксичность и поглощение ТГ печенью, отмечено его положительное влияние на прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени. Так, по данным многочисленных исследований установлено, что пиоглитазон последовательно уменьшает содержание жира в печени, тем самым предотвращая или обрывая неалкогольный стеатогепатит и даже обращая вспять развитие фиброзных изменений [21].

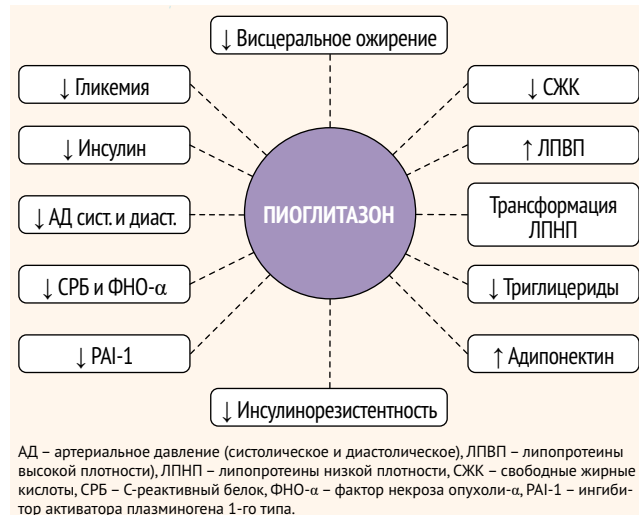
Антиатерогенное действие. Под воздействием ТЗД происходит выработка адипоцитами сигнальных молекул, называемых адипокинами, включающих, в частности, адипонектин, который обладает инсулиносенситизирующим, противовоспалительным и антиатерогенным действием. Последний эффект под влиянием пиоглитазона реализуется за счет увеличения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), снижения ТГ и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Вместе с тем воздействие препарата на ЛПНП имеет свои особенности, поскольку снижение ЛПНП происходит за счет мелких и атерогенных более плотных частиц. Одновременно с этим происходит увеличение концентрации более крупных частиц ЛПНП, атерогенный эффект которых значительно менее выражен.

Таким образом, в целом антиатерогенное влияние пиоглитазона проявляется не только в виде снижения ТГ, повышения ЛПВП, увеличения поглощения СЖК адипоцитами, но и за счет снижения атерогенной фракции ЛПНП [16, 19]. Здесь уместно разделить представителей класса ТЗД, поскольку именно в антиатерогенном влиянии отмечены различия пиоглитазона и росиглитазона. Прямые сравнительные исследования продемонстрировали, что росиглитазон также приводил к увеличению уровня ЛПВП, однако, в отличие от пиоглитазона, стимулировал значимое увеличение ЛПНП и общего холестерина [22].

Таким образом, пиоглитазон обладает значительным количеством плейотропных эффектов, выходящих за рамки контроля гликемии, воздействуя на различные компоненты метаболического синдрома, что, по-видимому, может сказаться на улучшении прогноза пациентов (рис. 1) [20, 23, 24].

● **Рисунок 1.** Влияние пиоглиитазона на факторы риска и биомаркеры [20, 23, 24]

● **Figure 1.** Effect of pioglitazone on risk factors and bio-markers [20, 23, 24]



КРУПНОМАСШТАБНЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ОБСЕРВАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТААНАЛИЗЫ

Влияние пиоглиитазона на липидный обмен и неконтролируемые сердечно-сосудистые факторы риска, а также противоречивые результаты исследований других препаратов данного класса послужили поводом для изучения кардиоваскулярной безопасности и различных аспектов его эффективности.

Исследование CHICAGO (толщина комплекса интим-медиа (ТКИМ) сонной артерии при атеросклерозе с использованием пиоглиитазона) проводилось в течение 72 нед. при сравнении пациентов, принимавших пиоглиитазон и глимепирид [25]. Первичной конечной точкой исследования было абсолютное изменение ТКИМ задней стенки правой и левой общих сонных артерий по сравнению с исходным уровнем. Изменение максимальной ТКИМ от исходного уровня до конечного визита было включено в качестве вторичной конечной точки. Доказано, что у пациентов с СД2 изменение ТКИМ не только значительно повышает прогноз риска сердечно-сосудистых событий, но и с течением времени коррелирует с их частотой [26]. Также были определены комбинированные клинические конечные точки: сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт и реваскуляризация коронарных артерий, каротидная эндартерэктомия / стентирование сонных артерий, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или застойной сердечной недостаточности (СН).

Данное исследование также включало динамический контроль продолжительностью до 72 нед. после 3–6 мес. лечения в предыдущих исследованиях с использованием пиоглиитазона [27].

В исследовании было продемонстрировано положительное влияние пиоглиитазона на дислипидемию с повышением уровня ЛПВП и снижением уровня ТГ. Так, уровень

ТГ после 78 нед. наблюдения снизился на 13,5% в группе пиоглиитазона и парадоксально увеличился на 2,1% в группе глимепирида (15,6%; 95% доверительный интервал (ДИ): 24,0–7,3%; $P = 0,001$). Средние исходные уровни ЛПНП составляли 113,8 (СО, 2,4) мг/дл (2,95 (СО, 0,062) ммоль/л) в группе пиоглиитазона и 111,3 (СО, 2,4) мг/дл (2,88 (СО, 0,062) ммоль/л) в группе глимепирида. В конце исследования концентрация ЛПНП увеличилась на 5,8 и 1% в группах пиоглиитазона и глимепирида соответственно: по-видимому, в случае с пиоглиитазоном это произошло за счет неатерогенных фракций, к тому же эти изменения не были статистически значимыми ($P = 0,12$).

Само по себе улучшение липидного спектра косвенно могло способствовать улучшению ТКИМ. Также остается возможным, что ТЗД могут оказывать прямое благотворное влияние на стенку сосуда. На рис. 2 [25, 28] показано изменение среднего значения ТКИМ задней стенки правой и левой общих сонных артерий от исходного уровня до 72-й недели. Исходное среднее значение ТКИМ составило 0,771 (SD 0,008) мм и 0,779 (SD 0,008) мм в группах пиоглиитазона и глимепирида соответственно. Изменение по сравнению с исходным уровнем (заданная первичная конечная точка) в группе пиоглиитазона составило $-0,001$ мм, а в группе глимепирида $+0,012$ мм. Таким образом, за 18 мес. у пациентов с СД2 пиоглиитазон по сравнению с глимепиридом замедлил прогрессирование ТКИМ.

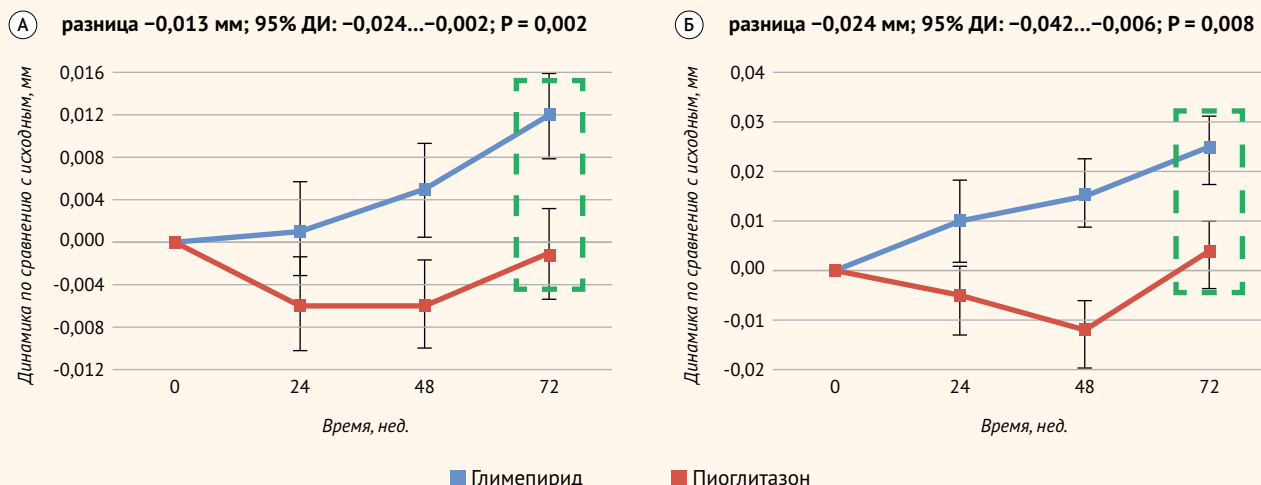
Положительный эффект пиоглиитазона на ТКИМ у пациентов с СД2 согласуется с результатами исследования PERISCOPE (влияние пиоглиитазона на регрессию внутрисосудистой сонографической коронарной обструкции, проспективная оценка), целью которого являлось трехлетнее сравнение эффективности двух альтернативных подходов: стратегии увеличения эндогенного инсулина (глимепирид) и стратегии повышения чувствительности к инсулину (пиоглиитазон) у пациентов с СД2 и сопутствующей ишемической болезнью сердца.

В данном исследовании установлено положительное влияние пиоглиитазона на липидный профиль: уровень ЛПВП увеличился по сравнению с исходным уровнем значительно больше в группе лечения пиоглиитазоном по сравнению с глимепиридом ($p < 0,001$). По результатам исследования состоялось большее снижение концентрации ТГ по сравнению с исходным уровнем, чем в группе глимепирида, и высокочувствительного С-реактивного белка, что подтвердило более благоприятные эффекты в группе пиоглиитазона по сравнению с группой глимепирида ($p < 0,001$ для обоих сравнений) [29].

В исследовании PERISCOPE первичный показатель эффективности, определенный как среднеквадратичное процентное изменение объема атеромы, увеличился на 0,73% (95% ДИ: 0,33–1,12) в группе пациентов, получающих глимепирид ($p < 0,001$ для изменения по сравнению с исходным уровнем), и снизился на 0,16% (95% ДИ: 0,57–0,25) в группе пиоглиитазона ($P = 0,44$ для изменения по сравнению с исходным уровнем; между группами лечения, $P = 0,002$) (рис. 3) [29]. Анализ первичной конечной точки с поправкой на исходные различия в курении существенно не изменил результаты.

● **Рисунок 2.** Динамика средней (А) и максимальной (Б) толщины комплекса интима-медиа сонной артерии к 72-й неделе в исследовании CHICAGO (адаптировано из [25, 28])

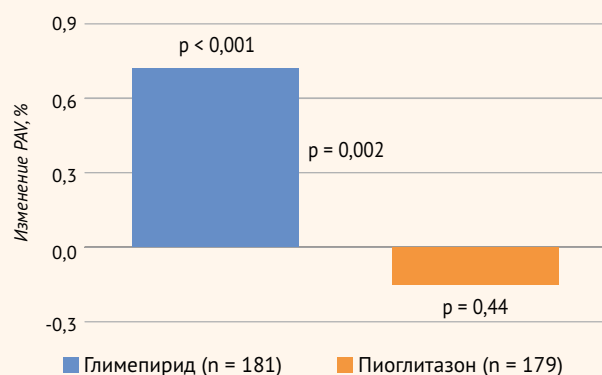
● **Figure 2.** Changes in mean (A) and maximum (B) carotid intima-media thickness by week 72 in the CHICAGO study (adapted from [25, 28])



426 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, терапия пиоглитазоном 15–45 мг или глимепиридом 1–4 мг.

● **Рисунок 3.** Изменение объема атеросклеротической бляшки (%) в исследовании PERISCOPE [29]

● **Figure 3.** Changes in atherosclerotic plaque volume (%) in the PERISCOPE study [29]



Примечание. PAV (Percent Atheroma Volume) – относительный объем атеросклеротической бляшки.

Полученные результаты подтверждают вывод, сделанный в исследовании CHICAGO: прием пиоглитазона улучшает состояние сосудов, не только снижая ТКИМ по сравнению с глимепиридом, но и существенно уменьшая объем атеросклеротической бляшки. Это позволяет предположить, что лечение пиоглитазоном по сравнению с глимепиридом может предотвратить прогрессирование атеросклероза у пациентов с СД2 в течение 18 мес. лечения. Пациенты, рандомизированные в группу пиоглитазона, показали более низкую скорость прогрессирования коронарного атеросклероза в широком спектре предварительно определенных и исследовательских подгрупп. Эти данные могут иметь важное значение для определения оптимальной стратегии ведения пациентов с СД2 и коронарным атеросклерозом.

Частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была одинаковой в обеих группах лечения,

поскольку исследование не имело достаточной мощности для выявления различий в заболеваемости и смертности.

Точный механизм наблюдаемого антиатеросклеротического эффекта пиоглитазона остается неясным. Как и в других исследованиях, в данном КИ отмечено благоприятное влияние пиоглитазона на несколько биомаркеров, связанных с прогрессированием атеросклероза, включая увеличение на 16% уровня ЛПВП, а также существенное снижение уровня ТГ (15%) и С-реактивного белка (45%). По-видимому, важнейшим эффектом пиоглитазона является значительное снижение уровня инсулина в сыворотке крови натощак. ИР, приводящая к гиперинсулинемии, связана с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [30]. Таким образом, можно предположить, что инсулиносенсибилизирующая терапия дает независимые антиатеросклеротические преимущества по сравнению со стратегией лечения, вызывающей гиперинсулинемию.

Полученные результаты в значительной степени согласуются с данными исследования PROactive (проспективное КИ пиоглитазона при макрососудистых событиях) [15]. В этом исследовании было рандомизировано более 5000 пациентов с СД2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которых разделили на 2 группы: принимающих пиоглитазон или плацебо в дополнение к существующей терапии. Целью исследования было выяснить, снижает ли пиоглитазон сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД2, а также оценить безопасность и переносимость такого лечения.

Первичной конечной точкой было установлено время от рандомизации до смертности от всех причин, нефатального ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острого коронарного синдрома, эндоваскулярного или хирургического вмешательства на коронарных артериях или артериях ног или ампутации бедра. Вторичными конечными точками были установлены время до первого случая смерти от любой причины, ИМ, ОНМК, сердечно-

сосудистая смерть и время до отдельных компонентов первичной комбинированной конечной точки.

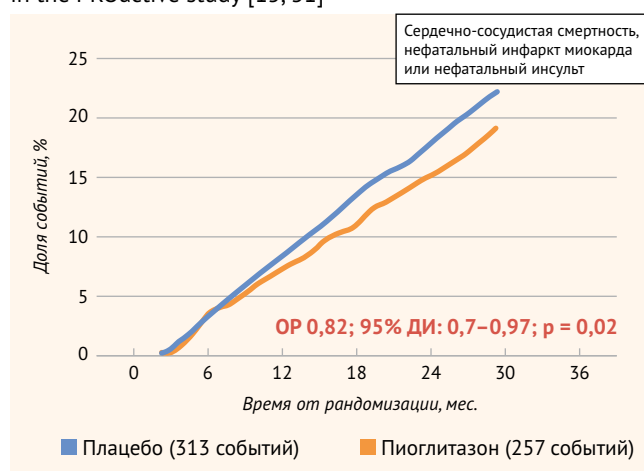
В результате проведенного исследования установлено, что значимого снижения относительного риска (ОР) первичной комбинированной конечной точки по сравнению с плацебо на фоне терапии не произошло: ОР 0,9; 95% ДИ: 0,8–1,02; $p = 0,095$. По-видимому, это связано с малообоснованным и чрезвычайно широким этиологическим и патофизиологическим выбором компонентов первичной точки.

Но вместе с тем при анализе вторичной конечной точки (рис. 4) [15, 31] в группе пациентов, принимавших пиоглитазон, вероятность достижения комбинированной точки MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ, инсульт) была статистически значимо ниже на 18% по сравнению с группой плацебо.

Важно отметить, что последующий (post-hoc) анализ показал, что пациенты, принимавшие пиоглитазон, характеризовались на 28% снижением риска развития повторного фатального/нефатального ИМ и на 47% более низ-

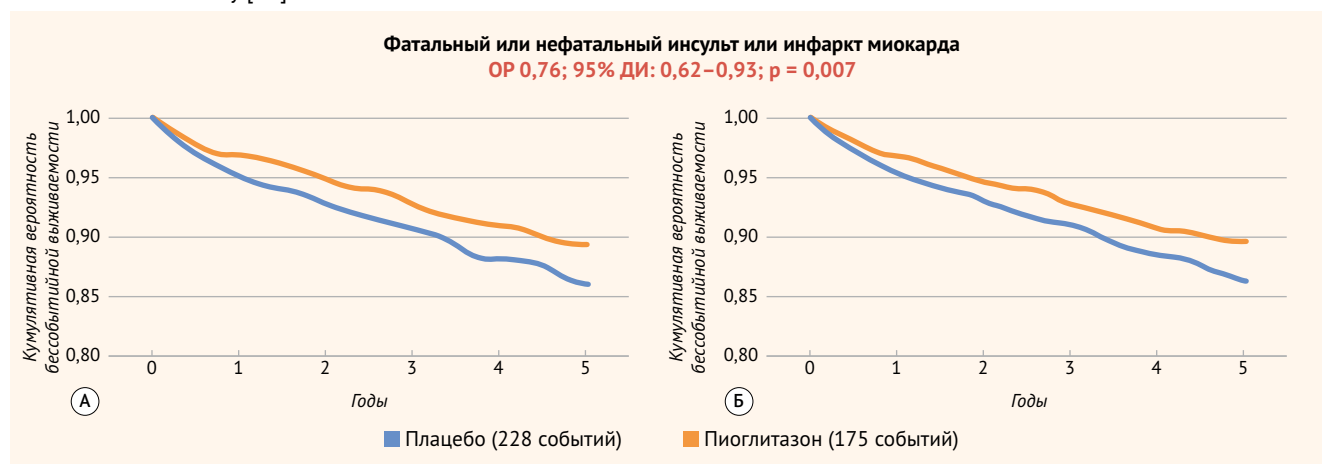
● **Рисунок 4.** Достижение вторичной конечной точки (MACE) в исследовании PROactive [15, 31]

● **Figure 4.** Achievement of the secondary endpoint (MACE) in the PROactive study [15, 31]



● **Рисунок 5.** Достижение первичной конечной точки (фатальные или нефатальные инсульт или инфаркт миокарда) у пациентов с инсулинорезистентностью в исследовании IRIS [35]

● **Figure 5.** Achievement of the primary endpoint (fatal or non-fatal stroke or myocardial infarction) in patients with insulin resistance in the IRIS study [35]



кой частотой развития повторного фатального/нефатального инсульта [32].

Несмотря на увеличение зарегистрированной СН у пациентов, принимающих пиоглитазон, в исследовании PROactive число смертей от данной причины было одинаковым в каждой группе, а частота госпитализаций по поводу СН составила 5,7 и 4,1% пациентов, получавших пиоглитазон и плацебо соответственно. Более того, ретроспективный анализ времени до развития события показал, что среди пациентов с серьезной СН риск последующей смерти, возникновения ИМ или инсульта был на 36% ниже в группе пиоглитазона в сравнении с группой плацебо [33].

Эффекты пиоглитазона изучались не только во влиянии на сердечно-сосудистые, но и на цереброваскулярные события у пациентов без явных нарушений углеводного обмена, что значительно расширяет наши представления об области применения ТЗД. Этой новой вехой изучения пиоглитазона стало исследование IRIS (терапия ИП после инсульта), основная цель которого заключалась в проверке гипотезы о том, что пиоглитазон снижает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у пациентов без СД2, у которых имелась ИП наряду с недавно перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой [34].

ИП определялась по индексу HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance), и при значении более 3,0 пациенты разделялись на равные группы: одна группа получала пиоглитазон, вторая – плацебо [35].

Первичной точкой были определены первый фатальный или нефатальный инсульт или фатальный или нефатальный ИМ. Заранее заданными вторичными исходами были инсульт; ИМ; комбинация инсульта, ИМ или СН, приводящая к госпитализации или смерти; смерть от любой причины; новые случаи СД2; снижение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем. В результате проведенного исследования установлено, что пиоглитазон по сравнению с плацебо снижает ОР инсульта или ИМ (фатальных или нефатальных) на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,62–0,93; $p = 0,0075$) у пациентов с ИП, но без СД (рис. 5) [35].

Оценка вторичных конечных точек также показала позитивное влияние пиоглиитазона, снижающего на 52% вероятность прогрессирования до СД2, по сравнению с группой плацебо – 73 (3,8%) против 149 (7,7%) (ОР 0,48; 95% ДИ 0,33–0,69; $P = 0,0001$) [36]. Пиоглиитазон не оказывал значительного влияния на когнитивные функции пациентов по сравнению с плацебо.

Помимо крупных рандомизированных проспективных исследований, значительный объем данных был получен в обсервационных исследованиях реальной клинической практики, показавших очевидную пользу применения пиоглиитазона в различных условиях и когортах пациентов [37].

Так, ретроспективный анализ 91 511 пациентов в базе данных общей практики Великобритании (GPRD), проводимый на протяжении 7,1 года, показал, что применение пиоглиитазона приводило к снижению смертности от всех причин на 39% по сравнению с метформином [38]. В другом анализе этой базы у 27 457 пациентов, получающих метформин, добавление пиоглиитазона ассоциировалось со значительным снижением смертности от всех причин (ОР 0,71) и комбинированной конечной точки смертности от всех причин или тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,75) [39]. В КИ, в котором сравнивали 56 536 пациентов с СД2, впервые принимавших пиоглиитазон или инсулин, было установлено снижение смертности от всех причин на 67% в пользу пиоглиитазона [40]. В мета-анализе 9 рандомизированных контролируемых исследований пиоглиитазон статистически значимо снижал риск серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом (ОР 0,83) и предиабетом или ИМ (ОР 0,77) [41].

Примечательно, что положительный кардиопротективный эффект пиоглиитазона во всех этих исследованиях наблюдался на фоне применения препаратов, имеющих убедительную доказательную базу по влиянию на сердечно-сосудистые заболевания, включая антигипертензивные и гиполипидемические препараты, антиагреганты, что свидетельствует о том, что пиоглиитазон, подобно ИНГЛТ-2 и агПП-1, способен снижать остаточный сердечно-сосудистый риск.

Говоря о КИ, изучавших эффекты пиоглиитазона, нельзя не упомянуть еще одно исследование сердечно-сосудистых исходов – открытое рандомизированное исследование TOSCA-IT с условно отрицательным результатом. В исследовании 3041 пациент с СД2 и субоптимальным гликемическим контролем на фоне монотерапии метформином наблюдался после назначения либо препаратов сульфонилмочевины, либо пиоглиитазона в среднем 4,8 года. Поскольку только у 11% в анамнезе имелись сердечно-сосудистые заболевания, это была, по сути, популяция для изучения первичной профилактики интервенций. Первичная конечная точка (смерть от всех причин, нефатальные ИМ и инсульт, срочная реваскуляризация коронарных артерий) достигалась с одинаковой частотой между двумя группами пиоглиитазона (6,8%) против группы препаратов сульфонилмочевины (7,2%) (ОР 0,96, $p = 0,40$) [42]. Анализируя полученный нейтральный результат, важно отметить методологические ограничения

исследования, связанные с открытым (неослепленным) дизайном и досрочным прекращением участия пациентов в исследовании (либо частичное, либо полное, что составило около 30% пациентов), вероятно, из-за разногласий по поводу его безопасности, возникших в ходе исследования. Кроме того, частота сердечно-сосудистых событий, обусловленная выбранной «благополучной» когортой больных, оказалась весьма невысокой и составила 1,5 случая на 100 человеко-лет, что с учетом запланированной длительности исследования определило невысокую статистическую мощность для оценки эффективности интервенций. Эта проблема была скорректирована при повторном анализе протокола, в котором оценивались только те пациенты, которые продолжили прием изучаемого препарата до конца исследования. Здесь ОР достижения первичной конечной точки достиг уровня статической значимости и был ниже в группе пиоглиитазона по сравнению с препаратами сульфонилмочевины (ОР 0,67, $p = 0,03$), однако интерпретировать подобный результат вторичного анализа следует с осторожностью [2].

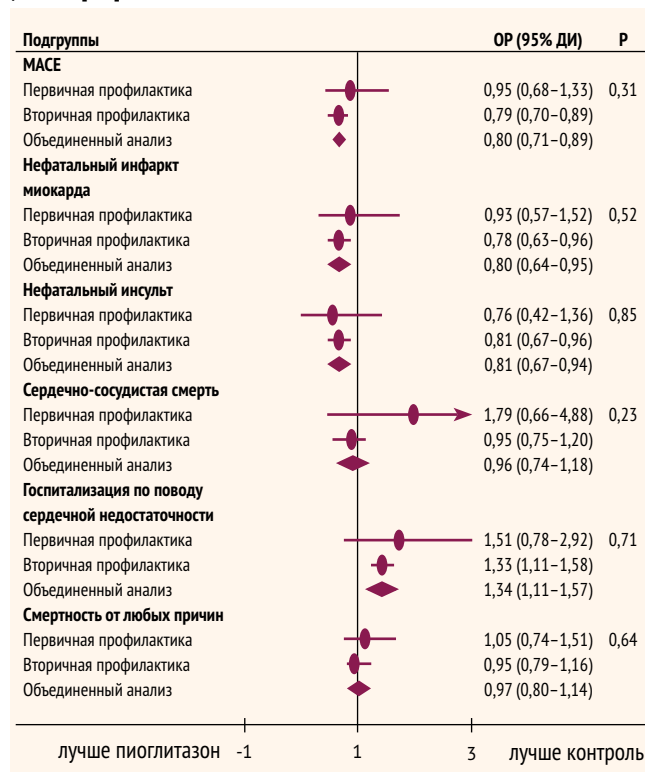
Пожалуй, особым событием, призванным пролить свет на вопрос приоритизации назначения пиоглиитазона, стал самый масштабный на сегодня метаанализ, представленный в 2019 г. Y. Zhou et al. В него были включены 26 рандомизированных исследований с 19 645 участниками для оценки влияния пиоглиитазона на первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 или высоким риском его развития. Анализ подгрупп этого массива данных подтвердил статистически значимое 20%-е снижение ОР MACE. Аналогичное снижение риска наблюдалось для двух отдельных компонентов MACE: нефатального ИМ – на 20% и нефатального инсульта – на 19%, при этом оказав нейтральное влияние на сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин. У пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями и манифестной СН, напротив, применение пиоглиитазона оказалось связано с увеличением риска госпитализаций на 33% (но не у пациентов с множественными факторами риска, где увеличение числа госпитализаций по поводу СН не достигло уровня значимости) (рис. 6) [43].

При оценке подгрупп кардиопротективные эффекты пиоглиитазона были подтверждены как у пациентов с предиабетом (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,63–0,92), так и с СД2 (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,72–0,95). Интересно, что в субанализе при этом более высокая эффективность во влиянии на MACE была отмечена у пациентов, принимавших 30 мг пиоглиитазона (ОР 0,36) по сравнению с 45 мг (ОР 0,82). Еще одним важным результатом данного метаанализа стало изучение воздействия пиоглиитазона на почечные исходы, в результате которого выявлено значимое снижение альбуминурии на 18,5% по сравнению с плацебо [43].

Таким образом, большое количество доказательств – от клинических испытаний до обсервационных исследований – подтверждает, что польза от пиоглиитазона выше при вторичной, чем при первичной профилактике у пациентов как с СД2, так и с предиабетом/ИР, скорее всего, за счет благоприятного воздействия на атеросклероз [2].

● **Рисунок 6.** Влияние пиоглитазона на сердечно-сосудистые конечные точки [43]

● **Figure 6.** Effects of pioglitazone on cardiovascular endpoints [43]



ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА ПОЧЕЧНЫЕ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Сегодня хорошо обоснован факт, что пациенты с СД2 и хронической болезнью почек (ХБП) относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, именно поэтому постоянно продолжается поиск лекарственных средств, способных улучшить прогноз таких больных.

В исследовании QUARTET при применении пиоглитазона был получен стойкий положительный эффект в отношении снижения альбуминурии (оцениваемой как отношение альбумина к креатинину в разовой порции мочи) [44]. В ретроспективном анализе PROactive было показано, что пациенты с ХБП стадии 3а и менее, получавшие лечение пиоглитазоном, значимо реже (–34%) достигали вторичной конечной точки (смертность от всех причин, нефатальные ИМ или инсульт) (ОР 0,66; 95% ДИ: 0,45–0,98), но такой ассоциации не наблюдалось среди пациентов с лучшей функцией почек [45].

В еще одном метаанализе, изучавшем влияние ТЗД на больных с ХБП и СД2, было получено значимое снижение альбумин-креатининового соотношения – на 24,8% (95% ДИ: –39,6...–10,0), вызванное их применением [46].

В ретроспективном анализе S. Brunelli et al., включившем в себя 5290 диализных пациентов с СД, продемонстрировано заметное снижение – на 35% – ОР смертно-

сти от всех причин (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,48–0,87) у пациентов, получавших ТЗД [47]. Снижение риска смертности от всех причин было еще более выраженным (–47%) у тех больных, которые получали ТЗД без инсулина (ОР 0,53; 95% ДИ: 0,31–0,89; $P < 0,02$), но при комбинации ТЗД с инсулином их протективный эффект исчезал (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,43–1,55).

Таким образом, использование ТЗД способствует снижению альбуминурии у больных СД2 и ХБП, а также приводит к улучшению прогноза в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у этой когорты пациентов. Важно отметить, что, несмотря на положительные эффекты, пиоглитазон следует применять с особой осторожностью при ХБП 4-й и 5-й стадии из-за риска развития СН, а также задержки воды и натрия.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Увеличение массы тела. В проведенных КИ не только изучались эффективность и кардиобезопасность, но и рассматривались побочные эффекты пиоглитазона. На фоне терапии ТЗД часто наблюдается прибавка массы тела, которая составляет по разным источникам от 2,30 до 4,25 кг в течение 1 года и зависит от дозы [48]. Если учесть, что ожирение является существенным фактором риска развития ИР, важно детализировать причины увеличения массы тела при применении пиоглитазона [49]. Механизм набора массы тела объясняется как стимуляцией рецепторов PPAR-γ в гипоталамусе, вследствие чего повышается аппетит, так и одновременной активацией адипогенеза в клетках жировой ткани. При этом важно отметить, что адипогенез после активации пиоглитазоном рецепторов PPAR-γ и усиления дифференцировки преадипоцитов происходит за счет производства малых инсулиночувствительных адипоцитов [50]. Это сдвигает популяции жировых клеток от больших инсулинорезистентных в пользу небольших чувствительных к инсулину адипоцитов с одновременным перераспределением жира из висцеральных и эктопированных депо в подкожные. Конечным результатом становится более благоприятное распределение жира в подкожных депо, где он является более метаболически доброкачественным и не продуцирует провоспалительные адипокины и атерогенные липидные метаболиты, усугубляющие ИР. Это объясняет тот факт, что чем больше увеличение массы тела на фоне приема ТЗД, тем больше улучшаются чувствительность к инсулину и функция β-клеток, а также больше снижается HbA1c. Неслучайно увеличение массы тела, а не ее потеря оказалось связано с увеличением выживаемости в исследовании PROactive [51].

У пациентов с СД2, получавших пиоглитазон в течение 3–6 лет, не наблюдалось специфических побочных эффектов увеличения жировой массы. Увеличение массы тела дозозависимо и может быть сведено к минимуму назначением пиоглитазона в дозе, не превышающей 30 мг/сут, при которой наблюдается 80%-й глюкозоснижающий эффект. Примечательно, что повышение

физической нагрузки на фоне приема ТЗД снижает побочные эффекты и улучшает положительные свойства этой группы сахароснижающих препаратов [2, 48].

Формирование отеков. Помимо адипогенеза, увеличение массы тела может определять и задержка жидкости, вызываемая приемом ТЗД у части пациентов. Действительно, при использовании пиоглитазона в качестве монотерапии отеки наблюдаются у 5–10% пациентов, и, как и прибавка массы тела, зависят от дозы [51]. Механизм появления отеков обусловлен двумя факторами: периферической вазодилатацией и повышением инсулиностимулированной реабсорбции натрия в почках, приводящей к задержке жидкости и гиперволемии. Можно предположить, что снижение сосудистого тонуса и вазодилатация, вызываемые ТЗД, являются более доминирующей причиной, чем задержка и нарастание натрия, поскольку увеличение его общего содержания не снижает стойкие антигипертензивные эффекты пиоглитазона [2, 20].

У участников исследования PROactive с диагностированной СН не наблюдалось увеличения сердечно-сосудистых событий по сравнению с лицами, получавшими плацебо [15]. В исследовании IRIS частота СН также не росла, хотя у этой когорты цереброваскулярных пациентов было меньше случаев ишемической болезни сердца, чем у участников PROactive [35]. Существенным обстоятельством является то, что пиоглитазон не оказывает явного негативного влияния на функцию левого желудочка и улучшает диастолическую дисфункцию. Тем не менее пиоглитазон не следует использовать у пациентов с СД2 и симптомами СН, поскольку это может привести к клиническому ухудшению СН [52]. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости сообщать своему врачу о пастозности и отеках стоп и лодыжек или об одышке. Устранить возникшую задержку жидкости следует снижением дозы пиоглитазона и (или) назначением диуретиков, действующих в дистальных канальцах нефрона, такими как спиронолактон или триамтерен [53].

Переломы костей. В результатах проведенных КИ сообщалось об увеличении частоты переломов костей у лиц с СД2, получавших ТЗД. Переломы были связаны с травмой, возникали в основном у женщин в постменопаузе и локализовались в дистальных отделах трубчатых костей конечностей. Избыточный риск переломов составляет 0,8 переломов на 100 пациенто-лет (1,9 против 1,1 в группе пиоглитазона по сравнению с контролем) [54]. Таким образом, рекомендуется назначать с осторожностью или избегать назначения пиоглитазона у лиц с высоким риском переломов, включая прежде всего женщин в постменопаузе с остеопорозом или женщин с переломами в анамнезе [2].

Что же касается риска развития рака мочевого пузыря, то первоначальные сообщения о повышении его частоты не подтвердились, однако клинические фармакологи рекомендуют не использовать пиоглитазон у пациентов с СД2 и активным раком мочевого пузыря или раком мочевого пузыря в анамнезе [2].

Очевидно, что описанные нежелательные явления ни в коей мере не снижают ценности тех выдающихся результатов по снижению сердечно-сосудистых событий, которые могут быть достигнуты в результате уменьшения ИР, и пиоглитазон должен широко использоваться для снижения кардиоваскулярного риска у целевых больных СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере того как мы переходим к новой, основанной на доказательствах эре лечения СД2 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, крайне важно, чтобы выбираемые методы лечения не только улучшали гликемический контроль, но и позитивно влияли на прогноз пациентов.

В этом смысле определенно назрела необходимость в терминологическом и идеологическом разделении всех классов препаратов для лечения СД2 на сахароснижающие и антидиабетические. К первым сегодня следует отнести препараты с изолированным сахароснижающим действием без значимого влияния на кардиоренометаболический континуум (метформин, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, инсулин). К антидиабетическим препаратам в настоящее время следует отнести лекарственные средства с разнообразными плейотропными эффектами и убедительным влиянием на сердечно-сосудистые и почечные исходы (иНГЛТ-2, агПП-1).

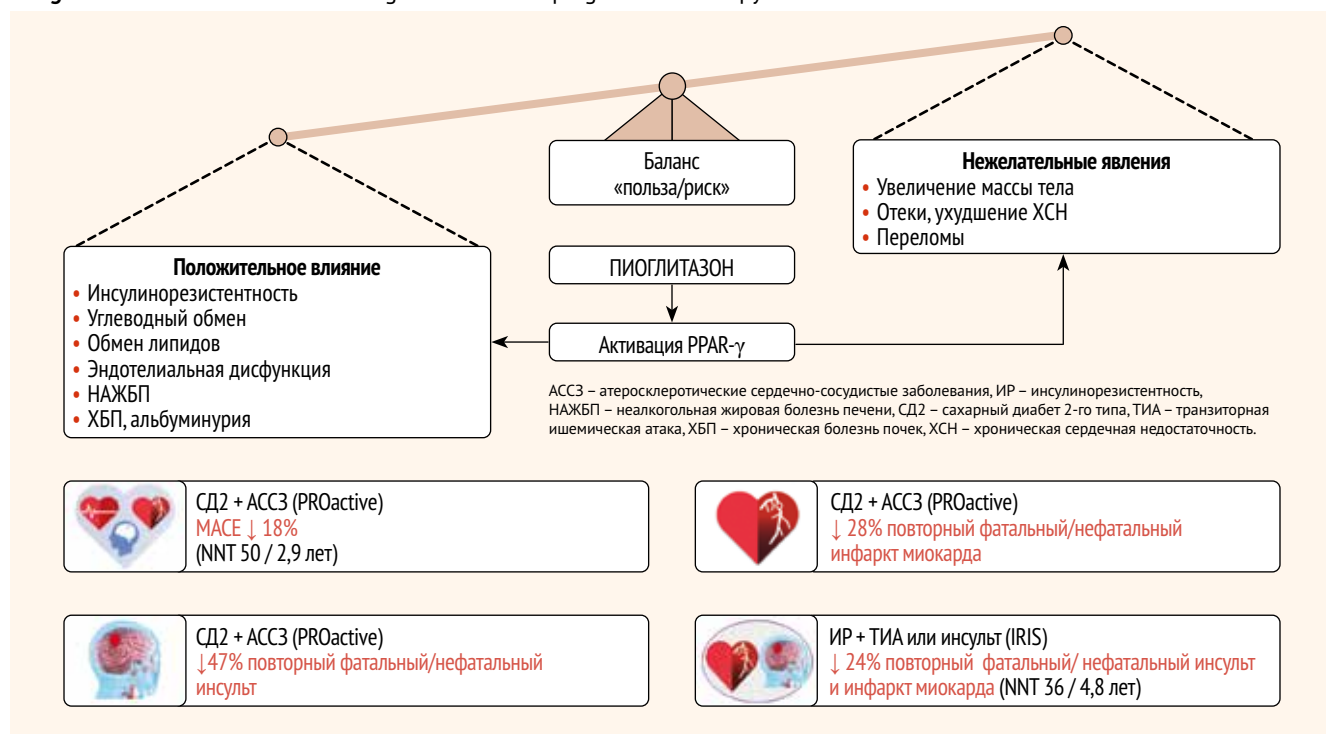
Совершенно очевидно, что пиоглитазон является антидиабетическим препаратом, поскольку в результате многочисленных рандомизированных КИ установлено, что его применение значимо снижает кардиоваскулярный риск и приводит к выраженному антиатеросклеротическому эффекту (*рис. 7*) [16–18].

Хотя использование пиоглитазона до сих пор сопровождается некоторыми предубеждениями, проведенные рандомизированные КИ показывают, что величина снижения МАСЕ, полученная на фоне терапии этим препаратом, сравнима с эффектом, наблюдаемым при применении таких более новых средств, как иНГЛТ-2 и агПП-1 (и более дорогих – как для пациента, так и для системы здравоохранения). Именно поэтому сегодня в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) ТЗД следуют 3-й линией за упомянутыми инновационными классами препаратов для пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском. При этом пиоглитазон остается единственным доступным инсулиносенситайзером, оказывающим мощное благотворное влияние на функции β -клеток и многие компоненты метаболического синдрома.

Нечастые нежелательные явления, связанные с механизмом действия ТЗД, необходимо учитывать при назначении пиоглитазона и в случае их манифестации и устранять за счет снижения дозы или комбинации с другими препаратами (диуретики, иНГЛТ-2, агПП-1).

Таким образом, пиоглитазон – высокоэффективный антидиабетический препарат, обладающий комплексным воздействием на кардиоваскулярные и метаболические

● **Рисунок 7.** Клинические эффекты и стратегические результаты при применении пиоглитазона
 ● **Figure 7.** Clinical effects and strategic outcomes of pioglitazone therapy



факторы риска и с доказанным положительным влиянием на сердечно-сосудистые исходы, что требует пересмотра его роли в терапевтическом арсенале и активного практического применения.

В Российской Федерации зарегистрирована фиксированная комбинация пиоглитазона с алоглиптином – ингибитором дипептидилпептидазы-4 (препарат Инкресинк),

позволяющая комплексно управлять СД2 с воздействием на большое количество патогенетических звеньев заболевания с низким риском гипогликемий и однократным приемом 1 раз в сутки.

Поступила / Received 18.04.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 04.05.2022
 Принята в печать / Accepted 06.05.2022

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 10. М.; 2021. 222 с.* Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. (eds.). *Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Issue 10. Moscow; 2021. 222 p.* (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
- DeFronzo R.A., Inzucchi S., Abdul-Ghani M., Nissen S.E. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(2):133–143. <https://doi.org/10.1177/1479164118825376>.
- Rawshani A., Rawshani A., Franzén S., Eliasson B., Svensson A.M., Miftaraj M. et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1407–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>.
- Салухов В.В., Ромашевский Б.В. Современные аспекты превентивной терапии сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет.* 2019;(4):6–13. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-6-13>. Salukhov V.V., Romashevsky B.V. Modern aspects for preventive therapy of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(4):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-6-13>.
- Low Wang C.C., Hess C.N., Hiatt W.R., Goldfine A.B. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016;133(24):2459–502. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194>.
- Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. *Сахарный диабет.* 2016;19(6):494–510. <https://doi.org/10.14341/DM8216>. Salukhov V.V., Demidova T.Yu. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(6):494–510. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8216>.
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erond N. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
- Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457–2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>.
- Chao L., Marcus-Samuels B., Mason M.M., Moitra J., Vinson C., Arioglu E. et al. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J Clin Invest.* 2000;106(10):1221–1228. <https://doi.org/10.1172/JCI11245>.
- Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457–2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>.
- Nissen S.E., Wolski K., Topol E.J. Effect of rosiglitazone on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2005;294(20):2581–2586. <https://doi.org/10.1001/jama.294.20.joc50147>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9).

16. Аметов А.С., Сокарева Е.В. Пиоглитазон в лечении сахарного диабета 2-го типа. *РМЖ*. 2010;18(23):1423–1428. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Pioglitazon_v_lechenii_saharnogo_diabeta_2go_tipa. Ametov A.S., Sokareva E.V. Pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *RMJ*. 2010;18(23):1423–1428. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Pioglitazon_v_lechenii_saharnogo_diabeta_2go_tipa.
17. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):193–205. <https://doi.org/10.14341/DM9570>. Salukhov V.V., Khalimov Yu.S., Shustov S.B., Kadin D.V. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):193–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
18. Пешева Е.Д., Фадеев В.В. Пиоглитазон – забытый сахароснижающий препарат с доказанными кардиопротективными и нефропротективными свойствами. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):366–371. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200892>. Pesheva E.D., Fadeev V.V. Pioglitazone is a forgotten hypoglycemic drug with proven cardioprotective and nephroprotective properties. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):366–371. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200892>.
19. Nesti L., Tricò D., Mengozzi A., Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01294-7>.
20. Schernthaner G., Currie C.J., Schernthaner G.H. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care*. 2013;36(2 Suppl.):S155–161. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2031>.
21. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C. et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305–315. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>.
22. Deeg M.A., Buse J.B., Goldberg R.B., Kendall D.M., Zagar A.J., Jacober S.J. et al. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2458–2464. <https://doi.org/10.2337/dc06-1903>.
23. Hurren K.M., Dunham M.W. Are thiazolidinediones a preferred drug treatment for type 2 diabetes? *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):131–133. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1853100>.
24. Consoli A., Formoso G. Do thiazolidinediones still have a role in treatment of type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):967–977. <https://doi.org/10.1111/dom.12101>.
25. Вербовой А.Ф. *Метаболический синдром*. Самара: Волга-Бизнес; 2010. 48 с. Verbovoy A.F. *Metabolic syndrome*. Samara: Volga-Business; 2010. 48 p. (In Russ.)
26. Wagenknecht L.E., Zaccaro D., Espeland M.A., Karter A.J., O'Leary D.H., Haffner S.M. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(6):1035–1041. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.00000727273.67342.6D>.
27. Satoh N., Ogawa Y., Usui T., Tagami T., Kono S., Uesugi H. et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2493–2499. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.9.2493>.
28. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.296.21.joc60158>.
29. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.299.13.1561>.
30. Gast K.B., Tjeerdema N., Stijnen T., Smit J.W., Dekkers O.M. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e52036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052036>.
31. Wilcox R., Kupfer S., Erdmann E. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J*. 2008;155(4):712–717. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.029>.
32. Erdmann E., Dormandy J.A., Charbonnel B., Massi-Benedetti M., Moules I.K., Skene A.M. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(17):1772–1780. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.048>.
33. Erdmann E., Charbonnel B., Wilcox R.G., Skene A.M., Massi-Benedetti M., Yates J. et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care*. 2007;30(11):2773–2778. <https://doi.org/10.2337/dc07-0717>.
34. Viscoli C.M., Brass L.M., Carolei A., Conwit R., Ford G.A., Furie K.L. et al. Pioglitazone for secondary prevention after ischemic stroke and transient ischemic attack: rationale and design of the Insulin Resistance Intervention after Stroke Trial. *Am Heart J*. 2014;168(6):823–829.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.016>.
35. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>.
36. Inzucchi S.E., Viscoli C.M., Young L.H., Furie K.L., Gorman M., Lovejoy A.M. et al. Pioglitazone Prevents Diabetes in Patients With Insulin Resistance and Cerebrovascular Disease. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1684–1692. <https://doi.org/10.2337/dc16-0798>.
37. Strongman H., Christopher S., Majak M., Williams R., Bahmanyar S., Linder M. et al. Pioglitazone and cause-specific risk of mortality in patients with type 2 diabetes: extended analysis from a European multidatabase cohort study. *BMI Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000481. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000481>.
38. Tzoulaki I., Molokhia M., Curcin V., Little M.P., Millett C.J., Ng A. et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMI*. 2009;339:b4731. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4731>.
39. Morgan C.L., Poole C.D., Evans M., Barnett A.H., Jenkins-Jones S., Currie C.J. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4605–4612. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3034>.
40. Yang J., Vallarino C., Bron M., Perez A., Liang H., Joseph G., Yu S. A comparison of all-cause mortality with pioglitazone and insulin in type 2 diabetes: an expanded analysis from a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(11):2223–2231. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.941054>.
41. 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. *BMI Open*. 2017;7(1):e013927. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013927>.
42. Vaccaro O., Masulli M., Nicolucci A., Bonora E., Del Prato S., Maggioni A.P. et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multi-centre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887–897. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30317-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30317-0).
43. Zhou Y., Huang Y., Ji X., Wang X., Shen L., Wang Y. Pioglitazone for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):dgz252. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz252>.
44. Schernthaner G., Matthews D.R., Charbonnel B., Hanefeld M., Brunetti P. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6068–6076. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030861>.
45. Schneider C.A., Ferrannini E., Defronzo R., Schernthaner G., Yates J., Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):182–187. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007060678>.
46. Sarafidis P.A., Stafylas P.C., Georgianos P.I., Saratzis A.N., Lasaridis A.N. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(5):835–847. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.11.013>.
47. Brunelli S.M., Thadhani R., Ikizler T.A., Feldman H.I. Thiazolidinedione use is associated with better survival in hemodialysis patients with non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int*. 2009;75(9):961–968. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.4>.
48. Салухов В.В., Ильинская Т.А., Минаков А.А. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022;11(1):39–52. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>. Salukhov V.V., Ilyinskaya T.A., Minakov A.A. Influence of modern antidiabetic therapy on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2022;11(1):39–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>.
49. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение – основа метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):142–149. <https://doi.org/10.14341/omet12707>. Verbovoy A.F., Verbodaya N.I., Dolgikh Yu.A. Obesity is the basis of metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):142–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12707>.

50. Smith S.A. Central role of the adipocyte in the insulin-sensitising and cardiovascular risk modifying actions of the thiazolidinediones. *Biochimie*. 2003;85(12):1219–1230. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2003.10.010>.
51. Doehner W., Erdmann E., Cairns R., Clark A.L., Dormandy J.A., Ferrannini E., Anker S.D. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol*. 2012;162(1):20–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.039>.
52. 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. <https://doi.org/10.2337/dc17-0078>.
53. Nesto R.W., Bell D., Bonow R.O., Fonseca V., Grundy S.M., Horton E.S. et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation*. 2003;108(23):2941–2948. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103683.99399.7E>.
54. Betteridge DJ. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(7):759–771. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03187.x>.

Информация об авторах:

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; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Ковалевская Елена Александровна, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 6229-1315; fiil-elena@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Elena A. Kovalevskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 1st Department and Clinic (Advanced Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; fiil-elena@yandex.ru

Особенности терапевтического обучения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

А.В. Балашова , <https://orcid.org/0000-0003-0809-0787>, nasta6koklina@mail.ru

И.В. Глинкина, <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>, irina_glinkina@rambler.ru

М.Г. Павлова, <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X>, mgp.med@gmail.com

А.В. Одерий, <https://orcid.org/0000-0002-1756-1950>, anya.oderij2112@gmail.com

В.В. Фадеев, <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>, walfad@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Резюме

Терапевтическое обучение – это важнейший элемент безопасного и успешного лечения многих хронических заболеваний, в т. ч. сахарного диабета (СД). Несмотря на то что данные по эффективности обучения в пожилом возрасте ограничены, обучение в том или ином объеме показано всем пациентам с СД вне зависимости от возраста. Формат и программа обучения определяются клинической ситуацией и особенностями пациента. Пожилые люди с СД 2-го типа представляют гетерогенную с клинической точки зрения группу: различаются не только по целям гликемического контроля, но и наличию возраст-ассоциированных проблем – так называемых гериатрических синдромов. Гериатрические синдромы могут как влиять на эффективность обучения, так и предопределять оптимальный формат обучения, что обуславливает необходимость их скрининга перед началом обучения. Для специалиста, проводящего обучение, наиболее значимыми среди этих синдромов представляются функциональная зависимость, когнитивные и сенсорные нарушения, депрессия, саркопения, мальнутриция и полипрагмазия. Улучшению обучения у пожилых пациентов с СД 2-го типа в реальной клинической практике могли бы способствовать: учет фенотипа пациента при выборе формата и программы обучения, создание гериатрических школ диабета с программой, направленной на решение более широкого спектра возраст-ассоциированных проблем, а также расширение баз для проведения школ. Также необходимо проведение клинических исследований, в которых эффективность обучения у пожилых людей с СД оценивалась бы не только с общепринятых диабетологических позиций, но и с учетом его влияния на возраст-ассоциированные проблемы.

Ключевые слова: пожилой пациент, сахарный диабет 2-го типа, терапевтическое обучение, гериатрический синдром, функциональный статус, когнитивное нарушение

Для цитирования: Балашова А.В., Глинкина И.В., Павлова М.Г., Одерий А.В., Фадеев В.В. Особенности терапевтического обучения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2022;16(10):22–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-22-32>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Special considerations in the therapeutic education of elderly with diabetes mellitus type 2

Anastasia V. Balashova , <https://orcid.org/0000-0003-0809-0787>, nasta6koklina@mail.ru

Irina V. Glinkina, <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>, irina_glinkina@rambler.ru

Maria G. Pavlova, <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X>, mgp.med@gmail.com

Anna V. Oderiy, <https://orcid.org/0000-0002-1756-1950>, anya.oderij2112@gmail.com

Valentin V. Fadeev, <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>, walfad@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Diabetes self-management education (DSME) is an essential part of effective and safe treatment of chronic conditions such as diabetes mellitus (DM). Though the data on DSME effectiveness in elderly are limited, all patients should be educated regardless of age. The form of learning and education program may vary depending on the clinical situation and the patient's characteristics. Age-related problems, so-called geriatric syndromes, determinant heterogeneity of elderly diabetic population. Geriatric syndromes should be taken into account to choose proper treatment goals and optimal education programs. Functional dependency, cognitive decline, depression, sarcopenia, malnutrition and polypharmacy seems to be most important in the education context. The development of geriatric education program with a broad focus on solving both diabetic and age-related problems and its implementation on a wider range of institutions may be useful to improve diabetes self-management education of elderly in clinical practice. It is also necessary to initiate clinical studies to evaluate DSME effectiveness in elderly not only from the generally accepted diabetological criteria, but also considering its impact on age-related problems.

Keywords: elderly patients, diabetes mellitus type 2, therapeutic education, diabetes self-management education, geriatric syndrome, functional status, cognitive impairment

For citation: Balashova A.V., Glinkina I.V., Pavlova M.G., Oderiy A.V., Fadeev V.V. Special considerations in the therapeutic education of elderly with diabetes mellitus type 2. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(10):22–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-22-32>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Возраст является немодифицируемым фактором риска сахарного диабета (СД) 2-го типа, что обуславливает более высокую распространенность СД среди пожилого населения. Кроме того, общемировая тенденция к увеличению продолжительности жизни будет приводить к росту числа пожилых людей с СД. Его распространенность у пожилых людей варьирует в разных странах от 22 до 30% [1, 2]; по данным Американской диабетической ассоциации СД диагностирован у четверти людей старше 65 лет [3]. Согласно федеральному регистру больных СД Российской Федерации, больше половины зарегистрированных пациентов (54,7%) с СД 2-го типа – люди старше 65 лет [4].

Одной из основных задач лечения СД являются достижение и поддержание индивидуальных целевых значений гликемии, позволяющие предотвратить развитие поздних осложнений диабета. Пожилые люди с СД 2-го типа представляют гетерогенную с клинической точки зрения группу, в связи с чем целевые значения гликемии достаточно широко варьируют в зависимости от фенотипа пациента: для наиболее сохранных пациентов рекомендовано поддержание гликированного гемоглобина (HbA1c) < 7,5%, в то время как для пациентов с функциональной зависимостью приоритетной задачей становится подбор удобной схемы терапии, позволяющей избегать острых состояний (гипогликемий и симптоматической гипергликемии) [5]. Успех лечения СД, как и в случае большинства других хронических заболеваний, во многом определяется приверженностью человека терапии и рекомендациям по самоконтролю, которая, в свою очередь, зависит от осведомленности пациента о болезни. Диабетологические сообщества сходятся во мнении, что все пациенты с СД должны обучаться в том или ином объеме непосредственно при установлении диагноза и в дальнейшем при возникновении такой необходимости [6]. Однако информации о том, какое количество пациентов проходит терапевтическое обучение в реальной клинической практике, нам найти не удалось. По результатам опроса американских специалистов лишь у каждого пятого эндокринолога практически все пациенты прошли первичное обучение в рекомендованные сроки, т. е. в течение первого года с момента выявления заболевания [7].

Нередко врачи не направляют пожилых пациентов на обучение из-за распространенного стереотипа о снижении мотивации к обучению и его тотальной неэффективности в старшем возрасте, что можно расценить как дискриминацию человека на основании его возраста. В то же время результаты опроса в рамках российского

исследования показали, что 20% пожилых пациентов посещали занятия по собственной инициативе, а основной запрос в этой группе был на получение сведений о профилактике поздних осложнений СД [8]. Безусловно, пожилые люди имеют ряд особенностей, которые необходимо учитывать при определении целей и методов обучения, но не должны служить поводом для отказа от него. Напротив, разработка алгоритма выбора оптимальной программы обучения для пожилых людей представляется весьма актуальной задачей.

Цель этого обзора – систематизировать имеющуюся информацию об особенностях пациентов пожилого возраста, которые могут влиять на эффективность терапевтического обучения и определять необходимость модификации обучающих программ.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ: ИСТОРИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Основоположником терапевтического обучения в диабетологии считается американский врач Эллиот Проктор Джослин, который первым организовал курсы для пациентов с СД 1-го типа, где разбирались вопросы инсулинотерапии и самоконтроля, физической активности и питания [9]. Дальнейшее изучение эффективности обучения, методологическая разработка обучающих программ и внедрение их в реальную клиническую практику связаны с именами Л. Миллера, Ж.-Ф. Ассалья и М. Бергера. В 1979 г. была организована исследовательская группа по проблемам обучения больных диабетом – Diabetes Education Study Group (DESG), созданная в рамках Европейской ассоциации по изучению диабета [10].

Под терапевтическим обучением понимают процесс получения пациентом знаний о своем заболевании и освоения навыков, способствующих достижению целей лечения [11]. Следует отметить, что в англоязычной литературе термин «терапевтическое обучение» тесно сопряжен с понятием «долгосрочная поддержка пациентов» (diabetes self-management support), которая подразумевает помощь в реализации полученных знаний на практике. Обучение обычно проводит медицинский работник (врач или медицинская сестра), в то время как в систему поддержки включаются социальные службы. В отечественной же практике 2-й этап также ложится на плечи лечащего врача, который не всегда обладает достаточными ресурсами для осуществления поддержки пациентов после обучения.

Терапевтическое обучение – это важнейший элемент профилактики, безопасного и успешного лечения многих хронических заболеваний, в т. ч. СД [12]. Его эффективность можно рассматривать с точки зрения как индивидуальной

клинической пользы для пациента, так и экономической выгоды для здравоохранения. Обучение показало свою эффективность в отношении модификации образа жизни и повышения приверженности пациентов самоконтролю [4]. По результатам ряда исследований у пациентов с СД 2-го типа обучение позволяет снизить HbA1c на 0,5–1% [6, 13, 14], что сопоставимо с эффективностью некоторых классов пероральных сахароснижающих препаратов. В свете одной из наиболее острых проблем геронтологии – полипрагмазии возможность улучшить показатели углеводного обмена без интенсификации медикаментозной терапии представляется крайне ценной. Есть данные о положительном влиянии обучения у пациентов с СД на показатели липидного обмена и артериального давления (АД) [15] за счет как поведенческих изменений, так и повышения приверженности антигипертензивной терапии [16]. Обучение позволяет снизить риск сердечно-сосудистых событий и микрососудистых осложнений [14]: пациенты, которые никогда не проходили обучения, имеют в 4 раза более высокий риск развития поздних осложнений СД [17]. Не менее важно, что во время обучения пациенты учатся справляться с ежедневно возникающими диабетическими трудностями и общаются не только с врачом, но и с другими пациентами, что позволяет уменьшить частоту случаев депрессии и связанного с СД психического дистресса, а также улучшить качество жизни [4]. Экономическая эффективность обучения обусловлена снижением как количества госпитализаций, включая повторные, так и затрат на лечение поздних осложнений СД [11]. Было доказано, что эффективность обучения прямо пропорциональна времени, затраченному на обучение пациента [18].

Доля пациентов пожилого и старческого возраста в крупных исследованиях, посвященных оценке эффективности обучения, мала. Исследования, оценивающие эффективность обучения отдельно в этой группе, единичны, их результаты противоречивы, а протоколы имеют ряд ограничений, что не позволяет экстраполировать результаты на всю группу [19–21]. Кроме того, стандартными критериями оценки эффективности в таких исследованиях считаются снижение/достижение целевого уровня HbA1c, изменение веса и АД, в то время как для пожилых людей даже более важными представляются частота гипогликемических состояний и падений, качество жизни, функциональный и когнитивный статусы.

Специалисты из Центра диабета имени Э. Джослина в Бостоне сравнивали эффективность обучения у пожилых и более молодых пациентов с некомпенсированным СД (средний возраст в группах составил 67 ± 5 и 47 ± 9 лет соответственно): через 12 мес. в группе пациентов старшего возраста, прошедших обучение, наблюдалось более выраженное снижение HbA1c не только по сравнению с группой контроля того же возраста, но и молодыми пациентами, прошедшими обучение. Надо оговориться, что в группе пожилых было всего 70 чел.; также было еще одно ограничение, которое затрудняет интерпретацию результатов: смешанный состав групп (обучались пациенты с СД как 2-го, так и 1-го типа) [22]. В российском исследовании с участием 352 пожилых пациентов (средний

возраст $69,7 \pm 7,5$ лет) с СД 2-го типа, впервые прошедших курс обучения на базе поликлиники, было показано статистически значимое снижение HbA1c с $9,1 \pm 0,84$ до $7,2 \pm 0,14$ через 12 мес. (в группе контроля HbA1c составил $9,0 \pm 0,76$ и $8,1 \pm 0,57\%$, соответственно). Также было отмечено статистически значимое снижение индекса массы тела и АД [8]. В немецком исследовании с участием 155 пациентов была показана эффективность как стандартной, так и специальной гериатрической школы для пациентов с СД в отношении приверженности к самоконтролю [20]. В то же время канадское исследование продемонстрировало весьма умеренный эффект обучения в отношении повышения приверженности динамическому наблюдению (офтальмоскопия, оценка HbA1c) и отсутствие его влияния на отдаленные исходы (смертность, развитие пролиферативной ретинопатии, перевод на гемодиализ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), появление язвенных дефектов, ампутация нижних конечностей) при наблюдении за пожилыми пациентами в течение 5 лет [23].

ВИДЫ И СТРУКТУРА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОБУЧЕНИЯ

Существуют две модели терапевтического обучения – индивидуальное и групповое, каждое из которых имеет свои преимущества в зависимости от клинической ситуации. Групповое обучение подразумевает прохождение специальной школы для пациентов с СД, программа которой различается в зависимости от типа СД у участников группы, а также от уровня знаний (выделяют первичный и повторный курсы обучения (рис. 1)). Под индивидуальным обучением обычно понимается структурированная беседа врача с пациентом, во время которой обсуждаются те же вопросы, что и при групповом обучении. По данным российского исследования, изменения показателей углеводного обмена участников группового и индивидуального обучения были сопоставимы [10], в то время как в многоцентровом американском исследовании лучших результатов достигла группа индивидуального обучения [24]. При возможности стоит предоставлять пациенту возможность выбора формы обучения, однако важно понимать, что в реальной клинической практике существует мощный лимитирующий фактор – временные ресурсы медицинского персонала, что определяет выбор группового обучения. По результатам небольшого отечественного исследования повторные курсы в пожилом возрасте рекомендуется проводить с интервалом в 6 мес. ввиду быстрой утраты пациентами практических навыков¹. В некоторых случаях на занятия, помимо самих пациентов, приглашают их родственников / лиц, осуществляющих уход, что по данным ряда исследований улучшает результаты обучения, а иногда и взаимоотношения между пациентом и партнером [25, 26].

Групповое обучение в большинстве случаев проводится амбулаторно в формате встреч по расписанию на базе медицинского учреждения. С одной стороны, пациенты

¹ Беликова Т.В. Комплексный медико-социальный подход к ведению больных сахарным диабетом 2-го типа пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2008. 24 с.

старшего возраста чаще не работают и располагают временным ресурсом для посещения занятий, с другой – дорога до медицинского учреждения для пожилых людей, нередко имеющих ограничения в мобильности, становится серьезным препятствием. В эпоху пандемии влияние этого ограничивающего фактора усилилось из-за страха заражения в общественном транспорте и периодических локдаунов. В то же время программу обучения можно адаптировать для проведения на базе стационара: во многих эндокринологических отделениях групповое обучение проводят во время плановых госпитализаций. Также логично было бы организовывать школы на базах санаториев: для многих пожилых людей госпитализация и санаторно-курортное лечение становятся единственной возможностью для обучения.

Структура программы может варьировать в зависимости от характеристик обучаемой группы. При этом обязательными разделами обучающих программ считаются [3, 27]:

- общие сведения о заболевании;
- образ жизни: питание, физическая активность, отказ от курения;
- принципы самоконтроля гликемии;
- сахароснижающие препараты;
- принципы инсулинотерапии и техника инъекций (для пациентов, получающих инъекционные препараты);
- профилактика гипогликемических состояний;
- поздние осложнения СД и методы их профилактики, включая уход за стопами;
- контрольные обследования при СД.

Поскольку сердечно-сосудистый прогноз зависит не только от приверженности сахароснижающей терапии, представляется важным в рамках школы обсуждать приверженность антигипертензивной и гиполипидемической терапии. В англоязычных рекомендациях подчеркивается важность обсуждения с пациентами вопросов плановой вакцинации от гриппа и пневмококка [3]. В условиях затянувшейся пандемии в рамках обучения, возможно, целесообразно обсуждать вопросы профилактики

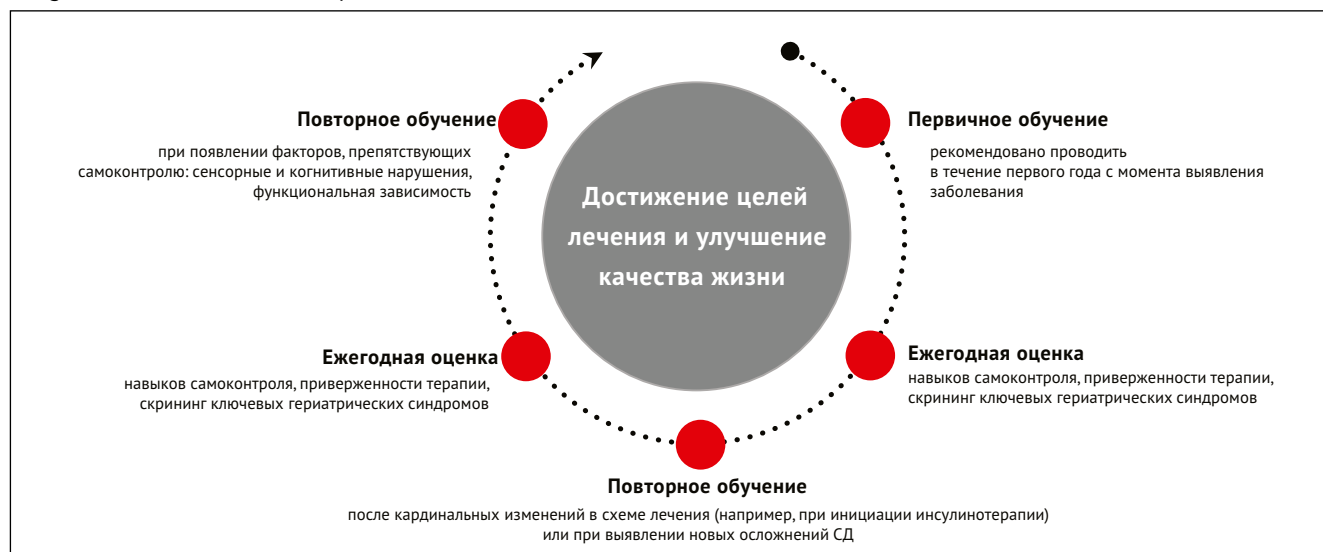
COVID-19 и сложностей, с которыми может столкнуться пациент с СД во время пневмонии (резкое повышение гликемии на фоне воспалительного процесса и проводимой терапии, вероятность перевода на инсулинотерапию). Вероятно, полезными для обсуждения в школе для пожилых пациентов могут стать вопросы профилактики остеопороза и падений, распознавания симптомов инфаркта и острого нарушения мозгового кровообращения.

Основными принципами обучения считаются доступность для восприятия у целевой аудитории и практическая направленность. Вместе с тем программы терапевтического обучения меняются под влиянием современных общепедагогических тенденций: все более актуальными становятся дистанционные формы обучения, особенно учитывая эпидемиологическую обстановку последних лет (хотя с точки зрения формирования практических навыков такой формат уступает очным занятиям), а также внедрение интерактивных и игровых форм обучения [10]. При этом по результатам ряда исследований удаленное обучение и поддержка пациентов с СД, в т. ч. пожилого возраста, с использованием смартфонов не влияли на показатели углеводного обмена. Однако это не говорит однозначно об их неэффективности, поскольку в этой группе пациентов могут быть и другие цели обучения [18]. Несмотря на то что использование современных технологий пожилыми пациентами может быть затруднительным, не стоит полностью пренебрегать этой возможностью [28, 29].

ОСОБЕННОСТИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ

С возрастом увеличивается количество сочетанных заболеваний, что утяжеляет ведение пожилых пациентов. Помимо этого, по мере старения любой человек, и особенно пациент с СД 2-го типа может столкнуться с рядом возраст-ассоциированных состояний, которые выделены как отдельная проблема и носят название **гериатрических синдромов**. Это широкое понятие включает в себя

● **Рисунок 1.** Вектор обучения пациента с сахарным диабетом
● **Figure 1.** Education vector for patients with diabetes mellitus



физические, психологические и социальные особенности пациентов, которые необходимо учитывать не только при определении целей лечения, но и для выбора оптимальной программы обучения [30].

Полноценную характеристику о состоянии пожилого человека дает комплексное гериатрическое обследование. Оно подразумевает 1,5–2-часовое интервью, включающее, помимо общего опроса и осмотра, проведение ряда специальных тестов и проб. Для отбора пациентов, нуждающихся в обследовании гериатра, разработан скрининговый опросник «Возраст не помеха», включающий всего 7 вопросов, на которые пациент может ответить самостоятельно [31]. Гериатрические синдромы могут быть серьезным препятствием на пути освоения и реализации навыков самоконтроля, поэтому их стоит учитывать при выборе программы терапевтического обучения [32].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

Для оценки функционального статуса используются два основных опросника: шкала Бартела базовой активности повседневной жизни (шкала Бартела) и шкала оценки инструментальной функциональной активности в повседневной жизни (шкала Лоутон). Шкала Бартела оценивает способность самостоятельно есть, одеваться, посещать уборную, осуществлять личную гигиену, перемещаться в помещении, спускаться по лестнице. Шкала Лоутон оценивает способность самостоятельно передвигаться за пределами помещения, ходить в магазин, готовить, принимать препараты, распоряжаться деньгами, пользоваться телефоном. Обучение функционально зависимых пациентов может быть затруднено снижением их мобильности (например, пациент выходит из дома только с помощью родных, которые работают и не могут сопровождать его на занятия), а его эффективность может быть снижена (обучили пациента, а контроль гликемии, инъекции и подготовку питания осуществляют родные).

Таким образом, при выявлении функциональной зависимости целесообразно предложить родным пациента / лицам, осуществляющим уход, пройти обучение вместе с пациентом. Весьма показательны результаты небольшого российского исследования, включавшего 60 пациентов старческого возраста 80 [75; 92] лет. В основной группе обучение, помимо пациентов, проходили члены семьи, ведущие регулярный уход за ними; при контроле через 6 мес. после обучения в исследуемой группе наблюдалось снижение HbA1c с 7,5 [7,0; 8,5] до 6,48% [6,1; 7,1] ($p = 0,04$), в то время как в контрольной группе HbA1c, напротив, увеличился с 7,5 [7,3; 7,9] до 7,9% [7,7; 8,3] ($p = 0,02$) (к сожалению, данных об изменениях терапии в источнике найти не удалось, что затрудняет интерпретацию данных) [33]. Снижение мобильности пациентов может также препятствовать обучению, поэтому в таких случаях стоит рассматривать возможность онлайн-обучения. Крайне важные вопросы для обсуждения с пожилыми пациентами и их родными – сохранение функциональной активности и проведение реабилитационных мероприятий, которые в данном случае будут называться эрготерапией [34].

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Среди пациентов с СД 2-го типа распространенность как болезни Альцгеймера, так и сосудистой деменции выше, чем в общей популяции [35]. В свою очередь, развитие когнитивных нарушений (КН) может приводить к ухудшению течения СД вследствие снижения мотивации и (или) способности к осуществлению самоконтроля, а также приверженности лечению и выполнению рекомендаций по модификации образа жизни и снижать эффективность обучения. Американская диабетическая ассоциация и Европейское общество эндокринологов сходятся во мнении о необходимости скрининга КН у всех пациентов с СД 2-го типа, для чего предлагается использовать краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment) и Мини-Ког (Mini-Cog). Однако эти шкалы более чувствительны к тяжелым КН, в то время как умеренные могут остаться недиагностированными, затрудняя освоение и удержание новых знаний и навыков. Таким образом, у пожилых пациентов, прошедших обучение, рекомендуется чаще, чем у более молодых пациентов, проводить повторную оценку знаний о СД [3].

При наличии у пациента тяжелых КН (деменции) рационально проводить обучение людей, обеспечивающих уход за пациентом, при этом, на наш взгляд, стоит подумать над упрощением программы до нескольких базовых разделов: контроль гликемии и техника инъекций, профилактика и купирование гипогликемических состояний, уход за стопами. Важно информировать родственников о возможности обращения в лаборатории и кабинеты памяти для подбора специфической медикаментозной терапии, замедляющей прогрессирование КН, а также проведения когнитивного тренинга [36].

Вопрос обучения пациентов с умеренными КН остается открытым. Безусловно, умеренные КН не должны быть причиной отказа от индивидуального обучения, но исследований, которые оценивали бы эффективность группового обучения таких пациентов, крайне мало. В немецком рандомизированном исследовании было показано, что специально разработанная программа, подразумевающая уменьшение теоретической части в пользу отработки навыков, позволяет более эффективно повысить приверженность самоконтролю у пациентов с КН на инсулинотерапии [37]. Американские коллеги в пилотном исследовании сравнивали эффективность влияния терапевтического обучения и эрготерапии на углеводный обмен у пожилых афроамериканских пациентов с плохо компенсированным СД 2-го типа и умеренными КН: оба вмешательства показали сопоставимую умеренную эффективность (снижение HbA1c не менее чем на 0,5% наблюдалось примерно у половины пациентов в обеих группах) [38].

По мнению экспертов Американской диабетической ассоциации, выявление нового, ранее отсутствовавшего осложнения СД, а также другие значимые изменения в медицинской жизни пациента, например, ОНМК, ухуд-

шение когнитивного или функционального статуса, являясь критическими точками, требующими проведения повторного обучения, в т. ч. с привлечением родственников / лиц, осуществляющих уход [6].

СЕНСОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Расстройства зрения и слуха являются одной из самых распространенных гериатрических проблем, приводящих к ухудшению качества жизни, инвалидности и потере автономии [39].

По данным российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ, снижение зрения было у 93% пациентов старше 65 лет [40]. Возраст сам по себе является фактором риска заболеваний, способных привести к снижению зрения, среди которых катаракта, глаукома и макулодистрофия, а СД может не только усугублять течение некоторых из них, но и приводить к специфическому поражению сетчатки – диабетической ретинопатии, которая является основной причиной слепоты у взрослого населения. Диабетическая ретинопатия выявляется у 23% пациентов старше 60 лет, а ее распространенность у пациентов со стажем заболевания более 20 лет превышает 80% [41].

Программы обучения строятся на материалах, требующих визуального восприятия, следовательно, участие людей с нарушением зрения в обычных школах может быть малоэффективным. Несмотря на то что наличие нарушения зрения не исключает групповое обучение, в реальной практике организация школы, которая была бы комфортна для слабовидящих пациентов – непростая задача, в связи с чем для таких пациентов предпочтительным представляется индивидуальное обучение, или же на групповое обучение можно пригласить родных пациента, осуществляющих уход. Работа со слабовидящими пациентами требует как наличия определенных навыков у обучающего, так и определенного оснащения [41]. В зависимости от степени выраженности нарушения зрения могут быть полезными раздаточные материалы, напечатанные более крупным шрифтом или при необходимости шрифтом Брайля, или аудиоматериалы, которые были бы доступны для воспроизведения пациентом в домашних условиях. Нарушение зрения может затруднять не только процесс обучения, но и выполнение рекомендаций по самоконтролю. Полезным будет рекомендовать использование глюкометров с увеличенным экраном или голосовым режимом, сообщающим результат измерений.

Распространенность нарушений слуха увеличивается по мере старения, одновременно с этим СД сопровождается поражением микрососудистых структур и нервных волокон, в т. ч. внутреннего уха [42], что обуславливает более высокую распространенность тугоухости и глухоты в этой группе пациентов [42, 43]. До половины пациентов старше 70 лет с СД 2-го типа имеют объективное снижение слуха [43], поэтому вопрос о его субъективном снижении стоит задать каждому пожилому пациенту. Дополнительно задуматься о наличии проблем со слухом стоит, если пациент в разговоре часто переспрашивает или жалуется на шум/звон в ушах. Наиболее доступным скрининговым методом для оценки

слуха служит тест с шепотной речью [42, 43]. К сожалению, в реальной клинической практике расстройства слуха часто остаются нераспознанными как врачами, так и самими пациентами, что особенно печально в свете их потенциальной обратимости и возможности коррекции. Иногда отказ от обращения за помощью к сурдологу происходит из-за незнания, иногда из-за отрицания проблемы или убежденности, что ее невозможно решить. Так, лишь 16% пациентов из тех, кому было рекомендовано ношение слухового аппарата, выполняют эту рекомендацию. Разговор с эндокринологом, сфокусированный на том, что коррекция слуха может значимо повысить качество жизни, может помочь пациенту пересмотреть свои взгляды.

Участие людей с выраженным снижением слуха в групповом обучении может быть затруднительным не только для самого пациента, но и для других обучающихся и преподавателя, в связи с чем таких пациентов обычно целесообразно обучать индивидуально. Тем не менее стоит обсудить обращение пациента к сурдологу и обучение в группе после подбора слухового аппарата. Врачу, проводящему обучение пациентов с тугоухостью, могут пригодиться следующие приемы.

- Перед тем, как начать говорить, убедитесь, что вас слышат (настройте визуальный контакт с пациентом).
- Постарайтесь минимизировать внешний шум.
- Говорите четко, медленно, делайте больше пауз, но так, чтобы речь звучала естественно.
- Говорите, находясь с пациентом на одном уровне, обращая к нему лицо, не прикрывая рот рукой.
- Если обучение происходит в группе, необходимо обеспечить круговую рассадку.
- Если пациент просит вас повторить, что было сказано, постарайтесь переформулировать предложение, используя немного другие слова.
- Если пациент пользуется слуховым аппаратом и все равно испытывает трудности, необходимо проверить, включен ли он, или заменить батарею.
- Максимально используйте наглядные материалы, будет лучше, если весь материал будет продублирован в печатной форме [42, 43].

До 20% пожилых пациентов имеют двойные сенсорные нарушения (сочетание снижения остроты зрения и слуха). Такая клиническая ситуация представляется особенно затруднительной с точки зрения возможности обучения, и при недостаточной компенсации двойных нарушений оптимальным решением будет обучение лиц, осуществляющих уход.

ДЕПРЕССИЯ

Возраст и СД являются факторами риска развития эмоциональных расстройств [18]: 12–30% пожилых пациентов имеют клинически значимую депрессию [44], а тревожное расстройство выявляется более чем у 40% [45]. В ряде случаев депрессия может снижать мотивацию к лечению (в т. ч. нежелание проходить обучение), а также приводить к нарушениям когнитивных функций, что, в свою очередь, может снижать способность к обучению (хотя исследований, сравнивающих эффективность обу-

чения в группе с депрессией и без нее, нам найти не удалось). С другой стороны, обучение можно рассматривать как метод первичной и вторичной профилактики эмоциональных нарушений. По данным бразильского исследования, более 85% пациентов старше 60 лет имеют негативные психологические установки о СД [46]. Двухнедельное обучение у пациентов с впервые выявленным СД приводило к снижению распространенности депрессии и диабет-ассоциированного дистресса. Однако в этом исследовании участвовали относительно молодые пациенты (всего 13% пациентов были старше 60 лет) [47].

У пожилых пациентов депрессия часто остается недиагностированной [31]: акцент при работе с полиморбидными пациентами часто сдвинут на соматическое здоровье, а некоторые симптомы депрессии, например, потеря интересов или нарушение сна, воспринимаются клиницистами как естественные возрастные особенности. Поэтому для скрининга депрессии у пожилых диабетологические сообщества рекомендуют использовать краткую версию гериатрической шкалы депрессии (ГШД-15) или шкалу оценки здоровья пациента (Patient Health Questionnaire). При выявлении у пациента признаков депрессии по результатам скрининга, особенно при наличии суицидальных мыслей первоочередным шагом должна быть консультация врача-психиатра для оценки степени тяжести депрессии и подбора терапии.

Тем не менее остается открытым вопрос, на который ни в одних рекомендациях нет однозначного ответа: следует ли откладывать обучение до улучшения психологического состояния пациента или проводить его сразу. Вероятно, ключ к ответу на этот вопрос лежит в степени тяжести депрессии (рис. 2). Обнадёживающими выглядят результаты небольшого американского исследования: пожилых пациентов с субклинической депрессией разделили на две группы: в одной пациенты занимались терапией, сфокусированной на решении проблемы, а во второй они обучались навыкам здорового питания. В обеих группах при наблюдении в течение 2 лет большие депрессивные эпизоды случались реже, чем в опубликованных ранее работах, при этом значимой разницы между группами не наблюдалось [48]. Разумеется, для того, чтобы делать выводы, необходимы рандомизированные клинические исследования, в которых сравнивались бы группа обучения и группа невмешательства.

● **Рисунок 2.** Взаимосвязь терапевтического обучения и эмоциональных нарушений у пациентов с сахарным диабетом
● **Figure 2.** Relationship between the therapeutic education and emotional disorders in patients with diabetes mellitus



ПАДЕНИЯ, САРКОПЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Падения в геронтологии рассматриваются как отдельная проблема, чреватая серьезными последствиями, среди которых: травматизм и госпитализации, повышение риска повторных падений и смертности, утрата способности к самообслуживанию. Каждый врач вне зависимости от специальности должен уточнять у пожилого пациента анамнез падений и проводить оценку риска падений по шкале Морсе. Проблема падений тесно связана с другими гериатрическими синдромами: саркопенией, под которой понимают процесс прогрессирующей генерализованной потери массы и силы скелетных мышц, и нарушением равновесия [31].

У пациентов с СД есть специфические/дополнительные факторы риска, такие как гипогликемические состояния и периферическая дистальная нейропатия [49], а также более высокая распространенность саркопении, в свете чего представляется разумным включать в программу школы для пожилых людей занятия по профилактике падений. С пациентами важно обсудить вопросы организации безопасного пространства в бытовых условиях, выбора обуви и одежды, снижения тревоги о возможном падении (страх упасть относится к факторам риска) и правильного поведения в случае, если падение произошло, важности приема витамина D. В пилотных исследованиях обучающие программы показали эффективность в улучшении качества жизни и уменьшении количества падений у людей старческого возраста [50].

Наиболее важной частью этого раздела может стать знакомство с упражнениями для тренировки равновесия и повышения мышечной силы нижних конечностей, особенно для людей со снижением скорости ходьбы и нарушениями походки. Выполнение этих упражнений на занятии и подробная иллюстрированная инструкция могут повысить шансы того, что пациенты продолжат заниматься дома самостоятельно. Эти упражнения служат дополнением базовой активности: пациентам рекомендованы прогулки не менее 30 мин через день. Если физическая активность человека ограничена из-за снижения мобильности (нарушения походки, болевой синдром), следует обсудить пути решения: использование вспомогательных средств (трость, ходунки), купирование болевого синдрома, эрготерапия [35].

МАЛЬНУТРИЦИЯ, РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПИТАНИЮ И ПРОФИЛАКТИКА ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Соблюдение рекомендаций по питанию – неотъемлемый компонент в схеме лечения СД 2-го типа. В то же время строгие диетические ограничения, влекущие за собой снижение массы тела, у пожилых людей имеют потенциально неблагоприятные последствия: риск снижения минеральной плотности костной ткани, развитие/усугубление саркопении и мальнутриции, поэтому их следует использовать с осторожностью [51]. Мальнутриция, т. е. белково-энергетическая недостаточность –

еще одна проблема пожилого возраста – может потенцировать развитие саркопении, старческой астении и остеопороза, увеличивать продолжительность госпитализации и повышать смертность пациентов. Наиболее доступный инструмент для скрининга мальнутриции – краткая шкала оценки питания (Mini Nutritional Assessment) [31].

Функционально независимым пациентам без КН, не входящим в группу риска мальнутриции, можно давать те же рекомендации по питанию, что и более молодым. Остальным же рекомендации стоит упростить до ограничения/уменьшения порций легкоусвояемых углеводов, ежедневного употребления достаточного количества белковых продуктов (1 г на кг массы тела в день) и источников клетчатки, соблюдение водного режима [52]. Результаты небольшого иранского исследования указывают на то, что диетологические занятия в краткосрочной перспективе позволяют улучшить как показатели углеводного обмена, так и пищевые привычки у пожилых людей с СД 2-го типа (в работе применялась модель обучения BASNEF – Beliefs, Attitudes, Subjective Norms and Enabling Factors) [53].

Специалист по обучению при работе с пожилыми людьми может столкнуться со сложностями, препятствующими полноценному питанию: снижение аппетита и жажда, трудности в приготовлении пищи и нежелание готовить (особенно у одиноких людей), проблемы с зубами и нарушение глотания, пропуски приемов пищи из-за КН, наличие стойких предпочтений в еде, заболеваний желудочно-кишечного тракта и материальные трудности, сужающие выбор продуктов питания [19]. Ряд исследований показывает важность обсуждения с пациентами вопросов гигиены и поддержания здоровья ротовой полости [54].

Ввиду ряда физиологических и клинических особенностей пожилые пациенты имеют более высокий риск гипогликемии [55], а ведь в этой возрастной группе гипогликемии представляют еще большую опасность. Любопытно, что по результатам небольшого исследования информированность о профилактике и купировании гипогликемии была одним из самых слабых мест в знании о диабете у людей старше 60 лет [46]. Рекомендации по профилактике гипогликемии тесно связаны с питанием: регулярность приемов пищи (предпочтительно трехразовое питание), наличие углеводов в каждый прием пищи (для пациентов, получающих производные сульфонилмочевины / инсулинотерапию), дополнительный прием углеводов перед каждой незапланированной физической активностью [19]. Навыком купирования гипогликемии должны владеть не только сами пациенты, но и их родные.

Для повышения приверженности пожилым пациентам можно предлагать использовать предварительно напечатанные дневники самоконтроля гликемии и АД, а также рекомендовать пользоваться памятками по применению препаратов и заполнению таблетниц, что особенно актуально в свете полипрагмазии: даже когнитивно сохранным пожилым людям свойственно ошибаться при заполнении таблетниц [56]. Пациентам на инсулинотерапии с мнестическими нарушениями следует предлагать вести дневник инъекций – это особенно актуально, если пациент живет один.

СТРАТЕГИИ УЛУЧШЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОБУЧЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

На наш взгляд, два основных шага, которые могли бы привести к улучшению обучения у пожилых пациентов с СД 2-го типа в реальной клинической практике, это создание гериатрических школ диабета с программой, направленной на решение более широкого спектра возраст-ассоциированных проблем, и учет фенотипа пациента при выборе программы обучения.

Модификация программы обучения

При опросе 100 пациентов в возрасте 75 ± 5 лет с некомпенсированным СД [31] выяснилось, что тремя самыми часто упоминаемыми препятствиями на пути к достижению целей лечения были:

1) трудности с сахароснижающей терапией (невозможность попасть на прием к специалисту для своевременной коррекции дозы препаратов, страх увеличить дозу инсулина, исходно слишком сложный режим терапии);

2) сложности, связанные с сопутствующей патологией (КН, депрессия, сенсорные нарушения и др.);

3) социальные аспекты (изоляция, снижение мобильности или мотивации, тяжелые жизненные ситуации в семье, финансовые трудности, сложности в сопоставлении рекомендаций, полученных от разных специалистов).

В связи с этим заслуживают рассмотрения несколько способов преодоления этих проблем, например, создание междисциплинарных эндокринно-гериатрических команд [57], разработка специальных гериатрических школ диабета [58] и внедрение системы долгосрочной поддержки пациентов. Есть исследования, в которых работа такой команды, подразумевающая обучение и последующий телефонный мониторинг, приводила к улучшению функционального статуса даже без включения в обучение программы структурированной физической активности. По другим данным специальные гериатрические школы более эффективны в снижении риска острых осложнений СД по сравнению со стандартным терапевтическим обучением [20].

Также возможна разработка комбинированных программ обучения, в которых, помимо СД, рассматривалось бы ведущее сопутствующее заболевание. Так, хорошие результаты показали две программы обучения пациентов: с СД 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью [59] и с СД 2-го типа и депрессией [60]. К сожалению, не все междисциплинарные программы оказываются эффективными [61].

Еще одна сложность – территориальная доступность школ, проводимых преимущественно на базах высокоспециализированных учреждений. Возможно, ее решением могло бы стать создание мобильных бригад, проводящих обучение на базе поликлиник или социальных центров (в центрах проекта «Московское долголетие»), или организация обучения во время санаторно-курортного лечения. Практическую пользу может принести обучение сотрудников патронажных служб, которые

- **Рисунок 3.** Алгоритм выбора тактики терапевтического обучения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа
 ● **Figure 3.** Algorithm for choosing approaches to the therapeutic education of elderly patients with type 2 diabetes mellitus



Примечание. ГС – гериатрические синдромы, КН – когнитивные нарушения.

проводили бы индивидуальные занятия со своими подопечными.

Наконец, требует решения проблема, существующая в клинической медицине в целом и в сфере обучения в частности, а именно патерналистский подход. Пациент-ориентированный подход подразумевает совместное определение целей лечения, обсуждение комфортных для пациента способов его достижения и отказ от директивных форм подачи информации [54].

Учет фенотипа пациента при выборе программы обучения

На сегодняшний день не существует единого алгоритма выбора формы обучения и изменения программы в зависимости от особенностей пациента, в каждой ситуации вопрос решается индивидуально. Мы постарались систематизировать влияние гериатрических синдромов на тактику терапевтического обучения в единую схему (рис. 3).

Также необходимо проведение клинических исследований, в которых эффективность обучения у пожилых людей с СД оценивалась бы не только с общепринятых диабетологических позиций, но и с учетом его влияния

на возраст-ассоциированные проблемы: риски падений, развитие и прогрессирование функциональной зависимости, КН, саркопении и мальнутриции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нет единого подхода к обучению пожилых людей с СД. Учитывая гетерогенность пациентов, перед проведением терапевтического обучения желательно оценить пациента с геронтологической точки зрения. Наиболее сохранные пациенты, по-видимому, могут обучаться по общепринятой программе, возможно, включающей разделы по профилактике или коррекции возраст-ассоциированных состояний, в то время как подход к пациентам с гериатрическими синдромами должен подразумевать модифицированную программу, обучение в индивидуальном порядке или участие в обучении лиц, осуществляющих уход.

Поступила / Received 28.01.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 13.02.2022
 Принята в печать / Accepted 17.02.2022

Список литературы / References

1. Jain A., Paranjape S. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in elderly in a primary care facility: An ideal facility. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1 Suppl.):S318–S322. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.119647>.
2. Sun Y., Ni W., Yuan X., Chi H., Xu J. Prevalence, treatment, control of type 2 diabetes and the risk factors among elderly people in Shenzhen: results from the urban Chinese population. *BMC Public Health.* 2020;20(1):998. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09045-1>.
3. American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(1 Suppl.):S168–S179. <https://doi.org/10.2337/dc21-S012>.
4. 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. <https://doi.org/10.14341/DM9686>. 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.

- Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9686>.
5. LeRoith D, Biessels GJ, 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. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00198>.
 6. Powers M.A., Bardsley J., Cypress M., Duker P., Funnell M.M., Hess Fischl A. et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1372–1382. <https://doi.org/10.2337/dc15-0730>.
 7. Sherr D., Lipman R.D. The Diabetes Educator and the Diabetes Self-management Education Engagement: The 2015 National Practice Survey. *Diabetes Educ*. 2015;41(5):616–624. <https://doi.org/10.1177/0145721715599268>.
 8. Светлый Л.И., Ворвул А.О., Маркина Е.В., Ивих К.А., Руссу А.А. Результаты обучения в школе диабета пожилых лиц, страдающих сахарным диабетом II типа. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;(1):82–91. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00007>.
 9. Svetly L.I., Vorvul A.O., Markina E.V., Ivikh K.A., Russu A.A. The results of education of elderly persons with type II diabetes mellitus at diabetes school. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020;(1):82–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00007>.
 9. Owens B. Profile: Joslin Diabetes Center, Boston, MA, USA. *Lancet*. 2015;386(9997):944. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00116-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00116-6).
 10. Майоров А.Ю., Суркова Е.Б., Мотовилин О.Г., Мельникова О.Г., Шишкова Ю.А. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):46–52. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6249>.
 11. Mayorgov A.Yu., Surkova E.V., Motovilov O.G., Mel'nikova O.G., Shishkova Yu.A. Education of diabetic patients: synthesis of evidence-based medicine and psychological approach. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6249>.
 11. Powers M.A., Bardsley J., Cypress M., Duker P., Funnell M.M., Fischl A.H. et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Clin Diabetes*. 2016;34(2):70–80. <https://doi.org/10.2337/diaclin.34.2.70>.
 12. Аметов А.С., Валитов Б., Черникова Н.А. Терапевтическое обучение больных: прошлое, настоящее, будущее. *Сахарный диабет*. 2012;15(1):71–77. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5982>.
 13. Ametov A.S., Valitov B.I., Chernikova N.A. Therapeutic training: past, present and future. *Diabetes Mellitus*. 2012;15(1):71–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5982>.
 13. Thongsai S., Youjaiyen M. The long-term impact of education on diabetes for older people: a systematic review. *Glob J Health Sci*. 2013;5(6):30–39. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v5n6p30>.
 14. Bekele B.B., Negash S., Bogale B., Tesfaye M., Getachew D., Weldekidan F., Balcha B. The effectiveness of diabetes self-management education (DSME) on glycemic control among T2DM patients randomized control trial: systematic review and meta-analysis protocol. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):1631–1637. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00584-3>.
 15. Mikhael E.M., Hassali M.A., Hussain S.A. Effectiveness of Diabetes Self-Management Educational Programs for Type 2 Diabetes Mellitus Patients In Middle East Countries: A Systematic Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:117–138. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S232958>.
 16. Murray C.M., Shah B.R. Diabetes self-management education improves medication utilization and retinopathy screening in the elderly. *Prim Care Diabetes*. 2016;10(3):179–185. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2015.10.007>.
 17. Kent D., D'Eramo Melkus G., Stuart P.M., McKoy J.M., Urbanski P., Boren S.A. et al. Reducing the risks of diabetes complications through diabetes self-management education and support. *Popul Health Manag*. 2013;16(2):74–81. <https://doi.org/10.1089/pop.2012.0020>.
 18. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(1 Suppl):S53–S72. <https://doi.org/10.2337/dc21-S005>.
 19. Suhl E., Bonsignore P. Diabetes Self-Management Education for Older Adults: General Principles and Practical Application. *Diabetes Spectr*. 2006;19(4):234–240. <https://doi.org/10.2337/diaspect.19.4.234>.
 20. Braun A.K., Kubiak T., Kuntsche J., Meier-Höfig M., Müller U.A., Feucht I., Zeyfang A. SGS: a structured treatment and teaching programme for older patients with diabetes mellitus – a prospective randomised controlled multi-centre trial. *Age Ageing*. 2009;38(4):390–396. <https://doi.org/10.1093/ageing/afp056>.
 21. Lee S.J., Song M., Im E.O. Effect of a Health Literacy-Considered Diabetes Self-Management Program for Older Adults in South Korea. *Res Gerontol Nurs*. 2017;10(5):215–225. <https://doi.org/10.3928/19404921-20170831-03>.
 22. Beverly E.A., Fitzgerald S., Sitnikov L., Ganda O.P., Caballero A.E., Weinger K. Do older adults aged 60–75 years benefit from diabetes behavioral interventions? *Diabetes Care*. 2013;36(6):1501–1506. <https://doi.org/10.2337/dc12-2110>.
 23. Shah B.R., Hwee J., Cauch-Dudek K., Ng R., Victor J.C. Diabetes self-management education is not associated with a reduction in long-term diabetes complications: an effectiveness study in an elderly population. *J Eval Clin Pract*. 2015;21(4):656–661. <https://doi.org/10.1111/jep.12360>.
 24. Sperl-Hillen J., Beaton S., Fernandes O., Von Worley A., Vazquez-Benitez G., Parker E. et al. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2011;171(22):2001–2010. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.507>.
 25. Trief P.M., Fisher L., Sandberg J., Hessler D.M., Cibula D.A., Weinstock R.S. Two for one? Effects of a couples intervention on partners of persons with Type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2019;36(4):473–481. <https://doi.org/10.1111/dme.13871>.
 26. Liao J., Wu X., Wang C., Xiao X., Cai Y., Wu M. et al. Couple-based collaborative management model of type 2 diabetes mellitus for community-dwelling older adults in China: protocol for a hybrid type 1 randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):123. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01528-5>.
 27. Gilden J.L., Hendryx M., Casia C., Singh S.P. The effectiveness of diabetes education programs for older patients and their spouses. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(11):1023–1030. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1989.tb06915.x>.
 28. Shea S., Weinstock R.S., Teresi J.A., Palmas W., Starren J., Cimino J.J. et al. A randomized trial comparing telemedicine case management with usual care in older, ethnically diverse, medically underserved patients with diabetes mellitus: 5 year results of the IDEATel study. *J Am Med Inform Assoc*. 2009;16(4):446–456. <https://doi.org/10.1197/jamia.M3157>.
 29. Portz J.D., LaMendola W.F. Participation, Retention, and Utilization of a Web-Based Chronic Disease Self-Management Intervention among Older Adults. *Telemed J E Health*. 2019;25(2):126–131. <https://doi.org/10.1089/tmj.2017.0208>.
 30. Kirkman M.S., Briscoe V.J., Clark N., Florez H., Haas L.B., Halter J.B. et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(12):2342–2356. <https://doi.org/10.1111/jgs.12035>.
 31. 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. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>.
 32. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M. et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>.
 32. Munshi M.N., Segal A.R., Suh E., Ryan C., Sternthal A., Giusti J. et al. Assessment of barriers to improve diabetes management in older adults: a randomized controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(3):543–549. <https://doi.org/10.2337/dc12-1303>.
 33. Матюшкина Е.А., Суплотова Л.А., Сметанина С.А. Влияние вовлеченности членов семьи в процесс достижения оптимального уровня гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа пожилого возраста. В: *Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. Москва, 24–28 февраля 2015 г.* М.: УП Принт; 2015. С. 295. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23096336>.
 34. Матюшкина Е.А., Суплотова Л.А., Сметанина С.А. Influence of the involvement of family members in the process of achieving the optimal level of glycemic control in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. In: *Diabetes mellitus in the 21st century – time to join forces: a collection of abstracts of the VII All-Russian Diabetes Congress. Moscow, February 24–28, 2015.* Moscow: UP Print; 2015, p. 295. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23096336>.
 34. Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В. (ред.). *Основы гериатрии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 208 с.
 34. Tkacheva O.N., Ostroumova O.D., Kotovskaya Yu.V. (eds.). *Fundamentals of geriatrics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 208 p. (In Russ.)
 35. Munshi M.N. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. *Diabetes Care*. 2017;40(4):461–467. <https://doi.org/10.2337/dc16-1229>.
 36. Irazoki E., Contreras-Somoza L.M., Toribio-Guzmán J.M., Jenaro-Río C., van der Roest H., Franco-Martín M.A. Technologies for Cognitive Training and Cognitive Rehabilitation for People with Mild Cognitive Impairment and Dementia. A Systematic Review. *Front Psychol*. 2020;11:648. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00648>.
 37. Schiel R., Braun A., Müller R., Helbich C., Siefke S., Franke I. et al. A structured treatment and educational program for patients with type 2 diabetes mellitus, insulin therapy and impaired cognitive function (DikoL). *Med Klin (Munich)*. 2004;99(6):285–292. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00063-004-1042-5>.
 38. Rovner B.W., Casten R.J., Piersol C.V., White N., Kelley M., Leiby B.E. Improving Glycemic Control in African Americans With Diabetes and Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(5):1015–1022. <https://doi.org/10.1111/jgs.16339>.
 39. Ткачева О.Н., Фролова Е.В., Яхно Н.Н. (ред.). *Гериатрия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 608 с.
 39. Tkacheva O.N., Frolova E.V., Yakhno N.N. (eds.). *Geriatrics: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 608 p. (In Russ.)
 40. Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В., Остроумова О.Д., Черняева М.С., Силютин М.В. и др. Распространенность гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3985. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3985>.

- Tkacheva O.N., Vorob'eva N.M., Kotovskaya Yu.V., Ostroumova O.D., Chernyayeva M.S., Silyutina M.V. et al. Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: the first results of the EVCALIPT study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3985. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3985>.
41. Thapa R., Twyana S.N., Paudyal G., Khanal S., van Nispen R., Tan S. et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy among an elderly population with diabetes in Nepal: the Bhaktapur Retina Study. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:561–568. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S157560>.
 42. Chasens E.R., Enock M., DiNardo M. Reducing a barrier to diabetes education: identifying hearing loss in patients with diabetes. *Diabetes Educ*. 2010;36(6):956–964. <https://doi.org/10.1177/0145721710383442>.
 43. Oh I.H., Lee J.H., Park D.C., Kim M., Chung J.H., Kim S.H., Yeo S.G. Hearing loss as a function of aging and diabetes mellitus: a cross sectional study. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e116161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116161>.
 44. Park M., Reynolds C.F. 3rd. Depression among older adults with diabetes mellitus. *Clin Geriatr Med*. 2015;31(1):117–137. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.08.022>.
 45. Masmoudi J., Damak R., Zouari H., Ouali U., Mechri A., Zouari N., Jaoua A. Prevalence and Impact of Anxiety and Depression on Type 2 Diabetes in Tunisian Patients over Sixty Years Old. *Depress Res Treat*. 2013;34:1782. <https://doi.org/10.1155/2013/341782>.
 46. Borba A.K.O.T., Arruda I.K.G., Marques A.P.O., Leal M.C.C., Diniz A.D.S. Knowledge and attitude about diabetes self-care of older adults in primary health care. *Cien Saude Colet*. 2019;24(1):125–136. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018241.35052016>.
 47. Chen B., Zhang X., Xu X., Lv X., Yao L., Huang X. et al. Diabetes education improves depressive state in newly diagnosed patients with type 2 diabetes. *Pak J Med Sci*. 2013;29(5):1147–1152. <https://doi.org/10.12669/pjms.295.3573>.
 48. Reynolds C.F. 3rd, Thomas S.B., Morse J.Q., Anderson S.J., Albert S., Dew M.A. et al. Early intervention to preempt major depression among older black and white adults. *Psychiatr Serv*. 2014;65(6):765–773. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300216>.
 49. Yang Y., Hu X., Zhang Q., Zou R. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2016;45(6):761–767. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw140>.
 50. Martinez L., Jugand R., Sarazin M., Blanchon M.A., Celarier T., Ojardias E. Therapeutic education in elderly over 75 years old living at home A pilot study of 48 patients. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2020;18(1):43–52. (In French) <https://doi.org/10.1684/pnv.2019.0841>.
 51. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. Вып. 10. М.; 2021. 222 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
 - Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. (eds.). *Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus*. Issue 10. Moscow; 2021. 222 p. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
 52. Tamura Y., Omura T., Toyoshima K., Araki A. Nutrition Management in Older Adults with Diabetes: A Review on the Importance of Shifting Prevention Strategies from Metabolic Syndrome to Frailty. *Nutrients*. 2020;12(11):3367. <https://doi.org/10.3390/nu12113367>.
 53. Ahmadzadeh Tori N., Shojaeizadeh D., Sum S., Hajian K. Effect of BASNEF-based nutrition education on nutritional behaviors among elderly people and Mini Nutritional Assessment on nutritional status in elderly with diabetes with type 2 diabetes (A clinical trial intervention). *J Educ Health Promot*. 2019;8:94. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_222_18.
 54. Cinar A.B., Oktay I., Schou L. "Smile healthy to your diabetes": health coaching-based intervention for oral health and diabetes management. *Clin Oral Investig*. 2014;18(7):1793–1801. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1165-2>.
 55. 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. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00045>.
 56. Coumans C., Vandenberghe M., Fery P. High rate of errors in pillbox filling by cognitively healthy elderly people. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2017;15(3):273–282. <https://doi.org/10.1684/pnv.2017.0679>.
 57. Frank F., Bjerregaard F., Bengel J., Bitzer E.M., Heimbach B., Kaier K. et al. Local, collaborative, stepped and personalised care management for older people with chronic diseases (LoChro): study protocol of a randomised comparative effectiveness trial. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1088-0>.
 58. Markle-Reid M., Ploeg J., Fraser K.D., Fisher K.A., Akhtar-Danesh N., Bartholomew A. et al. The ACHRU-CPP versus usual care for older adults with type-2 diabetes and multiple chronic conditions and their family caregivers: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):55. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1795-9>.
 59. Dunbar S.B., Butts B., Reilly C.M., Gary R.A., Higgins M.K., Ferranti E.P. et al. A pilot test of an integrated self-care intervention for persons with heart failure and concomitant diabetes. *Nurs Outlook*. 2014;62(2):97–111. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2013.09.003>.
 60. Williams J.W. Jr, Katon W., Lin E.H., Nöel P.H., Worchel J., Cornell J. et al. The effectiveness of depression care management on diabetes-related outcomes in older patients. *Ann Intern Med*. 2004;140(12):1015–1024. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00012>.
 61. Du Pon E., Kleefstra N., Cleveringa F., van Dooren A., Heerdink E.R., van Dulmen S. Effects of the Proactive interdisciplinary self-management (PRISMA) program on self-reported and clinical outcomes in type 2 diabetes: a pragmatic randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0466-0>.

Информация об авторах:

Балашова Анастасия Владимировна, врач-эндокринолог, аспирант, ассистент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; nasta6koklina@mail.ru

Глинкина Ирина Владимировна, к.м.н., врач-эндокринолог, доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; irina_glinkina@rambler.ru

Павлова Мария Геннадиевна, к.м.н., врач-эндокринолог, доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; mgp.med@gmail.com

Одерий Анна Викторовна, врач-эндокринолог, кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; anya.oderij2112@gmail.com

Фадеев Валентин Викторович, чл.- корр. РАН, д.м.н., врач-эндокринолог, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; walfad@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia V. Balashova, Endocrinologist, Postgraduate Student, Assistant 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, 119435, Russia; nasta6koklina@mail.ru

Irina V. Glinkina, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Associate Professor 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, 119435, Russia; irina_glinkina@rambler.ru

Maria G. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Associate Professor 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, 119435, Russia; mgp.med@gmail.com

Anna V. Oderij, Endocrinologist, Postgraduate Student, 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, 119435, Russia; anya.oderij2112@gmail.com

Valentin V. Fadeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Endocrinologist, Head 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, 119435, Russia; walfad@mail.ru

Метаболические и сердечно-сосудистые особенности течения сахарного диабета 2-го типа у мужчин с гипогонадизмом

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>

Д.В. Скуридина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6899-4457>, shurpesha@mail.ru

А.М. Касимова, <https://orcid.org/0000-0002-0028-6999>

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

Резюме

Введение. Андрогенный дефицит является важным патогенетическим элементом развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин. Доказано, что у пациентов мужского пола с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) гипогонадизм развивается значительно чаще.

Цель – изучить метаболические и сердечно-сосудистые особенности течения СД2 у мужчин с андрогенным дефицитом.

Материалы и методы. В исследование включены 124 мужчины с СД2. Для диагностики гипогонадизма проведено измерение уровня общего тестостерона (Т), глобулина, связывающего половые гормоны, альбумина, лютеинизирующего гормона. При необходимости производился расчет уровня свободного тестостерона (св. Т). Проведен ретроспективный анализ историй болезни (спектр поздних осложнений СД, наличие перенесенных инфарктов и инсультов, лабораторные данные: общий холестерин, триглицериды, глюкоза плазмы крови натощак, уровень базального инсулина, гликированный гемоглобин). Для определения степени резистентности к инсулину был использован индекс HOMA-IR.

Результаты. Средний возраст мужчин, включенных в исследование, составил $57,39 \pm 9,41$ года. Частота встречаемости лабораторно подтвержденного гипогонадизма ($T < 8,0$ нмоль/л и (или) $T < 12,1$ нмоль/л + св. $T < 0,243$ нмоль/л) – 50,81%. Выявлена средняя положительная корреляция между андрогенным дефицитом и частотой нефатальных сердечно-сосудистых событий ($r = 45$, $p < 0,05$). У пациентов с низким уровнем Т имела тенденция к более высоким значениям HOMA-IR по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Т ($p < 0,05$). При этом показатели углеводного и липидного обмена существенно не отличались в данных группах ($p > 0,05$).

Выводы. Выявленная частота гипогонадизма у мужчин с СД2 соответствует данным международных исследований. Дефицит Т усугубляет инсулинорезистентность, что может приводить к набору массы тела и ухудшать показатели углеводного обмена. Наличие достоверной корреляции между низким уровнем Т и сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с СД2 позволяет предположить, что гипогонадизм может быть использован в качестве дополнительного критерия сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: гипогонадизм, андрогенный дефицит, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистая смертность

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В., Касимова А.М. Метаболические и сердечно-сосудистые особенности течения сахарного диабета 2-го типа у мужчин с гипогонадизмом. *Медицинский совет.* 2022;16(10):34–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-34-39>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic and cardiovascular features of the course of type 2 diabetes mellitus in men with hypogonadism

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>

Daria V. Skuridina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6899-4457>, shurpesha@mail.ru

Alina M. Kasimova, <https://orcid.org/0000-0002-0028-6999>

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

Abstract

Introduction. Androgenic deficiency is an important pathogenetic element in the development of metabolic syndrome and cardiovascular diseases in men. It has been proven that in male patients with type 2 diabetes, hypogonadism develops much more often.

Objective – to study the metabolic and cardiovascular features of the course of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in men with androgen deficiency.

Materials and methods. The study included 124 men with type 2 diabetes. To diagnose hypogonadism, the levels of total testosterone (Т), sex hormone binding globulin (SHBG), albumin and luteinizing hormone (LH) were measured. Free testosterone (free Т) levels were calculated using a calculator from Ghent University Hospital, Belgium. A retrospective analysis of case histories was carried out (spectrum of late complications, the presence of heart attacks and strokes, laboratory data – total cholesterol (CS), triglycerides (TG), fasting blood plasma glucose, basal insulin level, glycated hemoglobin (HbA1c)). The HOMA-IR index was used to determine the degree of insulin resistance.

Results. The average age of men was 57.39 ± 9.41 years. The incidence of laboratory-confirmed hypogonadism is 50.81%. An average positive correlation was found between androgen deficiency and the incidence of non-fatal cardiovascular events ($r = 0.45$, $p < 0.05$). There was no statistically significant relationship between the presence of hypogonadism and the incidence and degree of late complications of T2DM. Patients with low T levels tended to have higher HOMA-IR values compared to patients with normal T levels ($p < 0.05$). At the same time, the indicators of carbohydrate and lipid metabolism did not differ significantly in these groups ($p > 0.05$).

Conclusions. The revealed incidence of hypogonadism in men with T2DM corresponds to the data of international studies. The presence of a significant correlation between low testosterone levels and cardiovascular events in patients with T2DM suggests that hypogonadism can be used as an additional criterion for cardiovascular risk. Testosterone deficiency exacerbates insulin resistance, which can lead to weight gain and impair carbohydrate metabolism.

Keywords: hypogonadism, androgen deficiency, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, cardiovascular mortality

For citation: Demidova T.Yu., Skuridina D.V., Kasimova A.M. Metabolic and cardiovascular features of the course of type 2 diabetes mellitus in men with hypogonadism. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(10):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-34-39>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мужской андрогенный дефицит, или гипогонадизм – состояние, характеризующееся низкими уровнем тестостерона (Т) в сыворотке крови и определенными клиническими признаками (утрата полового влечения и эректильной функции, уменьшение мышечной массы и силы, снижение настроения и концентрации внимания). Доказано, что у пациентов мужского пола с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) значительно чаще развивается гипогонадизм [1]. Известно, что он является важным патогенетическим элементом развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых (СС) заболеваний у мужчин. Таким образом, связь между СД, снижением уровня Т и сосудистыми факторами риска является двунаправленной, т. е. эти группы нарушений взаимно усугубляют друг друга, формируя порочный круг. Исследования предыдущих лет показали либо отсутствие связи, либо обратную зависимость между концентрацией эндогенного Т и будущим СС риском [2, 3].

Ввиду недостаточных данных о результатах рандомизированных исследований, подтверждающих потенциальную связь низких исходных концентраций Т с эпизодами СС событий, неясно, являются ли низкие исходные уровни Т независимым фактором риска СС заболеваний или просто маркером общего плохого состояния здоровья. Таким образом, вопрос о том, увеличивает ли дефицит андрогенов у мужчин риск СС событий или является просто маркером заболевания, остается предметом пристального научного интереса.

Цель исследования – изучить метаболические и СС особенности течения СД2 у мужчин с андрогенным дефицитом.

В задачи исследования входило:

- оценить частоту встречаемости гипогонадизма у мужчин 40–65 лет с СД2;
- сравнить частоту нефатальных инфарктов миокарда и инсультов в анамнезе в группе пациентов с СД2 и гипогонадизмом с группой пациентов с СД2 без гипогонадизма;
- изучить спектр поздних осложнений СД2 (хроническая болезнь почек, ретинопатия, синдром диабетической стопы) в данных группах и провести сравнительный анализ;

- сравнить уровни гликированного гемоглобина, степень инсулинорезистентности (по индексу НОМА) и показатели липидного обмена в данных группах и оценить взаимосвязь с тяжестью андрогенного дефицита;
- оценить роль гипогонадизма в течении СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 124 мужчины с СД2. Для диагностики гипогонадизма проводилось измерение уровней общего Т, глобулина, связывающего половые гормоны, альбумина и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Расчет уровня свободного Т (св. Т) производился с помощью калькулятора Ghent University Hospital, Бельгия. Диагноз гипогонадизма подтверждался согласно действующим российским клиническим рекомендациям: при уровне общего Т $< 8,0$ нмоль/л и (или) $< 12,1$ нмоль/л при расчетном уровне св. Т $< 0,243$ нмоль/л [4, 5].

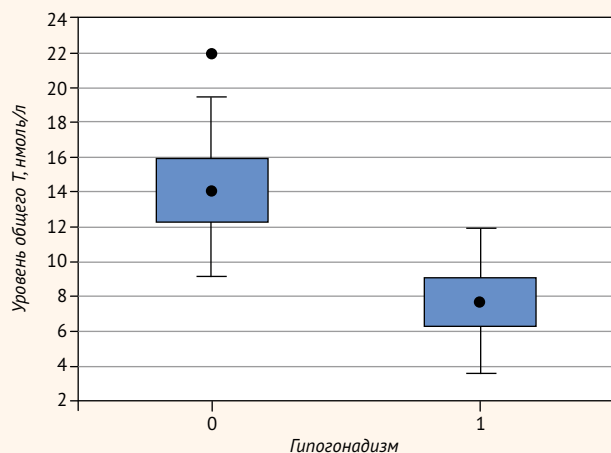
Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт (спектр поздних осложнений СД, наличие перенесенных инфарктов и инсультов, лабораторные данные: общий холестерин, триглицериды, глюкоза плазмы крови натощак, уровень базального инсулина, гликированный гемоглобин (HbA1c)). Расчет индекса резистентности к инсулину НОМА (НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) был произведен по стандартной формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. Полученные данные обрабатывались в программе STATISTICA 12.

РЕЗУЛЬТАТЫ

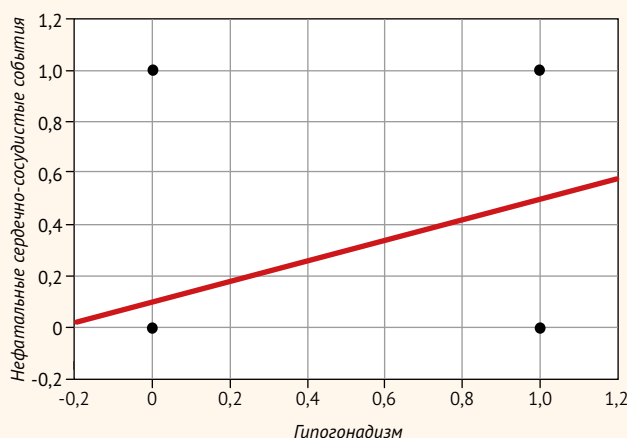
Средний возраст мужчин, включенных в исследование, составил $57,39 \pm 9,41$ года. Частота встречаемости лабораторно подтвержденного гипогонадизма (Т $< 8,0$ нмоль/л и (или) Т $< 12,1$ нмоль/л + св. Т $< 0,243$ нмоль/л) составила 50,81% (63 из 124 пациентов). Средний уровень общего Т крови у мужчин с подтвержденным гипогонадизмом – $8,02 \pm 2,73$ нмоль/л, а расчетный уровень св. Т – $0,179 \pm 0,041$ нмоль/л (рис. 1).

В группе пациентов с гипогонадизмом инфаркт или инсульт был зарегистрирован в 15,8% случаев, а в группе

- **Рисунок 1.** Средний уровень тестостерона у пациентов в группах с наличием (1) и отсутствием (0) гипогонадизма
- **Figure 1.** Mean testosterone levels in patients of the groups with (1) and without (0) hypogonadism



- **Рисунок 2.** Корреляция между гипогонадизмом и частотой нефатальных сердечно-сосудистых событий ($r = 0,45$, $p < 0,05$)
- **Figure 2.** Correlation between hypogonadism and the incidence of non-fatal cardiovascular events ($r = 0,45$, $p < 0,05$)



- **Таблица.** Характеристика групп пациентов
- **Table.** Characteristics of the patient groups

Показатель	С гипогонадизмом (n = 63)	Без гипогонадизма (n = 61)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	8,02 ± 2,73	17,13 ± 7,7	–
Свободный тестостерон, нмоль/л	0,179 ± 0,041	0,291 ± 0,085	–
Нефатальные сердечно-сосудистые события (инфаркт или инсульт), % встречаемости (число событий)	15,8% (10)	6,6% (4)	< 0,05
Средние значения лабораторных показателей			
ЛГ, мМЕ/мл	3,75 ± 2,18	3,78 ± 1,59	–
НОМА-IR	8,56 ± 0,57	7,28 ± 0,81	< 0,05
HbA1c, %	7,9 ± 1,6	8,4 ± 2,4	> 0,05
Триглицериды, ммоль/л	4,71 ± 2,3	3,32 ± 1,6	> 0,05
Холестерин, ммоль/л	5,83 ± 3,8	5,56 ± 2,4	> 0,05

без гипогонадизма – у 6,6% пациентов (табл.). При статистическом анализе была выявлена средняя положительная корреляция между андрогенным дефицитом и частотой нефатальных СС событий ($r = 0,45$, $p < 0,05$) (рис. 2).

Статистически значимой связи гипогонадизма с частотой и степенью тяжести других поздних осложнений СД2 обнаружено не было. Показатели углеводного и липидного обмена существенно не отличались в данных группах ($p > 0,05$), однако у пациентов с низким уровнем Т имела тенденция к более высоким значениям HOMA-IR по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Т ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По различным данным при СД2 снижение уровня сывороточного Т в сочетании с нормальными концентрациями гонадотропных гормонов (ЛГ, фолликулостимулирующий гормон) наблюдается в 25–60% случаев [6]. Поэтому роль Т и его дефицита в развитии СД и СС заболеваний уже много лет обсуждается в научной среде. В одном из последних крупных ретроспективных анализов W.E. Boden et al. продемонстрировали связь между низкими исходными концентрациями Т и повышенным риском последующих СС событий у мужчин с дефицитом андрогенов с установленным СС заболеванием и метаболическим синдромом. Так, среди 2118 мужчин старше 40 лет дефицит Т (ниже 300 нг/дл) был выявлен у 30% [7]. В группе с низким уровнем Т достоверно чаще встречались СД2, артериальная гипертензия, наблюдались более высокие уровни глюкозы крови, гликированного гемоглобина и триглицеридов. Мужчины с низким уровнем Т имели более высокий риск смерти от ишемической болезни сердца или инсульта (11,8% в группе дефицита Т против 8,2% у пациентов без гипогонадизма; HR 1,37, $p = 0,04$) соответственно. Современные проспективные данные также показали, что мужчины с низким уровнем Т на 40% чаще умирают от СС заболеваний, и более того, стали появляться сообщения о защитной роли андрогенов для СС системы [8, 9].

Метаанализ G. Corona et al. и данные последних наблюдений показывают, что низкий уровень Т у мужчин является самостоятельным фактором риска СС заболеваний [10, 11]. Кроме того, целый ряд исследований продемонстрировал, что нормальный уровень Т крови и назначение тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) мужчинам с гипогонадизмом снижают риск развития смерти и СС заболеваний у пожилых мужчин с высоким СС риском [12–18].

Но данные о влиянии ТЗТ на кардиометаболические риски остаются противоречивыми. В крупном метаанализе G. Corona et al. сообщается, что ТЗТ снижает смертность у пациентов с СС заболеваниями. При этом 93 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования показали нейтральное влияние ТЗТ на СС заболевания [19–21]. Одно из самых последних наблюдений (F. Saad et al.) мужчин с гипогонадизмом, получавших ТЗТ в течение длительного времени (до 12 лет), все же показало уменьшение кардиометаболических факторов

риска, снижение смертности и риска развития СС заболеваний [22].

Наш ретроспективный анализ убедительно показал, что у мужчин с СД2 и андрогенным дефицитом риск развития острых СС событий, таких как инфаркт и (или) инсульт, достоверно выше, чем у мужчин с СД2 и нормальным уровнем Т крови (15,8% случаев против 6,6%, $r = 0,45$, $p < 0,05$), что в очередной раз доказывает необходимость ТЗТ у таких пациентов и изучение ее эффективности и безопасности.

В многофакторном регрессионном анализе 358 мужчин с СД2 и андрогенным дефицитом Е. Musa et al. выявили значимую отрицательную корреляцию между уровнем общего Т и уровнем триглицеридов крови ($r = -1,85$, 95% ДИ: $-3,58...-0,12$, $P = 0,04$), что позволило рассматривать триглицериды крови как независимый фактор, ассоциированный с гипогонадизмом у мужчин с СД2, вне зависимости от уровня гликемии, степени абдоминального ожирения и артериального давления. Мы же не получили достоверных данных о взаимосвязи триглицеридов и Т крови, однако и в нашем наблюдении средний уровень триглицеридов крови был выше именно в группе мужчин с гипогонадизмом ($4,71 \pm 2,3$ ммоль/л против $3,32 \pm 1,6$ ммоль/л в группе без андрогенного дефицита) [23].

В нашем исследовании у пациентов с низким уровнем Т имела тенденция к более высоким значениям HOMA-IR по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Т ($p < 0,05$). Многие клинические испытания с участием мужчин с гипогонадизмом и СД2 показали, что ТЗТ уменьшает окружность талии, гликозилированный гемоглобин, глюкозу натощак и триглицериды [24–26]. Представляет интерес, что резкая отмена Т у пациентов с гипогонадизмом в течение 2 нед. снижает чувствительность к инсулину без изменений в составе тела, что может указывать на прямое влияние Т на инсулинорезистентность [27].

Огромный научный интерес представляет определение патогенетических механизмов формирования высокого риска СС смерти у пациентов с андрогенным дефицитом. Все большее внимание уделяется изучению особенностей андрогенного рецептора. Известно, что увеличение числа повторов CAG (цитозин, аденин, гуанин) в пределах экзон-1 гена рецептора андрогенов (AR) связан с повышенной резистентностью к андрогенам и инсулину. Так, А.Н. Heald et al. в долгосрочном 14-летнем наблюдении 423 мужчин с СД2 показали, что повышение количества повторов CAG ассоциировано с более высокими показателями гликированного гемоглобина: увеличение на 1 повтор CAG было связано с приростом гликированного гемоглобина на 0,1% ($p = 0,04$) [28]. При этом данная корреляция прослеживалась вне зависимости от уровня Т. Это может объяснить, почему в нашем наблюдении средние значения гликированного гемоглобина в группе пациентов с гипогонадизмом были ниже, чем у пациентов с нормальным андрогенным статусом. Возможно, определяющую роль сыграла именно особенность андрогенного рецептора. Проведение генетического анализа у наших групп пациентов с определением количества повторов CAG может подтвердить данное

предположение. В вышеупомянутом исследовании смертность от СС причин была достоверно чаще среди мужчин с гипогонадизмом, чем среди эугонадных пациентов – 55,8% случаев в группе гипогонадизма против 36,1% в группе с нормальным уровнем Т ($p = 0,001$). При этом была продемонстрирована U-образная связь между количеством повторов CAG и СС смертностью. Независимо от уровня Т крови самая низкая смертность (на 50% ниже) наблюдалась при 21 повторе CAG, в то время как при снижении или увеличении количества повторов (больше или меньше 21) частота смерти от СС причин возрастала. Таким образом, определение числа повторов CAG может стать частью объективной оценки андрогенного статуса и его последствий для мужчин с СД2. Вероятно, на сегодняшний день сигнальные пути андрогенов могут рассматриваться и как потенциальные терапевтические мишени для профилактики и лечения метаболических нарушений. Изучение структуры и функции лиганд-связывающего домена рецептора и его взаимодействия с белками-корегуляторами важно для разработки новых антагонистов и агонистов андрогеновых рецепторов в отношении широкого спектра патологических состояний, среди которых и кардиометаболические заболевания [29, 30].

ВЫВОДЫ

Частота гипогонадизма у мужчин с СД2 по результатам нашего наблюдения составила 50,81%, что соответствует и международным данным. Полученная достоверная корреляция между низким уровнем Т и СС событиями у пациентов с СД2 позволяет предположить, что гипогонадизм может быть использован в качестве дополнительного критерия СС риска, а назначение ТЗТ мужчинам с гипогонадизмом и СС заболеваниями может рассматриваться как дополнительная мера профилактики развития острых СС событий наряду с контролем других факторов риска (артериальное давление, глюкоза крови, липидный профиль) [31].

Наши данные продемонстрировали повышение степени инсулинорезистентности на фоне дефицита Т, что может приводить к набору массы тела и ухудшать показатели углеводного обмена. Однако отсутствие существенных различий в спектре микрососудистых осложнений, в показателях углеводного и липидного обмена диктует необходимость стандартизации групп по длительности анамнеза СД2 и получаемой терапии, оказывающей непосредственное влияние на данные параметры. Кроме того, перспективным представляется изучение особенностей андрогенного рецептора для данной категории пациентов, в частности повторов CAG. Требуется дальнейшие проспективные исследования для оценки необходимости определения числа повторов CAG при анализе риска СС смертности у мужчин с андрогенным дефицитом и СД2 для формирования персонализированного подхода к терапии.



Поступила / Received 08.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2022
Принята в печать / Accepted 05.03.2022

Список литературы / References

- Mohammed M., Al-Habori M., Abdullateef A., Saif-Ali R. Impact of Metabolic Syndrome Factors on Testosterone and SHBG in Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res.* 2018;4926789. <https://doi.org/10.1155/2018/4926789>.
- Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A., Handelsman DJ., Hankey G.J., Almeida O.P. et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):E9–18. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3272>.
- Oskui P.M., French W.J., Herring M.J., Mayeda G.S., Burstein S., Kloner R.A. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000272. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000272>.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В., Терехова А.Л., Зилов А.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(4):83–92. <https://doi.org/10.14341/omet2017483-92>.
- Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V., Rozhivanov R.V., Terekhova A.L., Zilov A.V. et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. *Obesity and Metabolism.* 2017;14(4):83–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet2017483-92>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. *Сахарный диабет.* 2019;22(151):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(151):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
- Gianatti E.J., Grossmann M. Testosterone deficiency in men with Type 2 diabetes: pathophysiology and treatment. *Diabet Med.* 2020;37(2):174–186. <https://doi.org/10.1111/dme.13977>.
- Boden W.E., Miller M.G., McBride R., Harvey C., Snabes M.C., Schmidt J. et al. Testosterone concentrations and risk of cardiovascular events in androgen-deficient men with atherosclerotic cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2020;224:65–76. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.03.016>.
- Kato D., Tabuchi H., Uno S. Safety, efficacy, and persistence of long-term mirabegron treatment for overactive bladder in the daily clinical setting: Interim (1-year) report from a Japanese post-marketing surveillance study. *Low Urin Tract Symptoms.* 2019;11(1):14–23. <https://doi.org/10.1111/luts.12188>.
- Huang C.K., Lee S.O., Chang E., Pang H., Chang C. Androgen receptor (AR) in cardiovascular diseases. *J Endocrinol.* 2016;229(1):R1–R16. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0518>.
- Corona G., Rastrelli G., Di Pasquale G., Sforza A., Mannucci E., Maggi M. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *J Sex Med.* 2018;15(9):1260–1271. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.06.012>.
- Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю., Мишугин С.В. Метаболические нарушения при андрогенной депривации: роль эндокринолога в управлении. *Терапия.* 2018;5(9):91–95. <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.5.91-95>.
- Demidova T.Yu., Gritskevich E.Yu., Mishugin S.V. Metabolic disorders in case of androgen deprivation: the role of endocrinologist in the management of the case. *Therapy.* 2018;5(9):91–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.5.91-95>.
- Anderson J.L., May H.T., Lappé D.L., Bair T., Le V., Carlquist J.F., Muhlestein J.B. Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. *Am J Cardiol.* 2016;117(5):794–799. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.063>.
- Basaria S., Harman S.M., Travison T.G., Hodis H., Tsitouras P., Budoff M. et al. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(6):570–581. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.8881>.
- Cheetham T.C., An J., Jacobsen S.J., Niu F., Sidney S., Quesenberry C.P., VanDenEeden S.K. Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency. *JAMA Intern Med.* 2017;177(4):491–499. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9546>.
- Gagliano-Jucá T., Içli T.B., Pencina K.M., Li Z., Tapper J., Huang G. et al. Effects of Testosterone Replacement on Electrocardiographic Parameters in Men: Findings From Two Randomized Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1478–1485. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3669>.
- Sharma R., Oni O.A., Gupta K., Chen G., Sharma M., Dawn B. et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J.* 2015;36(40):2706–2715. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv346>.
- Traish A.M., Haider A., Haider K.S., Doros G., Saad F. Long-Term Testosterone Therapy Improves Cardiometabolic Function and Reduces Risk of Cardiovascular Disease in Men with Hypogonadism: A Real-Life Observational Registry Study Setting Comparing Treated and Untreated (Control) Groups. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(5):414–433. <https://doi.org/10.1177/1074248417691136>.
- Wallis C.J., Lo K., Lee Y., Krakowsky Y., Garbens A., Satkunavim R. et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):498–506. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00112-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00112-1).
- Corona G., Rastrelli G., Di Pasquale G., Sforza A., Mannucci E., Maggi M. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. *J Sex Med.* 2018;15(6):820–838. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.04.641>.
- Cunningham G.R. Testosterone and metabolic syndrome. *Asian J Androl.* 2015;17(2):192–196. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.148068>.
- Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Использование трансдермальных тестостеронсодержащих гелей для коррекции эндокринной патологии в свете доказательной медицины. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;10(2):96–100. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/ispolyzovanie_transdermalnyh_testosteronso-derghaschiy_geley_dlya_korrekcii_endokrinnoy_patologii_v_sвете_dokazatelnoy_mediciny/.
- Demidova T.Yu., Skuridina D.V. Testosterone transdermal gels for endocrine disorders from the viewpoint of evidence-based medicine. *RMI. Medical Review.* 2019;10(2):96–100. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/ispolyzovanie_transdermalnyh_testosteronso-derghaschiy_geley_dlya_korrekcii_endokrinnoy_patologii_v_sвете_dokazatelnoy_mediciny/.
- Saad F., Caliber M., Doros G., Haider K.S., Haider A. Long-term treatment with testosterone undecanoate injections in men with hypogonadism alleviates erectile dysfunction and reduces risk of major adverse cardiovascular events, prostate cancer, and mortality. *Aging Male.* 2020;23(1):81–92. <https://doi.org/10.1080/13685538.2019.1575354>.
- Musa E., El-Bashir J.M., Sani-Bello F., Bakari A.G. Clinical and biochemical correlates of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Pan Afr Med J.* 2021;38:292. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.292.25719>.
- Dimitriadis G.K., Randeve H.S., Aftab S., Ali A., Hattersley J.G., Pandey S. et al. Metabolic phenotype of male obesity-related secondary hypogonadism pre-replacement and post-replacement therapy with intra-muscular testosterone undecanoate therapy. *Endocrine.* 2018;60(1):175–184. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1516-x>.
- Wittert G., Atlantis E., Allan C., Bracken K., Conway A., Daniel M. et al. Testosterone therapy to prevent type 2 diabetes mellitus in at-risk men (T4DM): Design and implementation of a double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):772–780. <https://doi.org/10.1111/dom.13601>.
- Yassin A., Haider A., Haider K.S., Caliber M., Doros G., Saad F., Garvey W.T. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism Prevents Progression From Prediabetes to Type 2 Diabetes: Eight-Year Data From a Registry Study. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1104–1111. <https://doi.org/10.2337/dc18-2388>.
- Yialamas M.A., Dwyer A.A., Hanley E., Lee H., Pitteloud N., Hayes F.J. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4254–4259. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0454>.
- Heald A.H., Yadegar Far G., Livingston M., Fachim H., Lunt M., Narayanan R.P. et al. Androgen receptor-reduced sensitivity is associated with increased mortality and poorer glycaemia in men with type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2020;10(1):37–44. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000230>.
- Kirlangic O.F., Yilmaz-Oral D., Kaya-Sezginer E., Toktanis G., Tezelen A.S., Sen E. et al. The Effects of Androgens on Cardiometabolic Syndrome: Current Therapeutic Concepts. *Sex Med.* 2020;8(2):132–155. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2020.02.006>.
- Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Роль андрогенов в развитии ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *FOCUS Эндокринология.* 2021;1(1):25–30. Режим доступа: <https://endo-club.ru/upload/iblock/8a7/8a7b63aff2360cc8a186af73bf3f87e0.pdf>.
- Demidova T.Yu., Skuridina D.V. The role of androgens in the development of obesity and type 2 diabetes. *FOCUS Endocrinology.* 2021;1(1):25–30. (In Russ.) Available at: <https://endo-club.ru/upload/iblock/8a7/8a7b63aff2360cc8a186af73bf3f87e0.pdf>.
- Haider A., Yassin A., Haider K.S., Doros G., Saad F., Rosano G.M. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long-term testosterone therapy: observational, real-life data from a registry study. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:251–261. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S108947>.

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

Скуридина Дарья Викторовна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; shurpesha@mail.ru

Касимова Алина Марсовна, ординатор 1-го года обучения кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Daria V. Skuridina, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Russian National Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; shurpesha@mail.ru

Alina M. Kasimova, Resident of the 1st Year of Study, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: очевидное и вероятное (обзор литературы)

Э.А. Ортенберг✉, <https://orcid.org/0000-0002-7359-0238>, edort72@gmail.com

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

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

Резюме

Целью данного обзора литературы является необходимость суммировать актуальные оценки влияния использования ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в алгоритмах традиционной (сахарный диабет) и альтернативной нозологий, в частности при лечении онкологической и неврологической патологий и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Проанализированы наиболее масштабные публикации 2018–2021 гг., посвященные изучаемым проблемам, поиск которых проводился по ключевым словам в информационной базе Pubmed (ncbi.nlm.nih.gov). Значимыми факторами, способствующими широкому распространению иДПП-4 в клинической практике, является фармакокинетически ясный механизм их действия, эффективность, возможность перорального использования, удачный фармакокинетический профиль, низкая токсичность, в частности, низкий риск развития гипогликемии. Также рассмотрены данные о механизмах ренопротективного действия и различные взгляды на наличие кардиопротекции. В статье обсуждаются биохимические предпосылки возможной эффективности иДПП-4 в качестве блокаторов развития гипериммунной реакции, обуславливающей, в частности, тяжелое течение новой коронавирусной инфекции. При этом детально сопоставляются результаты исследований различного дизайна, свидетельствующие как в пользу применения иДПП-4 у пациентов с COVID-19, так и не отметившие его целесообразности. В заключении указано на то, что благодаря значимой биохимической роли ДПП-4 представляется важным продолжать активное использование его ингибитора при сахарном диабете и расширять способ его применения при других нозологиях, включая COVID-19.

Ключевые слова: ингибиторы ДПП-4, колоректальный рак, сахарный диабет, COVID-19, болезнь Альцгеймера

Для цитирования: Ортенберг Э.А., Суплотова Л.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: очевидное и вероятное (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2022;16(10):40–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-40-45>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4: obvious and probable (literature review)

Eduard A. Ortenberg✉, <https://orcid.org/0000-0002-7359-0238>, edort72@gmail.com

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

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

Abstract

The purpose of the presented literature review was an attempt to sum up current estimates of the effect of the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (iDPP-4) in the algorithms of both traditional (diabetes mellitus) and a number of alternative nosologies, in particular, oncological and neurological pathology, as well as a new coronavirus infection (COVID-19). To do this, the most large-scale (as a rule) publications of 2018–2021 devoted to the problems under consideration were analyzed. The search was carried out by keywords in the Pubmed information base (ncbi.nlm.nih.gov). Factors contributing to the widespread use of IDP-4 in clinical practice are both pharmacologically clear mechanism of action and efficacy, as well as the possibility of oral use, a successful pharmacokinetic profile, low toxicity, in particular, a low risk of hypoglycemia. Newly obtained data on the mechanisms of mechanisms are discussed. Renoprotective action, the presence of cardioprotection is debated. The biochemical prerequisites for the possible effectiveness of iDPP-4 as blockers of the development of a hyperimmune reaction that causes, in particular, the severe course of the new coronavirus infection are discussed. At the same time, the results of studies of various designs are categorically compared, indicating both in favor of the use of iDPP-4 in patients with COVID-19, and not noticing its expediency. It is concluded that, given the large-scale biochemical role of DPP-4, it is important both to continue the active use of its inhibitors in diabetes mellitus, and to expand attempts to use them in a number of other nosologies, including COVID-19.

Keywords: DPP-4 inhibitors, colorectal cancer, diabetes mellitus, COVID-19, Alzheimer's disease

For citation: Ortenberg E.A., Suplotova L.A. Inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4: obvious and probable (literature review). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-40-45>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Открытие роли кишечных инкретинов в регуляции углеводного обмена привело к быстрой разработке линейки инкретиновых антидиабетических препаратов, представленных двумя группами: агонистами рецепторов эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторами деградации пептида (идПП-4), осуществляемой в организме ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4).

идПП-4 – ОЧЕВИДНОЕ

Инкретиновые антидиабетические препараты являются ценным дополнением к метформину при сахарном диабете 2-го типа (СД 2-го типа) – они включены в современные алгоритмы лечения заболевания, что нашло отражение в актуальных консенсусных рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации изучения диабета (EASD) [1].

В небольшом обзоре, посвященном 25-летию использования идПП-4, отмечены следующие преимущества препаратов, которые способствовали их широкому распространению: фармакологически ясный механизм действия и эффективность, относительная простота синтеза (маленькая молекула), возможность перорального использования, удачный фармакокинетический профиль, низкая токсичность, в частности, низкий риск развития гипогликемии [2]. Общие свойства, принципы применения, а также индивидуальные характеристики идПП-4, используемых в мировой практике для лечения сахарного диабета, подробно изложены в недавно опубликованном фундаментальном обзоре А.В. Сидорова [3] и дают цельное представление по вышеперечисленным позициям. Ценные наблюдения, характеризующие отдельные аспекты действия этой группы препаратов как при СД 2-го типа, так и в других ситуациях, можно обнаружить и в ряде других работ последнего времени. Например, получили дальнейшее подтверждение данные о непосредственном влиянии идПП-4 на функции альфа- и бета-клеток островков Лангерганса (блокирующий и стимулирующий), причем более выраженном у жителей восточных регионов мира по сравнению с европеоидной группой, что, по мнению авторов, открывает путь для прецизионной медицины в этом направлении [4].

В недавно опубликованном обзоре D. Kawanami et al. [5] обобщены данные о выраженности и механизмах ренопротективного эффекта идПП-4, связанного или не связанного (возможно, реализуемого за счет хемокина SDF-1 – фактора стромальных клеток-1, экспрессия которого широко представлена в различных тканях и клетках) с их влиянием на арГПП-1, но суммарно выражающегося в снижении воспаления, оксидативного стресса и фиброза и не зависящего от сахароснижающего эффекта. В частности, в очередном недавнем исследовании этого направления четкое ренопротективное действие подтверждено для ситаглиптина [6].

Стоит отметить, что эффекты SDF-1, разрушение которого, как и арГПП-1, идПП-4 предотвращают, по некоторым данным [7, 8], рассцениваются как причина отсутствия

у них кардиопротективного действия (в отличие от арГПП-1, например, лираглутида) и даже наличия кардиотоксичности (в т. ч. за счет наличия у всего класса симпатомиметического эффекта), которая в случае ситаглиптина и алоглиптина, экскретируемых в основном с мочой, нивелируется их способностью блокировать почечный глюкозо-натриевый транспортер 3 [9].

идПП-4 – ВЕРОЯТНОЕ

Были опубликованы клинические данные ретроспективного обсервационного исследования о способности идПП-4 существенно замедлять прогрессирование легочного и колоректального рака на фоне СД 2-го типа и prolongировать жизнь пациентов, особенно в комбинации с метформинем [10, 11], что, разумеется, нуждается в дальнейшем подтверждении в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). В недавнем обзоре E. Kavakita et al. [12], посвященном влиянию «инкретиновых» препаратов на биологию канцерогенеза, приведены многочисленные данные о гетерогенности таких влияний в зависимости от локализации и типа неопластического процесса. В качестве конкретного примера можно привести работу C. Shah et al. [13], где на основании анализа баз данных крупных страховых компаний США продемонстрировано, что у пациентов с СД 2-го типа, получавших идПП-4, в когортах с наличием рака грудной и поджелудочной желез обнаруживается тенденция к ухудшению общей выживаемости (HR 1,07, 95% CI 0,93–1,25), наряду с достоверным улучшением последней в когорте с наличием рака простаты (HR 0,77, 95% CI 0,64–0,93, $p = 0,005$).

Особое внимание уделяется возможному потенциалу идПП-4 в терапии болезни Альцгеймера за счет выявленного тормозящего эффекта как на экстрацеллюлярное накопление β -амилоида, так и на интрацеллюлярные изменения, связанные с накоплением гиперфосфорилированного тау-протеина, а также противовоспалительного и антиоксидантного эффектов, упомянутых выше, причем наиболее значимым эффектом является низкая токсичность этого класса препаратов [14].

идПП-4 и COVID-19 – БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

Особый интерес сегодня представляют проблемы использования различных групп антидиабетических средств, включая идПП-4, на фоне коронавирусной пандемии COVID-19 (С-19), поскольку показано, что больные диабетом наиболее уязвимы в этой ситуации, а сам СД 2-го типа является 2-й по частоте (после гипертонии) коморбидной патологией при новой коронавирусной инфекции [15].

Например, британское когортное исследование практически всей популяции больных диабетом 1-го и 2-го типов (98% пациентов, наблюдаемых врачами общей практики) выявило, что еженедельная летальность в этой когорте за 19 нед. 2020 г. в условиях пандемии превышала соответствующие показатели за предыдущие 3 года наблюдения на 50,9 и 64,3%, ассоциируясь с карди-

оваскулярными, почечными осложнениями, повышенным индексом массы тела, неконтролируемой гликемией [16]. В другом британском исследовании приведены более впечатляющие цифры: риск госпитального летального исхода при С-19 у больных СД 1-го типа, в сравнении с пациентами без диабета, составлял 3,51 (95% CI 3,16–3,90), у больных СД 2-го типа – 2,03 (1,97–2,09), т. е. возрастал в 3,5 и 2 раза соответственно [17]. Аналогичные данные о том, что наличие сопутствующего диабета примерно в 2 раза повышает риск тяжелого или даже критического течения С-19 и почти в 3 раза – внутрибольничную летальность, приводят авторы систематического обзора и метаанализа, включающего 83 исследования и почти 79000 пациентов (Италия, Великобритания, Китай) [18].

Тяжелое течение С-19 ассоциируется с дисрегуляцией воспалительных процессов (гипериммунное воспаление – «цитокиновый шторм»), одним из частых итогов которого является острое повреждение легких с повреждением периаальвеолярных тканей и нарушениями системного кровообращения [19]. Попытки оценки терапевтических возможностей иДПП-4 в этой ситуации, в частности, с учетом изученного влияния на иммунные и воспалительные процессы [20], представляются вполне обоснованными, тем более, что роль воспаления в течении и развитии осложнений самого СД 2-го типа, особенно за счет провоспалительного действия жировой ткани, активно обсуждается в последнее десятилетие [21].

Следует отметить, что авторы детального обзора [22], посвященного оценке противовоспалительного эффекта по уровню СРБ, ферритина, ИЛ-6 у метформина, глитазонов, иДПП-4, аргПП-1, ингибиторов глюкозонариевых транспортеров-2 обнаружили этот эффект различной степени выраженности практически у всех исследованных групп пациентов, предположив, что он может быть не их имманентным свойством, а следствием гипогликемизирующего действия препаратов, что, однако, требует дальнейшего изучения.

Для иДПП-4 противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты как имманентное свойство представляется наиболее вероятным [23], поскольку сам ДПП-4 представляет собой гликопротеин, первоначально известный также как поверхностный маркер CD26, широко распространенный в организме, в т. ч. в растворимой форме, и участвующий в сложной и нередко разнонаправленной регуляции функций Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, дендритных клеток, макрофагов, продукции хемокинов и цитокинов, в частности, ИЛ-6, играющего существенную роль в развитии «цитокинового шторма» у пациентов с С-19, хотя попытки использования иДПП-4 при различных аутоиммунных поражениях в эксперименте и клинике (аутоиммунный диабет, ревматоидный артрит, болезнь Крона, буллезный пемфигоид и др.) приводили к неоднозначным результатам [24, 25].

Применительно к ситуации, связанной с С-19, представляется существенным, что экспрессия и энзиматическая активность ДПП-4 (трансмембранной сериновой протеазы) локализуется на апикальной поверхности эндотелиальных, эпителиальных клеток и активированных лимфоцитов

с наибольшей выраженностью в легких, почках, печени и в тонком кишечнике [26]. Более того, этот фермент наряду с рецепторами к ангиотензину рассматривается как мишень действия коронавирусов, позволяющая последним инкорпорироваться в упомянутые клетки макроорганизма [27], поскольку достаточно давно доказано, что ДПП-4 является функциональным рецептором для спайкового гликопротеина коронавируса MERS-CoV, вызывающего ближневосточный респираторный синдром и филогенетически близкого к С-19 [28], что говорит в пользу потенциальной позитивной роли блокады этого энзима.

иДПП-4 и COVID-19 – КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Несмотря на доказательность вышеуказанной информации, следует признать, что практическая оценка роли иДПП-4 при С-19 остается неоднозначной.

В сравнительно небольшом ретроспективном обсервационном исследовании дизайна случай/контроль, где участвовало 338 пациентов больниц Северной Италии, сформированных в 2 группы, примерно равных по полу, возрасту, коморбидности, используемой терапии, были изучены результаты лечения СД 2-го типа в период госпитализации по поводу С-19 комбинацией ситаглиптина и инсулина либо только инсулином (контроль) [29]. Первичной конечной точкой был уровень летальности и сроки выписки, вторичными были перевод в ОРИТ, необходимость механической вентиляции или экстракорпоральной мембранной оксигенации. В группе ситаглиптина, в сравнении с контролем, летальность была достоверно ниже (18% против 37%, $p < 0,001$), к 30 дню было выписано 71 и 59% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Оценка вторичных конечных точек также оказалась в пользу группы ситаглиптина, равно как и уровня СРБ (снижение), и числа лимфоцитов (повышение). Следует отметить, что сами авторы отмечают возможную позитивную роль лучшего контроля гликемии, наблюдавшегося в основной группе, что отмечено выше.

Вместе с тем позитивная роль ситаглиптина при С-19 отмечена и при отсутствии диабета в интервенционном исследовании на 49 пациентах с достоверным, в сравнении с контролем, улучшением рентгенологической картины, биохимических показателей и клинических исходов [30]. Имеются также попытки использовать в терапевтических целях в этой ситуации молекулу ситаглиптина в виде наноконъюгата с глатирамера ацетатом [31] либо мелиттином [32] для повышения его эффективности.

В масштабном исследовании Y. Noh et al. (Республика Корея) было проведено сравнение клинического течения верифицированного С-19 у пациентов с СД 2-го типа, получавших в течение 6 мес. до возникновения коронавируса иДПП-4 (586 пациентов) либо любые другие препараты 2–3 ряда, включая их комбинации с метформином (133 пациента). Монотерапия метформином была одним из критериев исключения. Первичной конечной точкой являлась летальность от всех причин, комбинированной вторичной – госпитализация в ОРИТ и использование различных вариантов дополнительной оксигена-

ции (механическая, экстракорпоральная мембранная) в связи с тяжелым течением. Исходы регистрировали на протяжении 120 дней. В группе ИДПП-4 как уровень летальности, так и тяжесть течения были достоверно ниже, чем в контроле ($p = 0,04$, $p = 0,008$ соответственно), однако авторы ограничились утверждением, что использование ИДПП-4 не ухудшило исход заболевания [33].

Y. Yang et al., авторы метаанализа 4 исследований (1933 пациента с С-19 и СД 2-го типа), также пришли к выводу о позитивной роли ИДПП-4 в этой ситуации с существенным снижением летальности ($OR = 0,58$; 95% CI 0,34–0,99) [34]. Аналогичны этим заключениям и результаты метаанализа, основанного на данных 9 систематических обзоров и метаанализов (4477 пациентов, у 31% которых применяли ИДПП-4), которые свидетельствуют о целесообразности приема ИДПП-4: на их фоне летальность была достоверно ниже ($RR\ 0,76$ [0,60–0,97], $p = 0,030$). При этом одновременное использование метформина, ингибиторов АПФ, зартанов снижало выраженность позитивного действия ИДПП-4 [35].

Авторы масштабного когортного исследования [36] (7676 пациентов в каждой группе), сравнившие риск возникновения С-19 у лиц, лечившихся ИДПП-4 (глиптинами) либо блокаторами глюкозо-натриевых транспортеров 2-го типа (глифлозинами), существенной разницы в частоте возникновения вирусной инфекции не обнаружили (24,7 и 19,7 случаев соответственно на 1000 человеко-лет ($HR = 0,92$; 95% CI 0,66–1,29), т. е. какой-либо существенный протективный эффект ИДПП-4 отсутствовал.

В обсервационном исследовании R. Dalan et al. (Сингапур) состояние пациентов с ПЦР-подтвержденным С-19 и СД 2-го типа (76 человек, примерно, 10% от исследованной когорты) оценивалось по тяжести гипоксии (необходимость дополнительной оксигенации), необходимости госпитализации в ОРИТ, механической вентиляции, частоте летальных исходов [37]. Использование ИДПП-4 ассоциировалось с существенно более высоким риском попадания в ОРИТ ($RR = 4,07$; 95% CI 1,42–11,66), что, по мнению авторов, связано с их способностью подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, снижая иммунный ответ.

В то же время в большинстве работ существенного влияния ИДПП-4 на течение и исходы лечения С-19, как в сторону улучшения, так и в сторону ухудшения, не выявлено [38, 39]. В частности, авторы метаанализа, включавшего 10 обсервационных исследований (участвовало более 6000 пациентов из Европы и Азии с С-19 и СД 2-го типа, из которых более 1000 получали ИДПП-4), отметили противоречивость оценки роли препарата в исходах лечения и суммарно выявили нейтральный конечный эффект [40]. В исследовании сравнительно небольшого объема (случай/контроль, Италия) различий в исходах лечения у пациентов с СД и С-19 при использовании ИДПП-4 и в отсутствии такового обнаружено не было [41], аналогичные результаты были получены в Нидерландах на небольшой когорте (26 госпитализированных пациентов) [42].

В когортном обсервационном многоцентровом исследовании, проведенном в Испании (2666 пациентов с СД 2-го типа и С-19, отобранных по данным регистра терапевтиче-

ского общества) была проведена сравнительная оценка влияния использованных групп антидиабетических средств (метформин, инсулин, ИДПП-4, глифлозины) и их комбинаций на летальность, частоту госпитализации в ОРИТ, перевода на механическую вентиляцию, длительность госпитализации. По всем этим параметрам достоверных различий между группами обнаружено не было [43]. Близкие оценки представлены и китайскими исследователями [44] на не менее репрезентативном материале (2563 пациента).

Гетерогенность результатов обсервационных исследований по этой проблеме и разноплановость заключений отмечены и в работе A. Scheen [45], где справедливо подчеркивается, что блокада ДПП-4, обладающего множественными эффектами, теоретически может вести как к позитивным, так и негативным последствиям, однако с практической точки зрения пока нет оснований считать ИДПП-4 эффективным корректором течения С-19 на фоне СД, но в то же время и к ухудшению состояния таких пациентов препарат не приведет, и его элиминация из арсенала лечения даже у пациентов в критическом состоянии нецелесообразна. Это согласуется с заключениями обзора B. Sun et al. [46], которые, отдавая должное инсулину как ключевому препарату для борьбы с гипергликемией у пациентов с СД 2-го типа и С-19 в критическом состоянии, подчеркивают наличие риска использования в этой ситуации метформина, глитазонов, глифлозинов (в т. ч. с учетом стимулирующего влияния двух последних групп на экспрессию АТ-2 рецепторов – «входных ворот» для С-19), но не ИДПП-4.

Аналогичной позиции придерживаются и S.R. Bornstein et al., авторы международных консенсусных рекомендаций [47] по лечению диабета при С-19. В разделе оценки антидиабетических средств они подчеркивают относительную безопасность ИДПП-4 в сравнении с метформином (риск дегидратации, лактацидоза, поражения почек), глифлозинами (примерно те же проблемы, его рекомендуется избегать при поражениях органов дыхания) и арГПП-1 (риск дегидратации). При этом инсулинотерапия (по показаниям) должна продолжаться при тщательном мониторинговании уровня гликемии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, накапливается все больше фактов о широком терапевтическом потенциале ИДПП-4, который ждет своего подтверждения либо опровержения в рамках принципов доказательной медицины. Что касается его позитивной роли при С-19, то, учитывая комплексное использование гипогликемизирующих средств, однозначное заключение сделать затруднительно, однако безопасность препарата в этой ситуации отмечается в большинстве работ. Данные о роли ситаглиптина, судя по приведенным работам, выглядят наиболее оптимистично. Во всяком случае следует подчеркнуть, что эффективная сахароснижающая терапия (обычно включающая ИДПП-4) уменьшает летальность самым существенным образом [48].



Поступила / Received 22.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2022
Принята в печать / Accepted 15.02.2022

Список литературы / References

- Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G. et al. Management of hyperglycaemia 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. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
- Carr R.D., Solomon A. Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 as therapeutic agents for individuals with type 2 diabetes: a 25-year journey. *Diabet Med*. 2020;37(8):1230–1233. <https://doi.org/10.1111/dme.14325>.
- Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(25):24–48. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48>.
Sidorov A.V. Clinical Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Comparative Review. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(25):24–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48>.
- Ahrén B. Glucose-lowering action through targeting islet dysfunction in type 2 diabetes: Focus on dipeptidyl peptidase-4 inhibition. *J Diabetes Investig*. 2021;12(7):1128–1135. <https://doi.org/10.1111/jdi.13564>.
- Kawanami D., Takashi Y., Takahashi H., Motonaga R., Tanabe M. Renoprotective Effects of DPP-4 Inhibitors. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(2):246. <https://doi.org/10.3390/antiox10020246>.
- Narimani R., Kachuei A., Rezvanian H., Feizi A., Poorpoone M. Effect of sitagliptin on proteinuria in patients with type 2 diabetes – A renoprotective effect of sitagliptin. *Res Med Sci*. 2021;26:35. https://doi.org/10.4103/jrmsJRMS_78_20.
- Avogaro A., Fadini G.P. The pleiotropic cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(8):1686–1695. <https://doi.org/10.1111/bcp.13611>.
- Packer M. Worsening Heart Failure During the Use of DPP-4 Inhibitors: Pathophysiological Mechanisms, Clinical Risks, and Potential Influence of Concomitant Antidiabetic Medications. *JACC Heart Fail*. 2018;6(6):445–451. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.12.016>.
- Sano M. Mechanism by which dipeptidyl peptidase-4 inhibitors increase the risk of heart failure and possible differences in heart failure risk. *J Cardiol*. 2019;73(1):28–32. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2018.07.004>.
- Ali A., Fuentes A., Skelton IV W.P., Wang Yu., McGorray S., Shah C. et al. A multi-center retrospective analysis of the effect of DPP4 inhibitors on progression-free survival in advanced airway and colorectal cancers. *Mol Clin Oncol*. 2019;10(1):118–124. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1766>.
- Bishnoi R., Hong Y.-R., Shah C., Ali A., Skelton 4th W.P., Huo J. et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors as novel agents in improving survival in diabetic patients with colorectal cancer and lung cancer: A Surveillance Epidemiology and Endpoint Research Medicare study. *Cancer Med*. 2019;8(8):3918–3927. <https://doi.org/10.1002/cam4.2278>.
- Kawakita E., Koya D., Kanasaki K. CD26/DPP-4: Type 2 Diabetes Drug Target with Potential Influence on Cancer Biology. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2191. <https://doi.org/10.3390/cancers13092191>.
- Shah C., Hong Y.-R., Bishnoi R., Ali A., Skelton 4th W.P., Dang L.H. et al. Impact of DPP4 Inhibitors in Survival of Patients With Prostate, Pancreas, and Breast Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:405. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00405>.
- Angelopoulou E., Piperi C. DPP-4 inhibitors: a promising therapeutic approach against Alzheimer's disease. *Ann Transl Med*. 2018;6(12):255. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.04.41>.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30638-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30638-3).
- Holman N., Knighton P., Kar P., O'Keefe J., Curley M., Weaver A. et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823–833. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0).
- Barron E., Bakhai C., Kar P., Weaver A., Bradley D., Ismail H. et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):813–822. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2).
- Mantovani A., Byrne C.D., Zheng M.-H., Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(8):1236–1248. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.014>.
- Rubenfeld G.D., Caldwell E., Peabody E., Weaver J., Martin D.P., Neff M. et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1685–1693. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050333>.
- Reinhold D., Bank U., Täger M., Ansorge S., Wrenger S., Thielitz A. et al. DP IV/CD26, APN/CD13 and related enzymes as regulators of T cell immunity: implications for experimental encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Front Biosci*. 2008;13:2356–2363. <https://doi.org/10.2741/2849>.
- Lontchi-Yimagou E., Sobngwi E., Matsha T.E., Kengne A.P. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*. 2013;13(3):435–444. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0375-y>.
- Katsiki N., Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: A "promised land" in the COVID-19 era? *J Diabetes Complications*. 2020;34(12):107723. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107723>.
- Yazbeck R., Jaenisch S.E., Abbott C.A. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: Applications in innate immunity? *Biochem Pharmacol*. 2021;188:114517. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114517>.
- Shao S., Xu Q., Yu X., Pan R., Chen Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107503. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107503>.
- Nargis T., Chakrabarti P. Significance of circulatory DPP₄ activity in metabolic diseases. *IUBMB Life*. 2018;70(2):112–119. <https://doi.org/10.1002/iub.1709>.
- Yazbeck R., Howarth G.S., Butler R.N., Geier M.S., Abbott C.A. Biochemical and histological changes in the small intestine of mice with dextran sulfate sodium colitis. *J Cell Physiol*. 2011;126(12):3219–3224. <https://doi.org/10.1002/jcp.22682>.
- Bassendine M.F., Bridge S.H., McCaughan G.W., Gorrell M.D. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J Diabetes*. 2020;12(9):649–658. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13052>.
- Lu G., Hu Y., Wang Q., Qi J., Gao F., Li Y. et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD₂₂₆. *Nature*. 2013;500(7461):227–231. <https://doi.org/10.1038/nature12328>.
- Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R., Lovati E., Rossi A., Pastore I. et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multi-center, case-control, retrospective, observational study. *Diabetes Care*. 2020;43(13):2999–3006. <https://doi.org/10.2337/dc20-1521>.
- Al-Kuraishi H.M., Al-Gareeb A.I., Qusty N., Alexiou A., Batih G.E.-S. Impact of Sitagliptin in Non-Diabetic Covid-19 Patients. *Curr Mol Pharmacol*. 2022;15(4):683–692. <https://doi.org/10.2174/1874467214666210902115650>.
- Alhakamy N.A., Ahmed O.A.A., Ibrahim T.S., Aldawsari H.M., Eljaaly K., Fahmy U.A. et al. Evaluation of the Antiviral Activity of Sitagliptin-Glatiramer Acetate Nano-Conjugates against SARS-CoV-2 Virus. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3):178. <https://doi.org/10.3390/ph14030178>.
- Al-Rabia M.W., Alhakamy N.A., Ahmed O.A.A., Eljaaly K., Alaofi A.L., Mostafa A. et al. Repurposing of Sitagliptin-Melittin Optimized Nanoformula against SARS-CoV-2: Antiviral Screening and Molecular Docking Studies. *Pharmaceutics*. 2021;13(3):307. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030307>.
- Noh Y., Oh I.-S., Jeong H.E., Filion K.B., Yu O.H.Y., Shin J.-Y. Association Between DPP-4 Inhibitors and COVID-19-Related Outcomes Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(4):e64–e66. <https://doi.org/10.2337/dc20-1824>.
- Yang Y., Cai Z., Zhang J. DPP-4 inhibitors may improve the mortality of coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(5):e0251916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251916>.
- Rakhmat I.I., Kusmala Yu.Yu., Handayani D.R., Julistuti H., Nawangsih E.N., Wibowo A. et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):777–782. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.027>.
- Sainsbury C., Wang J., Gokhale K., Acosta-Mena D., Dhalla S., Byne N. et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and susceptibility to COVID-19: A population-based retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):263–269. <https://doi.org/10.1111/dom.14203>.
- Dalan R., Ang L.W., Tan W.Y.T., Fong S.-W., Tay W.C., Chan Y.-H. et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(3):e48–e51. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa098>.
- Chen Y., Yang D., Cheng B., Chen J., Peng A., Yang C. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1399–1407. <https://doi.org/10.2337/dc20-0660>.
- Drucker D.J. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa011. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa011>.
- Bonora B.M., Avogaro A., Fadini G.P. Disentangling conflicting evidence on DPP-4 inhibitors and outcomes of COVID-19: narrative review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(7):1379–1386. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01515-6>.
- Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Bonora B.M., Pinelli S., Selmin E. et al. Exposure to dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and COVID-19 among people with type 2 diabetes: A case-control study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1946–1950. <https://doi.org/10.1111/dom.14097>.
- Meijer R.I., Hoekstra T., van den Oever N.C.G., Simsek S., van den Bergh J.P., Douma R.A. et al. Treatment with a DPP-4 inhibitor at time of hospital

- admission for COVID-19 is not associated with improved clinical outcomes: data from the COVID-PREDICT cohort study in The Netherlands. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(2):1–6. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00833-z>.
43. Pérez-Belmonte L.M., Torres-Peña J.D., López-Carmona M.D., Ayala-Gutiérrez M.M., Fuentes-Jiménez F., Huerta L.J. et al. Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. *BMC Med.* 2020;18(1):359. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01832-2>.
 44. Zhou J.-H., Wu B., Wang W.-X., Lei F., Cheng X., Qin J.-J. et al. No significant association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and adverse outcomes of COVID-19. *World J Clin Cases.* 2020;8(22):5576–5588. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i22.5576>.
 45. Scheen A.J. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations. *Diabetes Metab.* 2021;47(2):101213. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.11.005>.
 46. Sun B., Huang S., Zhou J. Perspectives of Antidiabetic Drugs in Diabetes With Coronavirus Infections. *Front Pharmacol.* 2021;11:592439. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.592439>.
 47. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K., Mingrone G., Hopkins D., Birkenfeld A.L. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546–550. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2).
 48. Zhu L., She Z.-G., Cheng X., Qin J.-J., Zhang X.-J., Cai J. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068–1077.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>.

Информация об авторах:

Ортенберг Эдуард Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий курсом клинической фармакологии кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; edort72@gmail.com

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotova@mail.ru

Information about the authors:

Eduard A. Ortenberg, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Pharmacology Course of the Department of Hospital Therapy with Endocrinology and Clinical Pharmacology courses, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; edort72@gmail.com

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Course of Endocrinology, Department of Therapy, Institute for Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotova@mail.ru

Возможные направления клинического применения знаний о генетике сахарного диабета 2-го типа

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

В.М. Плахотняя[✉], <https://orcid.org/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 2-го типа (СД2) является полигенным заболеванием, для развития которого необходимо взаимодействие наследственной предрасположенности и факторов внешней среды. В большинстве случаев предрасположенность к развитию СД2 связана с наследованием определенных аллелей «здоровых» генов. На сегодняшний день описано более 100 полиморфных вариантов генов, повышающих риск развития СД2. Наиболее хорошо изученным является ряд генов, предрасполагающих к развитию β -клеточной дисфункции и инсулинорезистентности (ИР). Кроме того, предполагается участие в формировании генетической предрасположенности к развитию СД2 генов, влияющих на липидный обмен и пищевое поведение, а также генов, кодирующих некоторые цитокины. Данная статья посвящена обзору наиболее перспективных потенциальных направлений применения знаний о генетике СД2 в клинической практике для уточнения классификации и стратификации СД2 на подклассы, индивидуальной оценки риска развития СД2 и его осложнений, а также для прогнозирования эффективности назначаемой терапии. Прогностические модели риска развития СД2 на настоящий момент недостаточно точны для широкого применения в клинической практике, однако сейчас идет активная работа по повышению их точности и эффективности. В рамках настоящего обзора также затрагивается тема эндофенотипов метаболических заболеваний, которая предполагает наличие определенных патогенных общих звеньев патогенеза развития ИР, ожирения, СД2, сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени и хронической болезни почек, в основе которых лежат определенные полиморфные варианты генов. Новейшие исследования в области генетики СД2 открывают множество новых возможностей персонализированного подхода к ведению этого заболевания.

Ключевые слова: генетика сахарного диабета, оценка генетического риска, классификация, эндофенотипы, фармакогенетика

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М. Возможные направления клинического применения знаний о генетике сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет*. 2022;16(10):46–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-46-56>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possible clinical applications of knowledge about the genetics of type 2 diabetes

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Viktoria M. Plakhotnyaya[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3826-0935>, vplahotnyaya@gmail.com

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

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a polygenic disease that develops as a result of the interaction of hereditary predisposition and environmental factors. The predisposition to develop T2DM is associated with the inheritance of certain alleles of “healthy” genes. More than 100 polymorphic variants of genes that increase the risk of developing T2DM have already been described. Today, genes predisposing to the development of β -cell dysfunction and insulin resistance (IR) are the most well studied. In addition, genes that affect lipid metabolism and eating behavior and genes of some cytokines can participate in the formation of a genetic predisposition to the development of T2DM. Our article reviews the most promising potential areas of application of knowledge about the genetics of T2DM in clinical practice. The first direction is to specify the classification and stratification of T2DM into subclasses/clusters. The second one is an individual assessment of the risk of developing T2DM and its complications. Today, predictive models of the risk of developing type 2 diabetes are not accurate enough for widespread use in clinical practice, but now researchers are actively working to improve their accuracy and effectiveness. And finally, knowledge about the genetics of T2DM can help predict the effectiveness of glucose-lowering therapy. In this review, we also discuss the topic of metabolic disease endophenotypes. The concept of endophenotypes suggests the presence of certain pathogenic common links in the pathogenesis of IR, obesity, T2DM, cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease, which are based on certain polymorphic gene variants. The results of research in the field of genetics of T2DM give us new possibilities for a personalized approach to the management of this complex disease.

Keywords: genetics of diabetes, genetic risk assessment, classification, endophenotypes, pharmacogenomics

For citation: Demidova T.Yu., Plakhotnyaya V.M. Possible clinical applications of knowledge about the genetics of type 2 diabetes. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):46–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-46-56>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) в отличие от, например, MODY-диабета, является полигенным, многофакторным заболеванием. Это означает, что причина заболевания лежит не в мутациях отдельных генов, а в наличии генетической предрасположенности, которая может быть реализована под действием факторов внешней среды. Генетическая предрасположенность к полигенным заболеваниям, в т. ч. к СД2, связана с наследованием определенных аллелей «здоровых» генов. Эти аллели называют этиологическими мутациями или вариантами. Этиологические варианты широко распространены в популяции, но при этом каждый из них сам по себе не приводит к развитию заболевания. Только наличие определенной комбинации предрасполагающих аллелей в генах, определяющих развитие данного заболевания, может приводить к физиологическим нарушениям, которые являются частью патогенеза развития определенного заболевания. Стоит отметить, что у генетически предрасположенных лиц полигенное заболевание развивается только вследствие взаимодействия между генетическими факторами и различными факторами внешней среды, поэтому СД2 можно назвать не только полигенным, но и многофакторным заболеванием [1]. Многофакторная природа СД2 была неоднократно продемонстрирована множеством исследований. Первые работы, посвященные молекулярно-генетическим механизмам СД2, выполнены на основе изучения неравновесности по сцеплению, несколько позже – в исследованиях «генов-кандидатов» [2]. Выявление полиморфных маркеров в генах-кандидатах, продукты которых вовлечены в патогенез СД2, позволили идентифицированы гены, ассоциированные с инсулинорезистентностью (ИР), ожирением, дисфункцией β-клеток и снижением инкретинового ответа [3]. Наибольший прогресс в определении генетических предпосылок развития СД2 был достигнут с появлением полногеномных исследований, в частности GWAS (Genome-Wide Association Study – полногеномный поиск ассоциаций). Этот метод позволяет обнаруживать сравнительно слабые ассоциации полиморфных маркеров генов с развитием определенного заболевания. Однако по данным полногеномных исследований генетическая предрасположенность к многофакторным заболеваниям не всегда объясняется распространенными полиморфизмами. Поэтому затем этиологические варианты уточняются в рамках дальнейших исследований по секвенированию интересующих участков генома, выявленных в ходе полногеномных исследований [3, 4].

ПОЛИМОРФНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СД2

На сегодняшний день описано более 100 общих генетических вариантов, повышающих риск развития СД2. Показано, что из полиморфных маркеров генов с выявленной ассоциацией с СД2 большинство относится к системе, связанной с β-клеточной функцией. Например, гены *ABCC8* (*rs757110*, *rs1799859*), *IGF2BP2* (*rs4402960*, *rs11705701*, *rs1470579*), *CDKAL1* (*rs7754840*, *rs10946398*), *KCNJ11* (*rs5219*, *rs5129*), *KCNQ1* (*rs2283228*, *rs2237895*, *rs2237897*, *rs2237892*, *rs231362*, *rs163184*), *SLC30A8* (*rs11924032*, *rs13266634*), *C2CD4A/B* (*rs10811661*, *rs7172432*, *rs1436955*), *WFS1* (*rs1801214*, *rs10010131*), *TCF7L2* (*rs7903146*, *rs12255372*, *rs12243326*), *GCK* (*rs4607517*) и некоторые другие [2, 3, 5, 6]. Также уже достаточно хорошо изучены генетические варианты, участвующие в формировании ИР – варианты генов *PPARG* (*rs18012824*, *rs1801282*, *rs1801284*), *IRS1* (*rs2943634*, *rs2943641*), *ADIPOQ* (*rs16861194*, *rs266729*, *rs2241766*, *rs1501299*, *rs17366743*, *rs17300539*), *ADIPOR2* (*rs11061971*, *rs16928751*), *PPARGC1A* (*rs8192678*), *FTO* (*rs8050136*, *rs9939609*, *rs17817449*, *rs1421085*, *rs11642841*) [2, 3, 5–8].

В связи с важной ролью хронического воспаления и нарушений ангиогенеза в развитии СД2 и его осложнений были также проведены исследования ассоциаций полиморфизмов генов различных цитокинов и факторов роста с СД2. По данным некоторых авторов носители определенных комбинаций аллельных вариантов генов *VEGF* и *IL1B*, *IL4*, *IL6*, *IL10* и *TNFA* могут иметь более высокий риск развития СД2. Также была показана ассоциация полиморфных локусов генов хемокинов *CCL20* (*rs6749704*) и *CCL5* (*rs2107538*) с СД2 [2, 9].

Некоторые полиморфизмы генов, ассоциированные с нарушениями липидного обмена, также рассматриваются некоторыми авторами, как гены-кандидаты СД2 – *LPL*, *FABP2* и *LRP 5* [2]. Кроме того, в зарубежных и отечественных работах была показана ассоциация полиморфных маркеров генов биотрансформации ксенобиотиков *GCLC* (*rs17883901*), *GPX2* (*rs4602346*), *GSTP1* (*rs1695*), *GSTT1* (полиморфизм типа I/D; *rs17856119*) и *NOS2* (*rs2297518*) с риском развития СД2. Механизм взаимосвязи полиморфных вариантов этих генов с СД2 предположительно связан с увеличением концентрации активных форм кислорода в плазме крови. А усиление окислительного стресса, в свою очередь, приводит к снижению активности и массы β-клеток, которые являются весьма уязвимыми из-за их крайне низких антиоксидантных возможностей [2, 3, 10]. Не менее интересной является ассоциация риска развития СД2 с полиморфными локусами генов *MC4R* (*rs17782313*) и *FTO* (*rs8050136*,

rs9939609, rs17817449, rs1421085, rs11642841), продукты которых влияют и на пищевое поведение [2, 3, 5].

С помощью полногеномных исследований также были выявлены полиморфные маркеры генов, ассоциированные с СД2, молекулярный механизм участия в патогенезе развития нарушений углеводного обмена пока до конца не изучен. Например, *ACHE, PLS1, TCERG1L, PCNXL2, PAPL, CR2, GALNTL4, LOC729013, LPIN2, RBM43, RND3, PEX5L, SRR, DUSP9, ZPLD1, TMEM45B, BARX2, KIF11, HUNK, SPRY2, SYN2, PPARG, CENTD2, NOTCH2, ADAM30, C2CD4B, NOTCH2, MAEA, ZFAND3, SLC30A8, ADCY5, GCC1, PAX4, TLE4/CHCHD9, GLIS3, PEPP, HMGA2, ADAMTS9* и некоторые другие [3].

Стоит отметить, что при проведении полногеномных исследований в европейских и азиатских популяциях были идентифицированы разные локусы, ассоциированные с СД2 [6]. Было установлено, что этнические и половые различия также влияют на распределение полиморфизмов и их ассоциацию с СД2 [7]. Открытие новых локусов восприимчивости к СД2 с помощью GWAS в различных этнических группах подчеркивает необходимость проведения большего количества полногеномных исследований с учетом этнического происхождения. Помимо европейского и азиатского населения, были проведены успешные исследования по выявлению новых локусов риска у индейцев пима и американцев мексиканского происхождения [6]. На настоящий момент также опубликованы данные крупных исследований по изучению распространенности различных полиморфных маркеров, ассоциированных с СД2 среди разных народов, проживающих на территории России [2, 3, 5, 11–17].

ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЗНАНИЙ О ГЕНЕТИКЕ СД2

Разработки в области геномных технологий открывают новые пути персонализированной профилактики и лечения СД2. На сегодняшний день можно выделить несколько направлений, в которых может быть получена польза от применения данных молекулярно-генетических исследований:

- подробное изучение молекулярных механизмов патогенеза СД2 и оценка вклада в развитие заболевания генетической предрасположенности и факторов внешней среды;
- оценка индивидуального генетического риска развития СД2 и восприимчивости человека к неблагоприятным воздействиям образа жизни;
- стратификация СД2 на подклассы с целью прогнозирования особенностей течения и исходов заболевания, оценки риска развития осложнений и определения наиболее эффективных индивидуализированных стратегий лечения;
- прогнозирование сроков и интенсивность прогрессирования СД2 и его осложнений;
- прогнозирование ответа на конкретное лечение и оценка риска раннего развития потребности в инсулинотерапии у пациентов с СД2;
- использование при разработке и валидации новых лекарственных средств или потенциального использова-

ния уже существующих «non-label» лекарственных препаратов [18–20].

Ниже подробнее рассмотрено применение достижений в области изучения генетики СД2 для стратификации СД2 на подклассы, оценки риска развития СД2 и его осложнений, а также с целью прогнозирования эффективности назначаемой терапии.

СТРАТИФИКАЦИЯ СД2 НА ПОДКЛАССЫ

Хорошо известно о значительной гетерогенности фенотипов пациентов с СД2 и неоднородности риска развития у них осложнений, связанных с диабетом. Скорость прогрессирования заболевания варьируется от очень высокой до незначительной: у некоторых пациентов быстро развивается потребность в инсулине, тогда как другие имеют эффективный гликемический контроль и стабильное течение СД на протяжении десятилетий на монотерапии метформином. Кроме того, осложнения, связанные с гипергликемией, опосредованной СД2, также неоднородны. Эти данные свидетельствуют о том, что в рамках одного диагноза СД2 существует множество подгрупп лиц с различным клиническим течением заболевания, что побудило исследовать провести идентификацию этих пациентов на кластеры [19, 21].

В 2015 г. L. Li et al. выполнили одну из первых крупных попыток кластеризации пациентов с использованием клинических и лабораторных данных. С помощью методологии машинного обучения они проанализировали данные из электронных медицинских карт 11 210 представителей разных национальностей и выделили 3 подтипа пациентов с СД2 [22]. Основываясь на этой работе, E. Ahlqvist et al. исследовали когорту из 8 980 шведских пациентов, у которых впервые был диагностирован СД2. Для проведения кластерного анализа были выбраны следующие клинические характеристики: антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD), возраст на момент постановки диагноза СД2, индекс массы тела (ИМТ), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и оценки гомеостатической модели функции β -клеток поджелудочной железы и ИР (индексы HOMA2-b и HOMA2-IR соответственно). После математической обработки данных было выделено 5 кластеров, которые отличались по прогнозу прогрессирования заболевания и риску развития осложнений [19, 23]. Этот метод показал высокую воспроизводимость и свою прогностическую ценность в последующих исследованиях в различных популяциях, включая европейские, американские, латиноамериканские, китайские когорты. Воспроизводимость и обобщенность подхода клинической ковариантной кластеризации была также продемонстрирована на когортах пациентов знаковых рандомизированных клинических исследований, например, ADOPT, RECORD, LEADER, DEVOTE, SUSTAIN-6 и ORIGIN [19, 24–29]. Интересно, что в оригинальной работе E. Ahlqvist et al. также было проведено молекулярно-генетическое исследование с целью выявления возможной генетической предрасположенности к тому или иному течению СД2.

В поддержку кластеризации генетические ассоциации в кластерах действительно отличались. По данным исследования ни один генетический вариант не был связан одновременно со всеми кластерами. Например, вариант гена *TCF7L2* (*rs7903146*) был ассоциирован с развитием тяжелого инсулинодефицитного диабета (SIDD), умеренного диабета, связанного с ожирением (MOD) и мягким возрастным диабетом (MARD), но не с тяжелым инсулинорезистентным диабетом (SIRD). Полиморфный маркер гена *TM6SF2* (*rs10401969*), ранее ассоциированный с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), был связан с SIRD, но не с MOD, что позволяет предположить, что SIRD характеризуется более нездоровым ожирением, чем MOD и это вероятно генетически детерминировано. С развитием тяжелого инсулинодефицитного диабета и мягкого возрастного диабета были ассоциированы однонуклеотидные полиморфизмы в генах *IGF2BP2* (*rs4402960*) и *CDKN2B* (*rs10811661*), продукты которых влияют в т. ч. на выживаемость бета-клеток поджелудочной железы. Также была выявлена ассоциация между полиморфным маркером гена *HHEX/IDE* (*rs1111875*) и развитием СД2 с признаками кластера SIDD, в то время как вариант гена *KCNJ11* (*rs5219*) был идентифицирован в группе пациентов с умеренным диабетом, связанным с ожирением [23].

Также недавно R. Wagner et al. применили методы кластеризации к продольной когорте пациентов без диабета со сложными клиническими переменными и выделили 6 кластеров: 3 из этих кластеров соответствовали группам очень низкого риска, низкого риска, и низкого риска, несмотря на наличие ожирения. Остальные 3 кластера определялись недостаточностью β -клеток (4 кластер), ИР и наличием НАЖБП (5 кластер – ИР/НАЖБП), висцеральным ожирением и нефропатией (6 кластер). Пациенты из кластеров 4 и 5 имели высокий риск СД2, тогда как пациенты из кластера 6 имели умеренный риск СД2, но при этом повышенный риск развития хронической болезни почек (ХБП) и смертности от всех причин. R. Wagner et al. также применили к исследуемой когорте пациентов шкалу генетического риска и обнаружили, что 2 кластера самого высокого риска развития СД2 по клиническим данным (с β -клеточной недостаточностью и ИР/НАЖБП) имели одновременно повышенный генетический риск, что подчеркивает вклад генетической предрасположенности в развитие заболевания [19, 30].

Несмотря на высокую воспроизводимость подходов кластеризации на основании клинических данных, они имеют свои недостатки. Во-первых, клинические данные не статичны и значительно зависят от окружающей среды. Например, после постановки диагноза СД2 и беседы с врачом пациент меняет свой образ жизни, масса его тела снижается, следовательно, ИМТ и индекс ИР у больного изменяются, и в дальнейшем он может быть определен уже в другой кластер. Также на сегодняшний день четко не описан перечень универсальных клинических переменных, которые должны быть включены в модель построения кластера, а переменные, выбранные для кластерного анализа, оказывают значительное

влияние на то, какие подгруппы в результате выделяются [19].

В связи с этим было предложено кластеризировать пациентов на основании результатов молекулярно-генетического исследования. Поскольку с помощью GWAS было определено значимое количество полиморфных маркеров, ассоциированных с СД2, эти генетические данные более стабильны, чем клинические показатели: они не меняются со временем и могут использоваться для оценки риска развития заболевания в любой момент жизни вне зависимости от изменения клинических признаков [19].

На сегодняшний день предложено 2 методики кластеризации пациентов по выявленным с помощью GWAS локусам – «жесткая» и «мягкая». При «жесткой» кластеризации каждый генетический вариант может принадлежать только к одному «кластеру» или группе клинических признаков. «Мягкая» кластеризация подразумевает, что каждый генетический вариант может принадлежать к более чем одному кластеру клинических фенотипов, что позволяет моделировать плейотропные эффекты генов/локусов. В рамках изучения полигенных, многофакторных заболеваний, таких как СД2, такая кластеризация кажется более целесообразной. Один человек может иметь, например, и генетические варианты, которые изменяют риск развития ожирения, и те локусы, которые влияют на секрецию инсулина. Оба этих фактора будут одновременно вносить вклад в риск развития СД2 [19, 31].

Разработка метода «мягкой» иерархической кластеризации принадлежит M.S. Udler et al. Используя 94 генетических варианта и 47 клинических признаков, связанных с СД2, исследователи идентифицировали и воспроизвели 5 частично перекрывающихся генетических кластеров (табл.). Первые 2 кластера были связаны с нарушением процессинга/секреции инсулина, у пациентов этих групп были идентифицированы гены, связанные с β -клеточной дисфункцией. Остальные 3 кластера были связаны с тканеспецифической реакцией на действие инсулина. Кластер 3 (кластер «ожирение») определялся увеличением окружности талии (ОТ), повышенным ИМТ, накоплением жировой массы тела и повышением уровня инсулина натощак, что позволяет предположить, что этот кластер представляет собой классический СД2, опосредованный ожирением. Кластер 4 (кластер «липидистрофия») характеризовался повышенной ИР, высокими уровнями триглицеридов (ТГ) и увеличением соотношения ОТ к окружности бедер (только у женщин) с сопутствующим снижением ИМТ, что позволяет предположить значительный вклад висцерального жира как в развитие ИР, так и в СД2. Кластер 5 (кластер «НАЖБП/липиды») был связан со снижением уровня ТГ в сыворотке, но с повышенным риском развития НАЖБП, что предполагает роль нарушений печеночного метаболизма в риске развития СД2. Примечательно, что эти 5 генетических кластеров в значительной степени были похожи на ранее идентифицированные клинические кластеры [19, 32, 33].

A. Mahajan et al. в своей работе также использовали методы «мягкой» кластеризации и кроме 5 генетических

● **Таблица.** Сравнение подгрупп СД 2 типа, идентифицированных с помощью кластеризации на основании клинических признаков и с методами генетической кластеризации (адаптировано из [19])

● **Table.** Comparison of type 2 DM subgroups identified by clinical feature-based clustering and by genetic clustering methods (adapted from [19])

Возможный патогенетический дефект	Кластеризация на основании клинических характеристик (E. Ahlqvist et al.)			Генетическая кластеризация (M.S. Udler et al., A. Mahajan et al.)			
	Кластер	Характеристика	Исходы	Кластер	Характеристика	Исходы	Примеры генов
Дисфункция β-клеток	SAID	GADA+ ↓ инсулин	↑ инсулинодефицит	β-клетка	↑ проинсулин ↓ инсулин	↑ ИБС ↑ инсульт	<i>HNF1A, SLC30A8</i>
	SIDD	↓ инсулин	↑ ренинопатия ↑ потребность в инсулинотерапии	проинсулин	↓ проинсулин ↓ инсулин	–	<i>KCNJ11</i>
Смешанный тип (дисфункция β-клеток + ИР)	–	–	–	смешанный	↓ проинсулин ↓ инсулин ↑ HOMA2-IR	–	<i>PAM, RREB1</i>
ИР	SIRD	↑ HOMA2-IR ↑ HOMA2-b ↑ ИМТ	↑ ХБП ↑ НАЖБП	липидистрофия	↓ ИМТ ↑ ТГ ↑ инсулин	↑ ИБС ↑ ХБП ↑ АГ	<i>KLF14, FAM13A</i>
				НАЖБП/липиды	↓ ТГ	↓ ХБП	<i>TM6SF2, GCKR</i>
	MOD	↑ ИМТ умеренный СД	–	ожирение	↑ ИМТ ↑ инсулин	–	<i>FTO/IRX, MCR4</i>
?	MARD	↑ возраст нормальный ИМТ, стабильное течение СД	–	–	–	–	–

SAID – Severe autoimmune diabetes mellitus (тяжелый аутоиммунный диабет); SIDD – Severe insulin-deficient diabetes mellitus (тяжелый диабет с инсулинодефицитом); SIRD – Severe insulin-resistant diabetes mellitus (тяжелый диабет с инсулинорезистентностью); MOD – Mild obesity-related diabetes mellitus (умеренный диабет, связанный с ожирением); MARD – Mild age-related diabetes mellitus (мягкий возрастной диабет); GADA – антитела к глутаматдекарбоксилазе (HOMA2-IR, HOMA2-b); ТГ – триглицериды; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия

кластеров идентифицировали еще один дополнительный кластер, соответствующий «смешанной» картине с аспектами как нарушения секреции инсулина, так и наличия ИР [19, 32, 34].

Применение метода «мягкой» кластеризации к независимым когортам показало, что 1/3 участников находились в 10% самых высоких генетических рисков для одного кластера. При сравнении средних характеристик этих лиц с наивысшим генетическим риском M.S. Udler et al. обнаружили характерные клинические профили, определяющие каждый генетический кластер. Например, у лиц, относящихся к группе с самым высоким генетическим риском для кластера «ожирение», были значительно более высокие значения ИМТ, жировой массы тела и ОТ. Напротив, у лиц с наивысшим генетическим риском для кластера «липидистрофии» были значительно более низкие уровни ИМТ, жировой массы тела и ЛПВП. Эти результаты позволяют предполагать, что каждый генетический кластер представляет определенную патофизиологию, через которую на риск развития СД2 влияют промежуточные клинические фенотипы [19, 33].

Таким образом, с помощью кластеризации генетических локусов СД2 было выделено по крайней мере 5 групп, представляющих механизмы заболевания, которые могут помочь объяснить гетерогенность СД2, но для определения их клинической применимости необходимы дальнейшие исследования. Вероятно, в скором времени

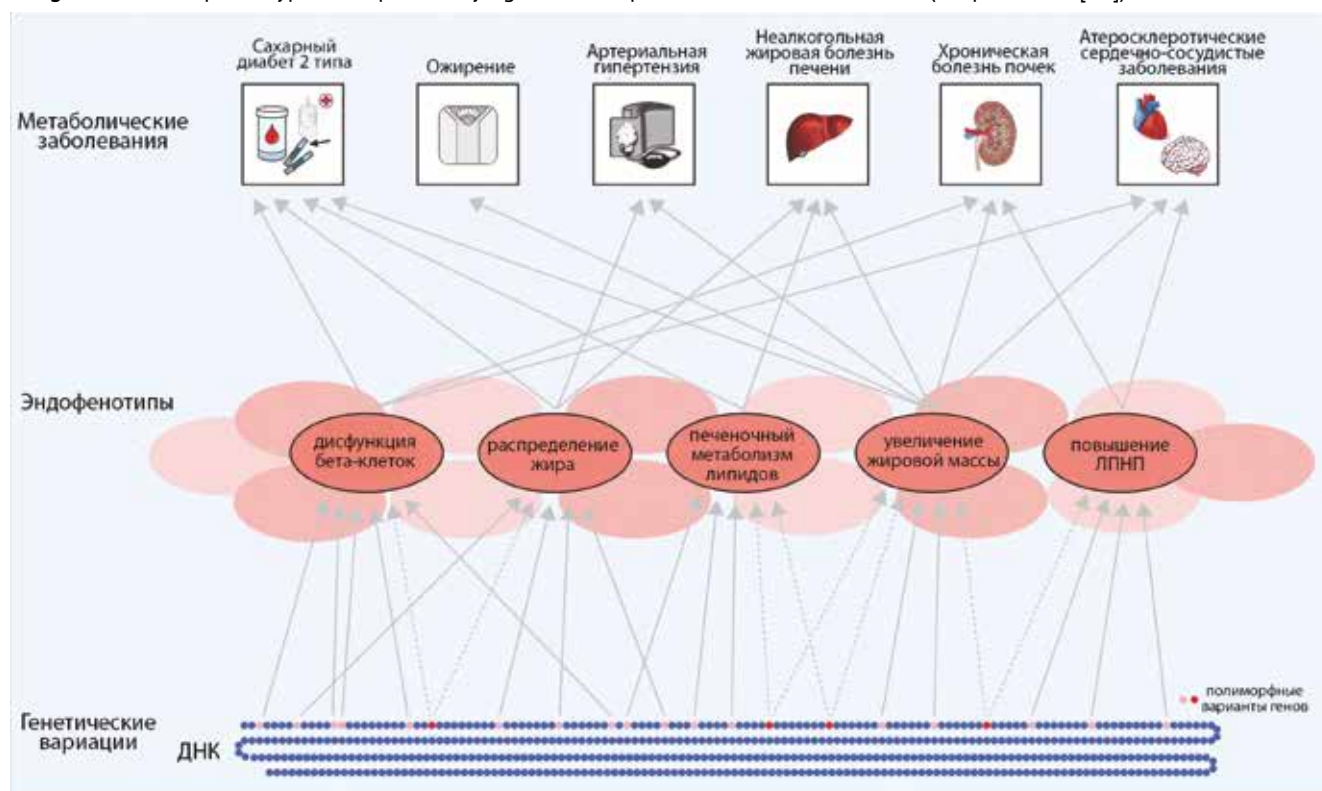
будут разработаны новые подходы, объединяющие клинические и генетические характеристики в единую модель, а также, возможно, учитывающие влияние факторов окружающей среды, например, пищевые привычки и уровень физической активности. Очевидно, что включение генетики в схемы классификации СД2 потребует дополнительных исследований, но сможет потенциально улучшить понимание и лечение СД2 как отдельного заболевания, так и как части интегрированной сети метаболических заболеваний [35].

КОНЦЕПЦИЯ ЭНДОФЕНОТИПОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Определенные патологические пути, относящиеся к какому-либо кластеру и ведущие к повышенному риску СД2, также могут влиять на риск развития других заболеваний, таких как ожирение, НАЖБП, артериальная гипертензия, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболеваний и ХБП. Некоторые авторы предлагают использовать термин «эндофенотипы» для обозначений этих общих патологических процессов, которые лежат в основе известных нам метаболических заболеваний и имеют в своей основе определенный набор генетических вариаций (*рис.*) [35].

Понимание молекулярной основы общего риска метаболических заболеваний подчеркивает тесную взаи-

- **Рисунок.** Концепция эндофенотипов, лежащих в основе развития метаболических заболеваний (адаптировано из [35])
- **Figure.** The endophenotype concept underlying the development of metabolic diseases (adapted from [35])



мосьвязь между этими болезнями и может помочь улучшить скрининг этих болезней среди здоровых людей и проведение профилактических мер для уменьшения риска развития осложнений среди людей с СД2.

ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ СД2

Одним из наиболее важных клинических применений генетической информации является прогнозирование риска развития СД2 у пациентов еще не имеющих нарушений углеводного обмена. Это позволит облегчить ранние интервенционные стратегии для предотвращения или отсрочки начала болезни. В недавних исследованиях были построены модели оценки генетического риска путем суммирования многочисленных независимо унаследованных полигенных вариантов СД2 для оценки прогностической способности на основе текущей генетической информации [6]. На практике генетическая информация может позволить клиницистам предсказать индивидуальный риск развития болезни.

В последние годы рядом исследовательских групп было предложено несколько концепций оценки генетического риска:

- раздельная оценка риска (pPRS) для выявления пациентов с высоким риском СД2 посредством определения промежуточного пути (например, дефицита инсулина) для раннего вмешательства;
- ограниченная оценка полигенного риска (rPRS), основанная на изучении полигенных вариантов в генах-кандидатах;
- глобальная оценка полигенного риска (gPRS) [19, 34].

Ранние попытки объединения аллелей риска СД2 с использованием хорошо известных генов-кандидатов имели ограниченную прогностическую пользу. После появления GWAS и создания новых моделей rPRS для предикции СД2 их прогностическая польза повысилась, однако она все же не превосходила модели, основанные на оценке клинических параметров [19]. Например, в исследовании P.J. Talmud et al. было показано, что предсказательные модели, основанные на учете фенотипических признаков пациента (Кембриджская шкала оценки риска диабета и Фрамингемская шкала оценки риска СД2), дают более точный прогноз в отношении развития СД2 в течение 10 лет, чем генетический счет по 20 полиморфизмам, ассоциированным с СД2. Добавление оценки генетического риска к моделям риска, основанных на фенотипировании, способствовало небольшому улучшению точности оценки риска развития СД2. Таким образом, одним из направлений улучшения предсказательных моделей риска СД2 может быть введение генетического компонента в уже существующие прогностические шкалы или разработка новых, учитывающих клинические и генетические особенности пациентов [7, 36].

Признавая ограниченную прогностическую ценность rPRS для оценки риска развития полигенного заболевания, исследователи предложили другой подход с использованием полигенных вариантов всего генома, а не нескольких десятков вариантов (как в rPRS) для построения модели gPRS [19]. По данным A.V. Khera et al. те 5% пациентов, которые после проведения gPRS были отнесены в группу высокого риска СД2, имели 2,75-кратное увели-

чение риска развития СД2 по сравнению с остальными 95% пациентов, включенных в исследование [37]. Используя обновленный GWAS для СД2, проведенный почти у 1 млн чел., A. Mahajan et al. создали аналогичную модель gPRS и применили его к данным всего Биобанка Великобритании. По результатам этого исследования риск развития СД2 у тех, кто был отнесен в группу высокого риска СД2 (верхние 2,5%), был увеличен в 3,4 раза по сравнению с теми, кто имел средний (50%) риск [34]. В последующей работе M. Vujkovic et al. использовали gPRS, разработанную A. Mahajan et al. в когорте пациентов, включенных в многопрофильную программу “Million Veteran Program”, и обнаружили, что у лиц, относящихся к группе самого высокого риска СД2, вероятность микрососудистых осложнений (ХБП, диабетическая нейропатия, диабетическая ретинопатия) был значительно выше, чем у остальных пациентов [38].

Недавно в дополнение к моделям rPRS и gPRS ряд исследовательских групп предложили использовать pPRS. При использовании этой модели оценки риска развития полигенного заболевания исследователя интересует не конечный фенотип СД2, а скорее различные промежуточные фенотипы, отражающие различные звенья патогенеза СД2. Например, наличие ожирения или липодистрофии, выявление дефицита инсулина или ИР, развитие НАЖБП и дислипидемии. Концептуально каждый промежуточный фенотип можно визуализировать как основной цвет. Вычисляя pPRS для каждого промежуточного фенотипа, можно определить генетический риск СД2 через известные генетические кластеры/патологические пути. Затем эти риски/«цвета» можно комбинировать, а индивидуальный риск СД2 объединять с визуализацией различных вкладов отдельных путей. Такая цветовая дифференциация облегчает интерпретацию данных генетического тестирования и может использоваться для работы с пациентами. Для пациентов с очень высоким риском определенного промежуточного фенотипа/патологического пути клиницисты могут попытаться подобрать терапевтическую стратегию, направленную на профилактику или лечение этих нарушений с целью предотвращения развития СД2 [19].

К сожалению, на сегодняшний день клиническое использование различных полигенных оценок риска СД2 ограничено. В исследовании J.H. Li et al. было показано, что у лиц с более высоким генетическим риском rPRS наблюдалось большее снижение HbA1c через год наблюдения в ответ на терапию препаратами сульфонилмочевины, а не на лечение метформином [39]. G. Jiang et al. в своей работе продемонстрировали, что каждое увеличение стандартного отклонения в их модели rPRS повышало риск развития потребности в инсулинотерапии у пациента с СД2 на 7% [40]. В свою очередь, R. Wagner et al., используя gPRS для СД2, выявили, что усиление стеатоза поджелудочной железы нарушает функцию бета-клеток со снижением секреции инсулина только у лиц с высоким генетическим риском СД2 [41]. В недавней работе S. Srinivasan et al. оценка генетического риска с использованием pPRS для липодистрофии показала, что

несмотря на более низкий ИМТ и окружность талии, пациенты с более высоким риском промежуточного фенотипа с липодистрофией имели значительно более выраженную ИР и более высокие уровни липопротеинов низкой плотности, что предрасполагало к повышению риска сердечно-сосудистых событий в этой подгруппе пациентов [42]. Таким образом, на сегодняшний день имеется мало информации о клинической пользе использования моделей оценки полигенного риска в реальной практике. И необходимо проведение дальнейших научно-исследовательских работ для выяснения взаимосвязи между различными моделями PRS и прогнозированием/стратификацией риска развития СД2 и его осложнений в клиническом контексте [19].

Некоторые авторы утверждают, что модели генетического прогнозирования могут быть улучшены за счет выявления низкочастотных и редких генетических вариантов и изучения полиморфных маркеров риска СД2 в популяциях неевропейского происхождения. Также необходимо проведение исследований, направленных на увеличение знаний о структурных особенностях эпигенетических изменений в генах, поскольку эпигенетические факторы (метилование ДНК, модификация гистонов) могут опосредовать влияние воздействия окружающей среды на риск развития СД2 [33, 43]. Перспективным направлением также может стать разработка статистических методов оценки взаимодействий ген-ген и ген-среда [44].

АЛЬТЕРНАТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОЦЕНКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА СД2

Альтернативным клиническим направлением может быть использование генетической информации в качестве инструмента мотивации пациентов для модификации образа жизни с целью изменения повышенного риска развития СД2. Хорошо известно, что активные действия по изменению образа жизни способствуют риску развития СД2, в т. ч. у людей с ранними нарушениями углеводного обмена. По данным некоторых исследований изменение образа жизни снижает риск развития СД2 даже у лиц с наличием генетических вариантов, ассоциированных с высоким риском развития СД2. Так, например, в исследовании DPP (The Diabetes Prevention Program) гомозиготные носители аллеля Т полиморфного маркера *rs7903146* в гене *TCF7L2* были рандомизированы случайным образом в группу плацебо или в группу активного изменения образа жизни. Было показано, что пациенты из группы плацебо имели на 80% более высокий риск развития СД2, чем пациенты из группы вмешательства по модификации образа жизни, т. е. пациенты из группы вмешательства не имели повышенного риска, несмотря на наличие генотипа риска, что указывает на то, что изменение образа жизни может преобладать над генетическим риском, связанным с полигенным вариантом гена *TCF7L2* [45, 46].

Недавно были опубликованы результаты исследования R.W. Grant et al., которые изучили, как знание о гене-

тическом риске заболевания может влиять на мотивацию человека к изменению образа жизни. По данным опроса пациентов ($n = 211$) о том, как они отреагируют на результаты генетического исследования, содержащем информацию о повышенном генетическом риске развития СД2, 71% респондентов указали, что эта информация будет мотивировать их к изменению образа жизни. Таким образом, генетическая информация может оказаться полезной в убеждении пациента изменить свое поведение и помочь повлиять на модифицируемые факторы риска СД2 для предотвращения реализации генетической предрасположенности [47]. Однако необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа анкетированных лиц и проведение проспективных исследований, чтобы подтвердить это предположение.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ С УЧЕТОМ ОЦЕНКИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАЦИЙ ГЕНОВ

Проведение молекулярно-генетических исследований пациентов с уже диагностированным СД2 также может быть полезным, например, с целью прогнозирования индивидуального ответа на лечение. Генетическая информация может использоваться для определения подгрупп, которые имеют похожие ответы на различные доступные профилактические и терапевтические методы лечения для разработки персонализированных схем лечения пациентов с СД2 [18].

Известно, что эффективность сахароснижающей терапии может значительно отличаться даже у 2 фенотипически похожих пациентов. Эта индивидуальная вариабельность может быть отнесена к определенным полиморфизмам генов, участвующих в метаболизме, транспортировке и терапевтических механизмах пероральных противодиабетических препаратов [6]. Так, в исследовании GoDART (Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside) в генетических ветвях исследований UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) и DPP (Diabetes Prevention Program) было продемонстрировано снижение эффективности пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) у носителей определенных аллелей генов, вовлеченных в процесс фармакокинетики и фармакогеномики лекарственных средств [7].

На сегодняшний день вопрос о влиянии генетики на эффективность и переносимость сахароснижающей терапии достаточно хорошо изучен в отношении наиболее изученных и широко применяемых в течение многих лет ПССП – метформина и препаратов сульфонилмочевин (ПСМ). Известно, что метформин (препарат первой линии лечения СД2), к сожалению, имеет высокую вариабельность эффективности у разных пациентов, и для достижения оптимального гликемического контроля его часто необходимо дополнять другими сахароснижающими препаратами. Согласно опубликованным на настоящий момент исследованиям, полиморфные варианты генов *SLC22A1*, *SLC22A2*, *SLC47A1*, *SLC47A2* и *ATM* могут оказывать влияние на эффективность метформина. Так, полиморфные маркеры гена *SLT22A1* (*rs12208357*,

rs34130495, *rs34059508*, *rs72552763*, *rs622342*) были ассоциированы со снижением эффективности гипогликемического эффекта метформина, а также с увеличением его почечного клиренса. Интересно, что обнаруженный в исследовании DPP полиморфный вариант гена *SLC22A1* (*rs683369*) был связан со снижением риска заболеваемости диабетом на 31% у участников, принимавших метформин, по сравнению с таковым у лиц, получавших плацебо. А при исследовании полиморфизма генов семейства MATE (multidrug and toxin extrusion) MATE1 (ген *SLC47A1*) и MATE2 (*SLC47A2*), осуществляющих трансмембранный перенос молекул метформина из клеток почечного эпителия в просвет почечных канальцев, было выявлено, что варианты гена *SLC47A1* (*rs2289669* и *rs8065082*) были ассоциированы с усилением терапевтического эффекта метформина. В финском исследовании DPP также было обнаружено уменьшение числа случаев трансформации нарушенной толерантности к глюкозе в СД2 у лиц с ожирением при носительстве минорного аллеля однонуклеотидного полиморфизма *rs8065082* C>T гена *SLC47A1* [6, 7, 18]. Таким образом, генетические варианты, связанные с ответом на метформин, могут быть использованы для прогнозирования эффективности лечения им у пациентов с СД2, в т. ч. уже в дебюте заболевания, а также у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена.

На фармакокинетику и/или фармакодинамику ПСМ оказывают влияние определенные полиморфные варианты нескольких локусов генов, таких как *KCNJ11*, *ABCC8*, *IRIS1*, *TCF7L2*, *KCNQ1*, *CDKAL1* и *CAPN10*. Так, носительство однонуклеотидного полиморфизма гена *TCF7L2* (*rs7903146*) в исследованиях было предиктором менее эффективного ответа на прием ПСМ. Аллели риска развития СД2 генов *ABCC8* и *KCNJ11*, наоборот, ассоциируются с более сильным терапевтическим ответом. Напомним, что ПСМ оказывают свое действие через связывание с субъединицей SUR1, кодируемой *ABCC8*, что способствует закрытию АТФ-чувствительных калиевых каналов, деполяризации мембраны с последующим увеличением притока кальция внутрь бета-клеток поджелудочной железы и повышением секреции инсулина. Другая субъединица АТФ-чувствительных калиевых каналов – Kir6.2 – кодируется геном *KCNJ11*, который расположен в непосредственной близости от *ABCC8* на хромосоме 11. Изучение полиморфизма этих генов обнаружило общий гаплотип E23K в *KCNJ11* и S1369A в *ABCC8*, который по данным некоторых исследований был ассоциирован с СД2. Данный гаплотип менее чувствителен к действию ПСМ, что также следует учитывать при выборе сахароснижающей терапии. Со снижением эффективности ПСМ также ассоциировано носительство определенных полиморфных вариантов генов *IRS-1* и *NOS1AP* [6, 7, 18, 48].

Помимо влияния генетических вариантов на гены-мишени, существует влияние вариабельности ферментов, ответственных за метаболизм ПСМ, что также может изменять их эффективность и риск развития нежелательных явлений на фоне терапии. ПСМ метаболизируются в печени системой цитохрома P450 (изоэнзим 2C9), который

кодируется геном *CYP2C9*, имеющим главный аллель *CYP2C9*1* и 2 минорных варианта *Arg144Cys* (*CYP2C9*2*) и *Ile359Leu* (*CYP2C9*3*). В исследовании GoDARTS было показано, что носители минорных вариантов гена *CYP2C9* имели более выраженное снижение уровня гликированного гемоглобина по сравнению с гомозиготными носителями главного аллеля *CYP2C9*1*. Носители минорных однонуклеотидных полиморфизмов гена *CYP2C9* в 3,4 раза чаще достигали целевого уровня HbA1c <7%. Данная ассоциативная связь подтверждена при генетическом анализе базы данных Роттердамского исследования и Dutch DCS West Friesland Study, включавшем пациентов амбулаторного звена. Важно отметить, что полиморфизмы *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* связаны с увеличенным уровнем сульфонилмочевины в сыворотке крови, что обуславливает повышенный риск гипогликемии у носителей минорных вариантов этого гена. В связи с этим при обнаружении у пациента носительства полиморфных вариантов гена *CYP2C9*2* (*I359L*) и *CYP2C9*3* (*R114C*) ПСМ должны назначаться ему с осторожностью и в меньшей дозировке [6, 7, 18, 48].

К настоящему времени хорошо изучено влияние различных генетических вариантов на эффективность и переносимость тиазолидиндионов (ТЗД). Было показано, что в основном эффективность действия глитазонов генетически опосредована полиморфизмом гена *PPAR γ* . По данным исследований хорошо изученный полиморфный вариант Pro12Ala в *PPAR γ* был ассоциирован со снижением уровня глюкозы в крови натощак и HbA1c в ответ на прием росиглитазона. Кроме того, было показано, что на эффективность терапии ТЗД влияет носительство определенных полиморфизмов генов *CYP2C8*, *SLCO1B1*, *TCF7L2*, *CYP3A4*, *IGF2BP2*, *SLC30A8*, *KCNQ1*, *KCNJ11*, *NAMPT*, *UCP2*, *MDR1*, *NeuroD1* и *Pax4*. Недавние исследования также сообщили о нескольких локусах, участвующих в фармакогенетике тиазолидиндионов, включая *PGC-1 α* , резистин, адипонектин, лептин, TNF-альфа и *CYP2C8*. Было продемонстрировано, что носительство аллеля A1196G (*CYP2C8*3*) в гене, кодирующим цитохром P450C8, ассоциируется с более низким уровнем ТЗД в плазме крови, вследствие чего отмечается более слабый терапевтический ответ, но при этом ассоциированный с меньшим риском развития отеков в процессе терапии. Говоря о нежелательных явлениях при приеме ТЗД, стоит упомянуть, что их широкое использование ограничивает риск задержки жидкости в организме и ухудшения сердечной недостаточности. Недавно были идентифицированы генетические варианты, которые предрасполагают к развитию этих побочных эффектов. Так, аллель T rs296766 гена

AQP2 (аквапорин 2) и аллель G rs12904216 гена *SLC12A1* (переносчик натрия/калия/хлорида) связаны с высоким риском развития отеков у пациентов, принимающих глитазоны [6, 7, 18, 46, 48].

О фармакогенетике инновационных сахароснижающих препаратов сегодня имеются лишь ограниченные данные. Однако в этой области уже ведутся активные исследования, и к настоящему времени опубликованы результаты нескольких из них. Так, в исследовании L. Hart et al. было установлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs7202877 гена *CTRB1/2*, определяющий действие химотрипсина, ассоциируется с абсолютным снижением HbA1c на $0,51 \pm 0,16\%$ при приеме ингибиторов ДПП-4 у гомозигот по минорному аллелю G и отсутствием такого эффекта при введении агонистов ГПП-1. Кроме того, недавно было выявлено, что при носительстве аллеля A локуса rs10423928 гена *GLP1R*, кодирующего рецептор ГПП-1, отмечается статистически значимое снижение секреции инсулина и инкретинового эффекта от проводимой терапии [7, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытия в области генетики СД2 способствуют появлению новых возможностей персонализированного подхода к ведению этого непростого заболевания. Одним из перспективных направлений является применение результатов полногеномных исследований для уточнения этиологии и патологических метаболических путей, лежащих в основе развития СД2. Кроме того, генетическое тестирование может быть использовано для разделения пациентов с СД2 на специфические кластеры и/или эндотипы. Это может улучшить понимание патогенеза данного заболевания и позволяет разработать персонализированные превентивные меры, направленные на снижение риска реализации генетической предрасположенности к СД2, влияя на определенные «критические» патологические пути. Большие надежды также возлагаются на улучшение точности прогностических моделей риска развития метаболических нарушений с использованием генетической оценки риска. Достижения в области фармакогеномики позволят клиницистам подбирать персонализированные схемы медикаментозной терапии с целью увеличения ее эффективности и снижения риска развития нежелательных явлений. 

Поступила / Received 28.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 22.01.2022
Принята в печать / Accepted 05.02.2022

Список литературы / References

- Носиков В.В. Рекомендации по оформлению статей по молекулярной генетике. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2007;2(4):3–5. <https://doi.org/10.14341/ket2007343-5>.
Nosikov V.V. Recommendations for the design of articles on molecular genetics. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2007;3(4):3–5. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket2007343-5>.
- Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В. Ассоциация полиморфных локусов предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в различных этнических группах Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):262–272. <https://doi.org/10.14341/DM12531>.
- Avzaletdinova D.S., Morugova T.V., Sharipova L.F., Kochetova O.V. Association of polymorphic loci of susceptibility to diabetes mellitus type 2 in various ethnic groups of the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):262–272. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12531>.
- Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2013;16(4):11–16. <https://doi.org/10.14341/DM2013411-16>.
Bondar I.A., Shabelnikova O.Yu. Genetic framework of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(4):11–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2013411-16>.

4. Oliynyk R.T. Future preventive gene therapy of polygenic diseases from a population genetics perspective. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5013. <https://doi.org/10.3390/ijms20205013>.
5. Вахромеева К.А., Суплотова Л.А., Носиков В.В. Полиморфные генетические маркеры сахарного диабета 2 типа в русской популяции. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(5):10–11. <https://doi.org/10.14341/probl201662510-11>. Vakhromeeva K.A., Suplotova L.A., Nosikov V.V. Genetic markers of type 2 diabetes in Russian population. *Problemy Endokrinologii.* 2016;62(5):10–11. <https://doi.org/10.14341/probl201662510-11>.
6. Sun X., Yu W., Hu C. Genetics of type 2 diabetes: insights into the pathogenesis and its clinical application. *Biomed Res Int.* 2014;2014:926715. <https://doi.org/10.1155/2014/926715>.
7. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Клинические аспекты генетики, нутригенетики и фармакогенетики сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2015;(8):124–131. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015878124-131>. Ametov A.S., Kamyнина L.L., Akhmedova Z.G. Type 2 diabetes mellitus: Clinical aspects of genetics, nutrigenetics, and pharmacogenetics. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;(8):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2015878124-131>.
8. Billings L.K., Florez J.C. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1212:59–77. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05838.x>.
9. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Климонтов В.В., Королев М.А., Фазуллина О.Н. и др. Ассоциации вариантов гена фактора роста сосуда эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA) с сахарным диабетом 2 типа у женщин. *Сахарный диабет.* 2012;15(3):4–10. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6079>. Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofev V.F., Klimontov V.V., Korolev M.A., Fazullina O.N. et al. Associations of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene and cytokine (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA) genes combinations with type 2 diabetes mellitus in women. *Diabetes Mellitus.* 2012;15(3):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6079>.
10. Gusti A.M.T., Qusti S.Y., Bahijri S.M., Toraih E.A., Bokhari S., Attallah S.M. et al. Glutathione S-Transferase (*GSTT1 rs17856199*) and Nitric Oxide Synthase (*NOS2 rs2297518*) Genotype Combination as Potential Oxidative Stress-Related Molecular Markers for Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:1385–1403. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S300525>.
11. Осокина И.В., Платонов Ф.А. Изучение генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в якутской популяции. *Евразийский союз ученых.* 2018;4(49):53–57. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35033816>. Osokina I.V., Platonov F.A. Study of genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in the Yakut population. *Evrasiyskiy Soyuz Uchenykh.* 2018;4(49):53–57. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35033816>.
12. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области. *Сахарный диабет.* 2013;16(4):17–22. <https://doi.org/10.14341/DM2013417-22>. Bondar I.A., Filipenko M.L., Shabelnikova O.Yu., Sokolova E.A. Rs7903146 variant of TCF7L2 gene and rs1801282 variant of PPARG2 gene (Pro12Ala) are associated with type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk population. *Diabetes Mellitus.* 2013;16(4):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2013417-22>.
13. Авзалетдинова Д.Ш., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В., Моргуева Т.В., Эрдман В.В., Сомова Р.Ш., Мустафина О.Е. Анализ ассоциаций полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане. *Сахарный диабет.* 2016;19(2):119–124. <https://doi.org/10.14341/DM2004138-45>. Avzaletdinova D.S., Sharipova L.F., Kochetova O.V., Morugova T.V., Erdman V.V., Somova R.S., Mustafina O.E. The association of TCF7L2 rs7903146 polymorphism with type 2 diabetes mellitus among Tatars of Bashkortostan. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):119–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004138-45>.
14. Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Хасанова К.Б., Ахметов И.И., Валеева Е.В., Набиуллина Р.М. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Республики Татарстан. *Медицинский альманах.* 2017;6(51):126–129. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30548061>. Valeeva F.V., Kiseleva T.A., Khasanova K.B., Akhmetov I.I., Valeeva E.V., Nabiullina R.M. Analysis of associations of polymorphous markers of TCF7L2 gene with diabetes mellitus of the 2nd type in the case of residents of Republic of Tatarstan. *Medical Almanac.* 2017;6(51):126–129. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30548061>.
15. Назарова А.М., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Алексеева Р.И., Сорокина Е.Ю. Изучение полиморфного маркера rs266729 гена ADIPOQ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в российской популяции. *Вопросы диетологии.* 2018;8(3):11–17. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36709732>. Nazarova A.M., Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Pilipenko V.V., Alekseeva R.I., Sorokina E.Yu. A study of the rs266729 polymorphic marker of the ADIPOQ gene in patients with type 2 diabetes mellitus in Russian population. *Nutrition.* 2018;8(3):11–17. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36709732>.
16. Авзалетдинова Д.Ш., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В., Мустафина О.Е. Ассоциация аллелей гена адипонектина с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Башкортостана. *Проблемы эндокринологии.* 2019;65(1):31–38. <https://doi.org/10.14341/probl9426>. Avzaletdinova D.S., Sharipova L.F., Kochetova O.V., Morugova T.V., Mustafina O.E. Association of adiponectin gene alleles with type 2 diabetes mellitus in residents of Bashkortostan. *Problemy Endokrinologii.* 2019;65(1):31–38. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.14341/probl9426>.
17. Kochetova O.V., Avzaletdinova D.S., Morugova T.V., Mustafina O.E. Chemokine Gene Polymorphisms Association with Increased Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Tatar Ethnic Group, Russia. *Mol Biol Rep.* 2019;46(1):887–896. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4544-6>.
18. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии. *Сахарный диабет.* 2020;23(5):467–474. <https://doi.org/10.14341/DM12486>. Demidova T.Yu., Zenina S.G. Molecular genetic features of the diabetes mellitus development and the possibility of precision therapy. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):467–474. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12486>.
19. Kim D.S., Gloyne A.L., Knowles J.W. Genetics of Type 2 Diabetes: Opportunities for Precision Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(5):496–512. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.346>.
20. Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S., Vries J., Okada Y., Martin A.R. et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers.* 2021;1:59. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>.
21. Redondo M.J., Hagopian W.A., Oram R., Steck A.K., Vehik K., Weedon M. et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia.* 2020;63(10):2040–2048. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05211-7>.
22. Li L., Cheng W.-Y., Glucksberg B.S., Gottesman O., Tamler R., Chen R. et al. Identification of type 2 diabetes subgroups through topological analysis of patient similarity. *Sci Transl Med.* 2015;7(311):311ra174. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa9364>.
23. Ahlqvist E., Storm P., Karajamaki A., Martinell M., Dorkhan M., Carlsson A. et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361–369. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2).
24. Zou X., Zhou X., Zhu Z., Ji L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(1):9–11. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30316-4).
25. Tanabe H., Saito H., Kudo A., Machii N., Hirai H., Maimaituxun G. et al. Factors Associated with Risk of Diabetic Complications in Novel Cluster-Based Diabetes Subgroups: A Japanese Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2020;9(7):2083. <https://doi.org/10.3390/jcm9072083>.
26. Zaharia O.P., Strassburger K., Strom A., Bönhof G.J., Karusheva Y., Antoniou S. et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):684–694. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30187-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30187-1).
27. Dennis J.M., Shields B.M., Henley W.E., Jones A.G., Hattersley A.T. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(6):442–451. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30087-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30087-7).
28. Kahkoska A.R., Geybels M.S., Klein K.R., Kreiner F.F., Marx N., Nauck M.A. et al. Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN-6 cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1537–1547. <https://doi.org/10.1111/dom.14063>.
29. Pigeyre M., Hess S., Gomez M.F., Asplund O., Groop L., Pare G., Gerstein H. Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: a report from the ORIGIN trial. *Diabetologia.* 2022;65:206–215. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05567-4>.
30. Wagner R., Heni M., Tabák A.G., Machann J., Schick F., Randrianarisoa E. et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med.* 2021;27(1):49–57. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9>.
31. Oyelade J., Isewon I., Oladipupo F., Aromolaran O., Uwoghien E., Ameh F. et al. Clustering Algorithms: Their Application to Gene Expression Data. *Bioinform Biol Insights.* 2016;10:237–253. <https://doi.org/10.4137/BBI.S38316>.
32. Udler M.S., McCarthy M.I., Florez J.C., Mahajan A. Genetic Risk Scores for Diabetes Diagnosis and Precision Medicine. *Endocrine Reviews.* 2019;40(6):1500–1520. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00088>.
33. Udler M.S., Kim J., von Grotthuss M., Bonàs-Guarch S., Cole J.B., Chiou J. et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: a soft clustering analysis. *PLOS Med.* 2018;15(9):e1002654. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002654>.

34. Mahajan A., Taliun D., Thurner M., Robertson N.R., Torres J.M., Rayner N.W. et al. Finemapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet.* 2018;50(11):1505–1513. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0241-6>.
35. Udler M.S. Type 2 Diabetes: Multiple Genes, Multiple Diseases. *Curr Diab Rep.* 2019;19:55. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1169-7>.
36. Talmud P.J., Hingorani A.D., Cooper J.A., Marmot M.G., Brunner E.J., Kumari M. et al. Utility of genetic and non-genetic risk factors in prediction of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *BMJ.* 2010;340:b4838. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4838>.
37. Khera A.V., Chaffin M., Aragam K.G., Haas M.E., Roselli C., Choi S.H. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018;50(9):1219–1224. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>.
38. Vujkovic M., Keaton J.M., Lynch J.A., Miller D.R., Zhou J., Tcheandjieu C. et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet.* 2020;52(7):680–691. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0637-y>.
39. Li J.H., Szczerbinski L., Dawed A.Y., Kaur V., Todd J.N., Pearson E.R., Florez J.C. A polygenic score for type 2 diabetes risk is associated with both the acute and sustained response to sulfonylureas. *Diabetes.* 2021;70(1):293–300. <https://doi.org/10.2337/db20-0530>.
40. Jiang G., Luk A.O., Tam C.H.T., Lau E.S., Ozaki R., Chow E.Y. et al. Obesity, clinical, and genetic predictors for glycemic progression in Chinese patients with type 2 diabetes: a cohort study using the Hong Kong Diabetes Register and Hong Kong Diabetes Biobank. *PLOS Med.* 2020;17(7):e1003209. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003209>.
41. Wagner R., Jaghutriz B.A., Gerst F., Oquendo M.B., Machann J., Schick F. et al. Pancreatic steatosis associates with impaired insulin secretion in genetically predisposed individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):3518–3525. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa435>.
42. Srinivasan S., Jablonski K.A., Knowler W.C., Dagogo-Jack S., Kahn S.E., Boyko E.J. et al. A polygenic lipodystrophy genetic risk score characterizes risk independent of BMI in the Diabetes Prevention Program. *J Endocr Soc.* 2019;3(9):1663–1677. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00069>.
43. Stettler C., Christ E., Diem P. (eds.) *Novelties in Diabetes. Endocr Dev. Basel, Karger.* 2016;31:1–VI. <https://doi.org/10.1159/000441863>.
44. Lyssenko V., Laakso M. Genetic Screening for the Risk of Type 2 Diabetes: worthless or valuable? *Diabetes Care.* 2013;36(Suppl. 2):S120–S126. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2009>.
45. Billings L.K., Florez J.C. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1212:59–77. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05838.x>.
46. Florez J.C., Jablonski K.A., Baylay N., Pollin T.I., de Bakker P.I.W., Shuldiner A.R. et al. *TCF7L2* polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med.* 2006;355(3):241–250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062418>.
47. Grant R.W., Hivert M., Pandiscio J.C., Florez J.C., Nathan D.M., Meigs J.B. The clinical application of genetic testing in type 2 diabetes: a patient and physician survey. *Diabetologia.* 2009;52(11):2299–2305. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1512-7>.
48. Srinivasan S., Yee A.W., Giacomini K.M. Pharmacogenetics of Antidiabetic Drugs. *Adv Pharmacol.* 2018;83:361–389. <https://doi.org/10.1016/b.s.apha.2018.04.005>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М.

Написание текста – Плахотняя В.М.

Обзор литературы – Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М.

Анализ материала – Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М.

Статистическая обработка – Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М.

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana Y. Demidova, Viktoria M. Plakhotnyaya

Text development – Viktoria M. Plakhotnyaya

Literature review – Tatiana Y. Demidova, Viktoria M. Plakhotnyaya

Material analysis – Tatiana Y. Demidova, Viktoria M. Plakhotnyaya

Statistical processing – Tatiana Y. Demidova, 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

Плахотняя Виктория Михайловна, клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; vpлахотnyaya@gmail.com

Information about the authors:

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

Viktoria M. Plakhotnyaya, Resident of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vpлахотnyaya@gmail.com

Особенности течения сахарного диабета 2-го типа у лиц молодого возраста

А.К. Овсянникова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>, aknikolaeva@bk.ru

Д.Ю. Зубарева², <https://orcid.org/0000-0002-2645-8381>, dasha_090498@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

Резюме

Увеличение распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2) во всем мире у лиц молодого возраста обуславливает высокую актуальность при изучении течения данной нозологии. Имеются сложности в осведомленности о данной патологии у лиц молодого возраста как у специалистов, так и у пациентов вследствие того, что долгосрочные исходы СД2 у лиц молодого возраста плохо изучены. Это приводит к поздней диагностике диабета, а более длительное воздействие гипергликемии – к высоким рискам развития микро- и макрососудистых осложнений. Клинические симптомы СД2 с дебютом в молодом возрасте у пациентов различны, поэтому данное заболевание не всегда вовремя диагностируется. СД2 у молодых (18–45 лет) людей имеет более агрессивное течение, снижение уровня β-клеток происходит быстрее, чем у пациентов с СД2 с поздним началом. Риск развития осложнений при СД2 с дебютом в молодом возрасте выше, чем при диабете с поздним началом в основном из-за большей продолжительности заболевания. При продолжительности СД2 у молодых $13,3 \pm 1,8$ года показано, что частота нефропатии, нейропатии и ретинопатии составила 54,8, 32,4 и 13,7% соответственно. По литературным данным, у пациентов, имеющих СД2 в молодом возрасте, продолжительность жизни снижается на 14 и 16 лет у лиц мужского и женского пола соответственно. Течение СД2 более агрессивно у молодых пациентов, чем у пациентов среднего и пожилого возраста. СД2 с дебютом в молодом возрасте относится к социально значимым заболеваниям вследствие снижения качества жизни, развития диабетических осложнений и ранней инвалидизации трудоспособного населения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, молодой возраст, диагностика, этиология, диабетические осложнения

Благодарности. Обзор литературы написан при выполнении гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук МД-3017.2022.3.

Для цитирования: Овсянникова А.К., Зубарева Д.Ю. Особенности течения сахарного диабета 2-го типа у лиц молодого возраста. *Медицинский совет.* 2022;16(10):57–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-57-61>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of type 2 diabetes mellitus in young people

Alla K. Ovsyannikova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>, aknikolaeva@bk.ru

Daria Yu. Zubareva², <https://orcid.org/0000-0002-2645-8381>, dasha_090498@mail.ru

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk National Research State University; 2, Pirogova St., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

The increase in the prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) worldwide in young people determines the high relevance in studying the course of this disease. There are difficulties in awareness of this pathology in young people, both in specialists and in patients due to the fact that the long-term outcomes of T2DM in young people are poorly understood. This leads to late diagnosis of diabetes and longer exposure to hyperglycemia leads to high risks of micro- and macrovascular complications. Clinical symptoms of T2DM with a debut at a young age are different in patients, so this disease is not always diagnosed on time. T2DM in young people (18–45 years) has a more aggressive course, the decrease in the level of β-cells occurs faster than in patients with late-onset T2DM. The risk of developing complications in T2DM with onset at a young age is higher than in late-onset diabetes, mainly due to the longer duration of the disease. With a duration of T2DM in young people of 13.3 ± 1.8 years it was shown that the incidence of nephropathy, neuropathy and retinopathy was 54.8%, 32.4% and 13.7%, respectively. According to the literature, in patients with T2DM at a young age, life expectancy is reduced by 14 and 16 years in males and females, respectively. The course of T2DM is more aggressive in relation to young patients than to middle-aged and elderly patients. T2DM with a debut at a young age is a socially significant disease, due to a decrease in the quality of life, the development of diabetic complications and early disability of the working population.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, young age, diagnostics, etiology, diabetic complication

Acknowledgment: The review of the literature was written during the implementation of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists – doctors of science MD-3017.2022.3.

For citation: Ovsyannikova A.K., Zubareva D.Yu. Features of the course of type 2 diabetes mellitus in young people. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):57–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-57-61>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2) во всем мире у лиц молодого возраста обуславливает высокую актуальность при изучении течения данной нозологии. Имеются сложности в осведомленности о ней у лиц молодого возраста как у специалистов, так и у пациентов вследствие того, что долгосрочные исходы СД2 у лиц молодого возраста плохо изучены. Это приводит к поздней диагностике диабета, а более длительное воздействие гипергликемии – к высоким рискам развития микро- и макрососудистых осложнений. По литературным данным течение СД2 более агрессивно у молодых пациентов, чем у пациентов среднего и пожилого возраста. СД2 с дебютом в молодом возрасте относится к социально значимым заболеваниям вследствие снижения качества жизни, ранней инвалидизации трудоспособного населения.

Цель статьи – определить особенности течения СД2 у лиц молодого возраста.

СД2 больше не относится к патологиям, возникающим исключительно у пациентов среднего и пожилого возраста. Имеются данные о росте его распространенности у лиц молодого возраста, 16% населения имеют СД2 с дебютом в возрасте до 45 лет [1]. По литературным данным имеется этническая предрасположенность к данному заболеванию у индейцев Америки и коренных народов по сравнению с лицами европейского происхождения [2–4]. Исследования показывают, что в России также наблюдается рост пациентов с дебютом СД2 в возрасте до 45 лет, в Индии пиком является возраст пациентов 25–34 года, в Китае наблюдается увеличение распространенности с 2,6 до 9,7% с 2000 по 2010 г., в Гонконге в 2011 г. она равна 9,38%, Монголии – 6,74%, Японии – 11,2%, Корею – 9,08%, США – 10,94%, Канаде – 10,80%, Великобритании – 6,84%, Австралии – 8,10% [3, 5, 6].

ЭТИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Физиологические аспекты развития СД2 с ранним и поздним началом схожи, однако наблюдается быстрое снижение уровня β-клеток поджелудочной железы у лиц молодого возраста, а более длительное воздействие гипергликемии приводит к раннему развитию осложнений по сравнению с СД1 и СД2 с поздним началом [1, 4, 7].

Определено, что риск развития СД2 в молодом возрасте повышается при неправильном и нерациональном питании матери, что приводит к дефициту калорий

и белка и провоцирует задержку внутриутробного развития, в т. ч. и β-клеток поджелудочной железы. Дети, рожденные с низкой массой тела, в последующем активно ее набирали, но из-за имеющегося нарушения толерантности к глюкозе имели высокие риски развития избыточной массы тела и СД2 с дебютом в молодом возрасте [2–4, 8].

Ожирение и снижение физической активности являются важными факторами развития СД2 как в молодом, так и в более позднем возрасте. Избыточная масса тела относится к одной из глобальных проблем нашего времени. Нездоровая пища с высоким содержанием углеводов, повсеместная доступность фаст-фудов и сладких газированных напитков, высокая калорийность пищи, малоподвижный образ жизни привели к росту распространенности ожирения среди молодых людей. Это подтверждается рядом статей, например, в австралийском 16-летнем наблюдении отмечается, что у 1,5% молодых женщин был установлен СД2, а уровень ожирения у них увеличился с 6,5 до 25,7%. Исследование среди американских индейцев показало, что 3-я степень ожирения увеличивает риск развития СД2 в молодом возрасте в 2,3–5,1 раза [4, 9–11].

Было определено, что имеется генетическая предрасположенность развития СД2 в молодом возрасте, наличие у родителей данной патологии повышает риски развития диабета в возрасте 18–45 лет по сравнению с пациентами без отягощенного семейного анамнеза. Исследование ProDiGY (Progress in Diabetes Genetics in Youth) Consortium обнаружило значительное генетическое совпадение у пациентов с СД2 молодого и позднего возраста, было выявлено семь значимых для генома вариантов: *TCF7L2*, *MC4R*, *CDC123*, *KCNQ1*, *IGF2BP2*, *PHF2* и *SLC16A11*. Однако ген *MC4R*, ассоциированный с ожирением, значим у пациентов с дебютом СД2 в молодом возрасте. Гены, связанные с ожирением, различны у пациентов с СД2 с поздним и ранним началом, поэтому дальнейшее изучение этой темы является важным аспектом в эндокринологии [4, 11, 12].

При синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) формируется инсулинорезистентность, однако имеется ограниченное количество исследований о взаимосвязи развития СД2 в молодом возрасте и СПКЯ. У женщин в возрасте 18–45 лет, имеющих данный диагноз, увеличивается риск развития СД2 в молодом возрасте [13, 14]. Олигоменорея в подростковом периоде повышала риск развития СД2 в молодом возрасте в 6,5 раза по сравнению с пациентками, у которых не было нарушения менструального цикла [13, 15].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические симптомы СД2 с дебютом в молодом возрасте различны у пациентов. По литературным данным в Новосибирске в 59% случаев (у 19 из 32 пациентов) течение заболевания проходило бессимптомно [16]. Такие классические симптомы гипергликемии, как полидипсия, полиурия, снижение остроты зрения, онемение и судороги в ногах, диагностируются в 20% случаев [3, 13, 17]. В 25% случаев кетоацидоз является проявлением СД2 у молодых [17]. У данных пациентов могут наблюдаться нарушение роста, ночной энурез, в некоторых случаях потеря веса [13, 17]. Однако избыточная масса тела (среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составляет $28,09 \pm 5,20$ кг/м²) регистрируется у большинства пациентов с СД2 в молодом возрасте. По литературным данным наблюдается более выраженное нарушение липидного профиля среди пациентов с СД2 с ранним началом, чем у пациентов с поздним началом [17]: общий холестерин (ОХС) составлял 160 мг/дл, триглицериды (ТГ) – 147 мг/дл, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – 92 мг/дл, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – 39 мг/дл. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у лиц с ранним началом был $9,54 \pm 2,27\%$ [18–20]. У пациентов в возрасте 18–45 лет наблюдается полиморбидность, где наиболее часто встречаются артериальная гипертензия (АГ), заболевания печени и почек [21].

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

СД2 с дебютом в молодом возрасте имеет высокие риски развития осложнений, которые стремительно прогрессируют [2]. Абсолютный риск сердечно-сосудистых осложнений у молодых пациентов с СД2 будет ниже, чем у пациентов среднего и пожилого возраста, но в дальнейшем из-за более длительной гипергликемии осложнения могут привести к раннему летальному исходу. Таким образом, пациент с дебютом СД2 в 25 лет будет иметь абсолютный риск осложнений ниже, чем пациент с дебютом СД2 в 55 лет, но к моменту, когда им исполнится 65 лет, ситуация будет несколько иная: абсолютный и относительный риск осложнений будет выше у того пациента, у которого СД2 диагностировали в молодом возрасте [22].

Имеются данные, которые показывают, что у пациентов с СД2 с дебютом в молодом возрасте макрососудистые осложнения возникают чаще, чем у пациентов с СД1. В австралийском исследовании у молодых пациентов с СД2 риск развития макрососудистых осложнений выше: инсульт и ишемическая болезнь сердца встречались чаще, чем у пациентов с СД1 [2, 17, 23]. Длительность гипергликемии повышает риски развития макрососудистых осложнений. Так, например, пациенты с продолжительностью СД2 менее 5 и более 30 лет имели инфаркт миокарда в 2,5 и 7,4%, цереброваскулярные заболевания – в 2,9 и 8,5% случаев соответственно [22, 24]. Дебют СД2 в молодом возрасте приводил к развитию ишемиче-

ской болезни сердца (12,6%), инсульту (4,3%), смерти (11%) в более позднем возрасте (после 40 лет) [17, 23].

В исследовании TODAY, в котором средняя продолжительность СД2 у молодых составляет $13,3 \pm 1,8$ года, показано, что частота нефропатии, нейропатии и ретинопатии составила 54,8, 32,4 и 13,7% соответственно [7]. В рамках исследования SEARCH в 2017 г. было показано, что диабетическая болезнь почек (ДБП), диабетическая ретинопатия (ДР) и нейропатия у пациентов с СД2 с дебютом в молодом возрасте возникают чаще, чем у пациентов с СД1. Однако имеющиеся данные по микрососудистым осложнениям среди пациентов с СД2 с поздним началом не позволяют утверждать, что у молодых пациентов данные осложнения имеют более высокую частоту возникновения [2, 25].

ДР приводит к существенному снижению зрения, влияющему на качество жизни пациента. По литературным данным, в 27,2% случаях ДР встречается у пациентов с СД1, а в 13% случаях у пациентов с СД2 с поздним началом [26]. Развитие ДР у молодых пациентов с СД2 наблюдается уже через 5 лет от начала заболевания, через 15 лет и более развивается слепота на оба глаза [27]. В Великобритании выявлено, что пациенты с ранним началом СД2 более восприимчивы к тяжелой ретинопатии через 5–7 лет от постановки диагноза [28].

ДБП встречается у 25–40% пациентов с СД2. Отмечается, что риск развития ДБП у молодых пациентов с СД2 выше, чем у пациентов с СД1, что и наблюдается в исследовании среди индейцев пима и коренных американцев. Такие факторы, как гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение, увеличивают скорость прогрессирования поражения почек: уже через 1,5–5 лет от начала развития СД2 в молодом возрасте наблюдается 1–2-я стадия нефропатии, через 5–10 лет – 3-я. Микроальбуминурия у молодых людей с СД2 может диагностироваться уже через 6 мес. от начала развития диабета [2, 29, 30].

Долгосрочных данных по диабетической нейропатии у лиц молодого возраста с СД2 на сегодняшний день относительно мало, однако по данным исследования SEARCH периферическая нейропатия наблюдалась в два раза чаще (17,1%) у пациентов с дебютом СД2 до 45 лет, чем у пациентов с СД1 (8,5%). Подобные результаты были получены у пациентов с ранним и поздним началом СД2 [28, 31].

Данные о смертности при СД2 у молодых пациентов немногочисленны. Например, австралийское исследование показало, что у пациентов с ранним началом СД2 отмечалась низкая смертность от онкологических заболеваний и высокая – от инсульта и ишемической болезни сердца. Диагноз, поставленный с опозданием в 10 лет, увеличивал показатели общей смертности на 20–30%. По литературным данным у пациентов, имеющих СД2 в молодом возрасте, продолжительность жизни снижается на 14 лет у лиц мужского и 16 – у женского пола [2, 4].

СД2 у лиц молодого возраста более агрессивен к β -клеткам поджелудочной железы по сравнению с СД2 с поздним началом. Продолжительное воздействие гипергликемии в течение жизни приводит к раннему развитию осложнений по сравнению с СД1 и СД2 с поздним началом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре рассмотрены эпидемиологические, физиологические и клинические аспекты у пациентов с СД2 с дебютом в молодом возрасте. Заболевание, которое традиционно считается болезнью среднего и пожилого возраста, имеет тенденцию к омоложению с более агрессивным течением. Распространенность СД2 увеличивается, что впоследствии может привести к серьезным социально-экономическим проблемам во всем мире. Данная группа пациентов – это молодые люди, считаю-

щие себя относительно здоровыми и, соответственно, неактивно обращающиеся в медицинские учреждения, с относительно низкими показателями гликемии в дебюте заболевания и относительно малым количеством сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Эти аспекты обуславливают высокую актуальность дальнейших исследований особенностей течения СД2 у молодых пациентов.



Поступила / Received 10.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 24.03.2022

Принята в печать / Accepted 28.03.2022

Список литературы / References

- Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho N.H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>.
- Magliano D.J., Sacre J.W., Harding J.L., Gregg E.W., Zimmet P.Z., Shaw J.E. Young-onset type 2 diabetes mellitus – implications for morbidity and mortality. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(6):321–331. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0334-z>.
- Praveen P.A., Kumar S.R., Tandon N. Type 2 diabetes in youth in South Asia. *Curr Diab Rep.* 2015;15(2):571. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0571-4>.
- Lascar N., Brown J., Pattison H., Barnett A.H., Bailey C.J., Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):69–80. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30186-9).
- 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. <https://doi.org/10.14341/DM9686>.
- 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. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):144–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9686>.
- Ma R.C., Chan J.C. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281(1):64–91. <https://doi.org/10.1111/nyas.12098>.
- Zeitler P., Hirst K., Pyle L., Linder B., Copeland K., Arslanian S. et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2247–2256. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109333>.
- Olaiya M.T., Wedekind L.E., Hanson R.L., Sinha M., Kobes S., Nelson R.G. et al. Birthweight and early-onset type 2 diabetes in American Indians: differential effects in adolescents and young adults and additive effects of genotype, BMI and maternal diabetes. *Diabetologia.* 2019;62(9):1628–1637. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4899-9>.
- Luo J., Hodge A., Hendryx M., Byles J.E. Age of obesity onset, cumulative obesity exposure over early adulthood and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2020;63(3):519–527. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05058-7>.
- Tanamas S.K., Reddy S.P., Chambers M.A., Clark E.J., Dunnigan D.L. et al. Effect of severe obesity in childhood and adolescence on risk of type 2 diabetes in youth and early adulthood in an American Indian population. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(4):622–629. <https://doi.org/10.1111/pedi.12627>.
- Srinivasan S., Chen L., Todd J., Divers J., Gidding S., Chernauek S. et al. The First Genome-Wide Association Study for Type 2 Diabetes in Youth: The Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Consortium. *Diabetes.* 2021;70(4):996–1005. <https://doi.org/10.2337/db20-0443>.
- Todd J.N., Srinivasan S., Pollin T.I. Advances in the Genetics of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2018;18(8):57. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1025-1>.
- Weghuber D., Barrientos-Pérez M., Kovarenko M. Youth-Onset Type 2 Diabetes Manifestations in other Specialties: Its Many Disguises. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(4):339–347. <https://doi.org/10.1159/000500234>.
- Carreau A.M., Baillargeon J.P. PCOS in adolescence and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015;15(1):564. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0564-3>.
- Morrison J.A., Glueck C.J., Daniels S., Wang P., Stroop D. Adolescent oligomenorrhea in a biracial schoolgirl cohort: a simple clinical parameter predicting impaired fasting glucose plus type 2 diabetes mellitus, insulin, glucose, insulin resistance, and centripetal obesity from age 19 to 25 years. *Metabolism.* 2011;60(9):1285–1293. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.01.012>.
- Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Сазонова О.В., Максимов В.Н., Воропаева Е.Н., Воевода М.И. Характеристика сахарного диабета у пациентов молодого возраста и семейной историей заболевания в городе Новосибирске. *Медицина и образование в Сибири.* 2014;(3). Режим доступа: <https://mos.ngmu.ru/article/pdf.php?id=1405>.
- Rymar O.D., Ovsyannikova A.K., Sazonova O.V., Maksimov V.N., Voropaeva E.N., Voevoda M.I. Diabetes mellitus characteristic at patients of young age with family medical history in Novosibirsk. *Medicine and Education in Siberia.* 2014;(3). (In Russ.) Available at: <https://mos.ngmu.ru/article/pdf.php?id=1405>.
- Zeitler P., Arslanian S., Fu J., Pinhas-Hamiel O., Reinehr T., Tandon N. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(27 Suppl):28–46. <https://doi.org/10.1111/pedi.12719>.
- Beig J., Khanolkar M., Cundy T. Type 2 diabetes in young adults in Central Auckland: demography and complications. *Intern Med J.* 2018;48(1):67–73. <https://doi.org/10.1111/imj.13623>.
- Chen Y., Zhang X.P., Yuan J., Cai B., Wang X.L., Wu X.L. et al. Association of body mass index and age with incident diabetes in Chinese adults: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2018;8(9):e021768. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021768>.
- Ding Q., Zhou Y., Zhang S., Liang M. Association between hemoglobin levels and non-alcoholic fatty liver disease in patients with young-onset type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2020;67(11):1139–1146. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0071>.
- Асфандиярова Н.С., Дашкевич О.В., Дорошина Н.В., Сучкова Е.И. Сахарный диабет 2 типа и множественные хронические заболевания. *Сахарный диабет.* 2018;21(6):455–461. <https://doi.org/10.14341/DM9605>.
- Asfandiyarova N.S., Dashkevich O.V., Doroshina N.V., Suchkova E.I. Type 2 diabetes mellitus and multiple chronic diseases. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(6):455–461. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9605>.
- Nanayakkara N., Curtis A.J., Heritier S., Gadowski A.M., Pavkov M.E., Kenealy T. et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2021;64(2):275–287. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05319-w>.
- Constantino M.I., Molyneaux L., Limacher-Gisler F., Al-Saeed A., Luo C., Wu T. et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(12):3863–3869. <https://doi.org/10.2337/dc12-2455>.
- Калашников В.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Бондаренко И.З., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет.* 2019;22(2):105–114. <https://doi.org/10.14341/DM10167>.
- Kalashnikov V.Yu., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Bondarenko I.Z., Shestakova M.V., Dedov I.I. Epidemiology of cardiovascular diseases among patients with diabetes mellitus according to the federal diabetes register of the Russian Federation (2013–2016). *Diabetes Mellitus.* 2019;22(2):105–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10167>.
- Yang Y.S., Han K., Sohn T.S., Kim N.H. Young-onset type 2 diabetes in South Korea: a review of the current status and unmet need. *Korean J Intern Med.* 2021;36(5):1049–1058. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.379>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2017;20(1):13–41. <https://doi.org/10.14341/DM8664>.

- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):13–41. <https://doi.org/10.14341/DM8664>.
27. Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н., Рожнова Н.А. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте. *Сахарный диабет*. 2012;15(1):11–13. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5972>.
- Suplotova L.A., Bel'chikova L.N., Rozhnova N.A. Epidemiological aspects of type 2 diabetes in the young. *Diabetes Mellitus*. 2012;15(1):11–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5972>.
28. Dabelea D., Stafford J.M., Mayer-Davis E.J., D'Agostino R. Jr, Dolan L., Imperatore G. et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA*. 2017;317(8):825–835. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0686>.
29. Amatruda M., Gembillo G., Giuffrida A.E., Santoro D., Conti G. The Aggressive Diabetic Kidney Disease in Youth-Onset Type 2 Diabetes: Pathogenetic Mechanisms and Potential Therapies. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):868. <https://doi.org/10.3390/medicina57090868>.
30. Beig J., Khanolkar M., Cundy T. Type 2 diabetes in young adults in Central Auckland: demography and complications. *Intern Med J*. 2018;48(1):67–73. <https://doi.org/10.1111/imj.13623>.
31. Middleton T.L., Constantino M.I., Molyneux L., D'Souza M., Twigg S.M., Wu T. et al. Young-onset type 2 diabetes and younger current age: increased susceptibility to retinopathy in contrast to other complications. *Diabet Med*. 2020;37(6):991–999. <https://doi.org/10.1111/dme.14238>.

Информация об авторах:

Овсянникова Алла Константиновна, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; доцент кафедры внутренних болезней, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2; aknikolaeva@bk.ru

Зубарева Дарья Юрьевна, студент 6-го курса медицинского факультета, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2; d.zubareva@g.nsu.ru

Information about the authors:

Alla K. Ovsyannikova, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Population and Prophylactic Research of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Novosibirsk National Research State University; 2, Pirogova St., Novosibirsk, 630090, Russia; aknikolaeva@bk.ru

Daria Yu. Zubareva, Student of the 6th Year of the Faculty of Medicine, Novosibirsk National Research State University; 2, Pirogova St., Novosibirsk, 630090, Russia; d.zubareva@g.nsu.ru

Оценка эффективности различных схем инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и морбидным ожирением

Е.С. Малолеткина[✉], MaloletkinaE@mail.ru, О.Ю. Гурова, И.В. Глинкина, М.В. Амосова, Ж.Ж. Шыман, И.А. Хайкина, М.Ф. Калашникова, В.В. Фадеев

Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2

Резюме

Введение. При сахарном диабете 2-го типа (СД2) происходит неизбежное снижение секреторных резервов β -клеток поджелудочной железы, что требует на определенных этапах инициации инсулинотерапии. В настоящее время работ, оценивающих отдельно особенности инсулинотерапии пациентов с СД2 и морбидным ожирением (МО), не проводилось.

Цель. Сравнить эффективность разных схем инсулинотерапии у пациентов с СД2 и МО.

Материалы и методы. В 24-недельное проспективное открытое рандомизированное клиническое исследование включено 140 пациентов с СД2 и МО. Пациенты разделены на 4 группы: 1-я – базисно-болюсная инсулинотерапия в комбинации с метформином ($n = 40$); 2-я – прандиальный инсулин в комбинации с метформином ($n = 40$); 3-я – базальный инсулин в комбинации с эмпаглифлозином и метформином ($n = 30$); 4-я – прандиальный инсулин в комбинации с эмпаглифлозином и метформином ($n = 30$). Исходно, через 12 и 24 нед. оценивался уровень HbA_{1c}, глюкозы плазмы натощак и в течение дня, масса тела, суточные дозы инсулина, частота гипогликемий, суточная альбуминурия.

Результаты. Через 24 нед. лечения статистически значимой разницы в достигнутом уровне HbA_{1c} между группами не выявлено ($p = 0,65$); в 3-й и 4-й группах лечения наблюдалось статистически значимое снижение массы тела, суточных доз инсулина и количества гипогликемий по сравнению с 1-й и 2-й группами лечения ($p = 0,029$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно); также зарегистрировано снижение суточной альбуминурии на 27% за период исследования по сравнению с 1-й и 2-й группами лечения ($p = 0,044$).

Выводы. Назначение ИНГЛТ-2 в сочетании как с базальным, так и с прандиальным инсулином у пациентов с СД2 и МО имеет преимущества перед базисно-болюсной схемой и режимом множественных прандиальных инъекций, несмотря на сопоставимую эффективность.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, морбидное ожирение, инсулинотерапия, ИНГЛТ-2, прандиальный инсулин

Для цитирования: Малолеткина Е.С., Гурова О.Ю., Глинкина И.В., Амосова М.В., Шыман Ж.Ж., Хайкина И.А., Калашникова М.Ф., Фадеев В.В. Оценка эффективности различных схем инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и морбидным ожирением. *Медицинский совет.* 2022;16(10):62–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-62-74>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparison efficacy of different regimens of insulin therapy in patients with type 2 diabetes and morbid obesity

Ekaterina S. Maloletkina[✉], MaloletkinaE@mail.ru, Olesya Y. Gurova, Irina V. Glinkina, Maria V. Amosova, Zhanmedet Zh. Shyman, Irina A. Khaykina, Marina F. Kalashnikova, Valentin V. Fadeev

Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. In type 2 diabetes mellitus, an inevitable decrease in the secretion of β -cells of the pancreas occurs, which requires the initiation of insulin therapy. Currently, there have been no studies evaluating the features of insulin therapy in patients with diabetes type 2 and morbid obesity.

Objective. To compare the effectiveness of different insulin therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus and morbid obesity.

Materials and methods. 140 patients with diabetes type 2 and morbid obesity were included in a 24-week prospective, non-blinded, randomized clinical study. The patients were divided into 4 groups: 1 – received basic-bolus insulin therapy in combination with metformin ($n = 40$); 2 – used prandial insulin in combination with metformin ($n = 40$); 3 – basal insulin in combination with empagliflozin and metformin ($n = 30$); 4 – received prandial insulin in combination with empagliflozin and metformin ($n = 30$). Initially, after 12 and 24 weeks, the level of HbA_{1c}, fasting plasma glucose and during the day, body

weight, daily insulin doses, frequency of hypoglycemia, and albumin in daily urine were assessed.

Results. After 24 weeks of treatment, there was no statistically significant difference in the achieved HbA1c level between the groups ($p = 0.65$); in groups 3 and 4, there was a statistically significant decrease in body weight, daily doses of insulin and frequency of hypoglycemia compared to the first and second treatment groups ($p = 0.029$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively); also registered a decrease in albumin in daily urine by 27% during the study period compared with the first and second treatment groups ($p = 0.044$).

Conclusions. Administration of iSGLT-2 in combination with both basal and prandial insulin in patients with diabetes type 2 and morbid obesity has advantages over the basic-bolus regimen and the regimen of multiple prandial injections, despite the comparable efficacy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, morbid obesity, insulin therapy, iSGLT-2, prandial insulin

For citation: Maloletkina E.S., Gurova O.Y., Glinkina I.V., Amosova M.V., Shyman Zh.Zh., Khaykina I.A., Kalashnikova M.F., Fadeev V.V. Comparison efficacy of different regimens of insulin therapy in patients with type 2 diabetes and morbid obesity. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(10):62–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-62-74>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляет собой хроническое заболевание, которое в настоящее время приобрело масштабы всемирной эпидемии. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2019 г. 463 млн человек в мире страдают сахарным диабетом, а, по прогнозам, к 2045 г. ожидается увеличение этого показателя на 51% (700 млн человек)¹. Около 80% пациентов с СД2 имеют ожирение и/или избыточный вес, распространенность морбидного ожирения (МО) при СД2 в 2–3 раза выше, чем в общей популяции, и составляет 16% [1, 2]. В реальной клинической практике сочетание СД2 и МО представляет собой проблему, которая обусловлена более низкой эффективностью проводимой сахароснижающей терапии и плохим достижением компенсации углеводного обмена в долгосрочной перспективе [2].

С учетом имеющихся сведений о патогенезе СД2 с увеличением продолжительности заболевания происходит неизбежное снижение секреторных резервов β -клеток поджелудочной железы, что, в свою очередь, рано или поздно потребует инициации инсулинотерапии. В настоящее время работ, оценивающих отдельно особенности лечения пациентов с СД2 и МО, получающих инсулинотерапию, не проводилось. Как российские, так и зарубежные консенсусы и клинические рекомендации по старту и интенсификации инсулинотерапии базируются на результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых категория пациентов с МО либо являлась критерием невключения в РКИ, либо исключалась из последующего анализа полученных результатов [3, 4].

Цель исследования – сравнить эффективность разных схем инсулинотерапии, включая варианты комбинированной терапии базальным или прандиальным инсулином в сочетании с препаратами класса ингибиторов НГЛТ 2-го типа, у пациентов с СД2 и МО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии

Критерии включения: пациенты с ранее установленным диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» и продолжительностью заболевания более 5 лет; возраст > 18 лет; индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²; уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 7,5\%$ на фоне проводимой интенсифицированной инсулинотерапии или комбинированной сахароснижающей терапии; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 45 мл/мин, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: беременность; СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²; тяжелая соматическая патология (ХСН III–IV ф.к., тяжелая почечная и печеночная недостаточность); перенесенные острый инфаркт миокарда (ОИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) менее чем за 6 мес. до скрининга или за период наблюдения; предшествующая терапия препаратами класса инГЛТ-2; отказ от участия в исследовании.

Дизайн исследования

Было проведено открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование на базе клиники эндокринологии УКБ №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Период наблюдения за пациентами составил 24 нед. (6 мес.). По результатам открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел пациенты были разделены на четыре группы лечения: 1-я группа ($n = 49$) – базисно-болюсная инсулинотерапия в комбинации с метформином (ББИТ + М); 2-я ($n = 48$) – прандиальный инсулин в сочетании с метформином (ПИ + М); 3-я ($n = 38$) – базальный инсулин в сочетании с эмпаглифлозином 25 мг/сут и метформином (БИ + Э + М); 4-я группа ($n = 39$) – прандиальный инсулин в комбинации с эмпаглифлозином 25 мг/сут и метформином (ПИ + Э + М).

Всем пациентам проводились клинические (сбор анамнеза, оценка антропометрических данных – рост, масса тела, ИМТ) и лабораторные исследования (гликированный гемоглобин, глюкоза плазмы натощак, креатинин,

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium; 2019. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition>.

исследование уровня С-пептида, суточная альбуминурия) исходно, через 12 и 24 нед. лечения. Исследование биохимических параметров крови проводилось при помощи автоматического биохимического анализатора Synchro CX9 (Beckman Coulter, США) по стандартным методикам с использованием соответствующих реактивов. Гликированный гемоглобин оценивался методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления на анализаторе D-10 (Bio-Rad, США). Уровень С-пептида определялся при помощи иммунохемилюминесцентной автоматической системы Immulite 2000 (Siemens, США). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с МО оценивалась клиренсовым методом. Оценка суточной экскреции альбумина с мочой проводилась при помощи иммуноферментного анализа. Также нами оценивались показатели глюкозы плазмы натощак и в течение дня, количество гипогликемий, суточные дозы инсулина, исходя из анализа дневников самоконтроля пациентов.

Титрация доз инсулина. Титрация суточной дозы базального инсулина проводилась на основании показателей гликемии натощак и в течение дня на этапе вводного периода с учетом индивидуальных целевых значений гликемии пациентов. В дальнейшем коррекция дозы базального инсулина проводилась на основании дневников самоконтроля. Пациентам второй и четвертой групп лечения в качестве прандиального инсулина назначался аналог инсулина ультракороткого действия в комбинации с метформином. Начальная доза инсулина ультракороткого действия составляла 10 ЕД перед основными приемами пищи; в течение вводного периода доза болюсного инсулина подвергалась коррекции до достижения индивидуальных целевых значений гликемии. Пациенты всех четырех групп получали метформин в суточной дозировке 2000 мг (Метформин Канон, «НПО Фарм ВИАР, ООО» (Россия), №ЛП-001724 от 02.07.12 г.); в третьей и четвертой группе лечения пациенты получали эмпаглитозин в суточной дозе 25 мг (Джардинс, Boehringer Ingelheim International, GmbH (Германия), №ЛП-002735 от 28.11.14 г.).

Этическая экспертиза. Протокол клинического исследования был одобрен локальным этическим комитетом (ЛЭК) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Пациентам исходно были разъяснены все процедуры клинического исследования, до проведения скринингового визита все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ проведен при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v.23. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме (25; 75), где Ме – медиана, 25 – первый квартиль, 75 – третий квартиль. В связи с небольшим размером групп применялись непараметрические критерии. Для выявления различий между тремя и более независимыми группами по количественному признаку применялся тест Краскела – Уоллиса; множественные сравнения между группами проводились при помощи критерия Данна; для сравнения количественных переменных между двумя независимыми группами применялся критерий Манна – Уитни. Для выявления различий между

тремя и более зависимыми группами по количественному признаку применялся ранговый дисперсионный анализ по Фридмену. Для сравнения качественных признаков использован критерий χ^2 . Для анализа связи между различными численными признаками применялась ранговая корреляция Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В открытое рандомизированное проспективное 24-недельное клиническое исследование включено 174 пациента, из них 140 (109 женщин и 31 мужчина) окончили протокол лечения полностью и были включены в последующий анализ полученных результатов. Возраст пациентов на момент включения в исследование составил 60 лет (56; 64), длительность заболевания 13 лет (10; 16), масса тела 110 кг (98; 120), ИМТ 39 (36; 42) кг/м². В нашей работе к МО были отнесены пациенты с СД2, имеющие ИМТ ≥ 35 кг/м² [5]. У всех пациентов на фоне проводимой ранее интенсифицированной/комбинированной инсулинотерапии наблюдалось отсутствие компенсации углеводного обмена: HbA_{1c} 9,3% (8,3; 10,7); уровень глюкозы плазмы натощак 10 ммоль/л (8,9; 12), уровень глюкозы плазмы крови в течение дня 12 (10; 14) ммоль/л. Пациенты всех исследуемых групп исходно были сопоставимы по половозрастным и антропометрическим показателям, продолжительности заболевания, суточным дозам инсулина, остаточным секреторным резервам β -клеток поджелудочной железы, степени компенсации углеводного обмена, функциональному состоянию почек (табл. 1).

Далее после проведения рандомизации в каждой из групп была начата терапия.

Оценка показателей углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и морбидным ожирением, получающих различные схемы инсулинотерапии

В условиях жесткого врачебного контроля в рамках проведения клинического исследования все четыре схемы инсулинотерапии показали свою эффективность. Продemonстрировано статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} во всех группах в течение первых 12 нед. исследования с последующей тенденцией к выходу на плато этого показателя с 12-й по 24-ю нед. исследования в каждой из групп лечения (рис. 1). После окончания исследования через 24 нед. лечения статистически значимой разницы в достигнутом уровне HbA_{1c} между группами пациентов с СД2 и МО, получающих различные схемы инсулинотерапии, отмечено не было: в группе ББИТ + М – 7,9% (7,5; 8,9); в группе БИ + Э + М – 8% (7,6; 8,5); у пациентов, получающих схему ПИ + Э + М, – 8% (7,3; 8,7); в группе ПИ + М – 7,9% (7,5; 8,1) ($H = 1,607$, $p = 0,658$). Медиана снижения уровня HbA_{1c} за весь период наблюдения также была сопоставима между исследуемыми группами: через 12 нед. в первой и второй группах – 1,1% (-1,97; -0,6) и -1,0% (-1,9; -0,53) соответственно и -1,35% (-2,7; -0,8) для группы БИ + Э + М, -1,55%

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика возрастных, антропометрических, метаболических показателей пациентов, включенных в исследование*

● **Table 1.** Comparative characteristics of age, anthropometric, metabolic parameters of patients included in the study*

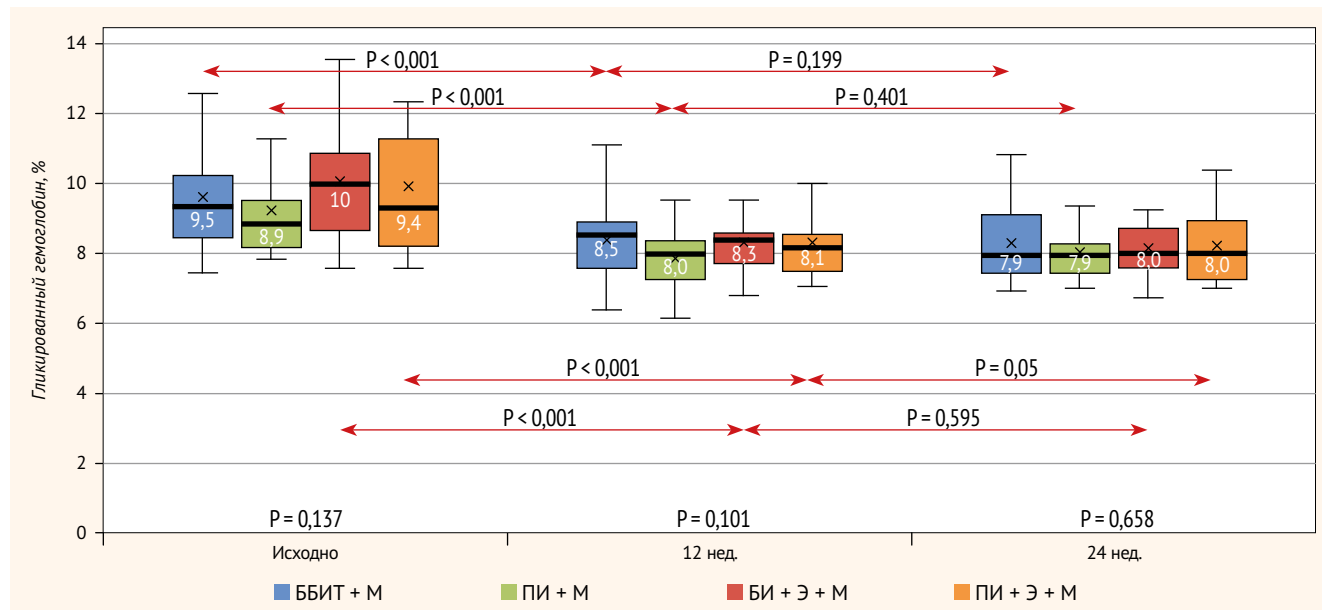
Показатели	Группа 1 ББИТ + М (n = 40)	Группа 2 ПИ + М (n = 40)	Группа 3 БИ + Э + М (n = 30)	Группа 4 ПИ + Э + М (n = 30)	p
Мужчины/женщины	6/34 (15/85%)	6/34 (15/85%)	11/19 (37/63%)	8/22 (27/73%)	0,094**
Возраст, лет	61 [57; 66]	60 [56; 63]	60 [54; 64]	57 [54; 62]	0,125
Масса тела, кг	108 [96; 118]	111 [101; 121]	108 [97; 115]	115 [102; 124]	0,320
ИМТ, кг/м ²	38 [36; 43]	40 [37; 42]	39 [36; 41]	38 [36; 40]	0,409
HbA _{1c} , %	9,4 [8,5; 10,5]	8,9 [8,2; 9,5]	10,0 [8,8; 9,8]	9,4 [8,2; 11,3]	0,137
ГПН, ммоль/л	10,5 [8,9; 12]	9,4 [8,5–11]	10,9 [9,4; 12]	10,5 [9,6; 12]	0,127
ГПД, ммоль/л	12,5 [11; 14]	11,0 [10; 13]	13,5 [11,8; 14,3]	11,0 [9,9; 14]	0,110
Стаж заболевания	14 [10; 20]	12 [10; 15]	13 [9; 16]	12 [9; 16]	0,313
СДИ, ЕД	66 [43; 80]	57 [41; 69]	67 [38; 95]	74 [48; 97]	0,235
С-пептид, пмоль/л	605 [465; 804]	599 [456; 751]	780 [537; 870]	735 [542; 785]	0,227
Креатинин, мг/дл	0,85 [0,72; 1,0]	0,75 [0,67; 0,95]	0,89 [0,71; 1,0]	0,84 [0,74; 0,99]	0,341
СКФ, мл/мин	80,5 [61,5; 94,5]	89 [79,7; 97]	80,5 [64; 97,5]	81 [74; 98,5]	0,409
Альбуминурия, мг/сут	50,5 [27; 86,7]	29 [14,5; 71,9]	43 [31; 78,4]	48,9 [21; 84,3]	0,319

* Критерий Краскела – Уоллиса. ** Критерий Хи-квадрат.

ГПН – глюкоза плазмы натощак, ммоль/л; ГПД – глюкоза плазмы в течение дня, ммоль/л; СДИ – суточная доза инсулина до включения в исследование, ЕД; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин.

● **Рисунок 1.** Динамика HbA_{1c} в исследуемых группах терапии за 24-недельный период наблюдения

● **Figure 1.** Dynamics of HbA_{1c} in the study groups of therapy over a 24-week observation period



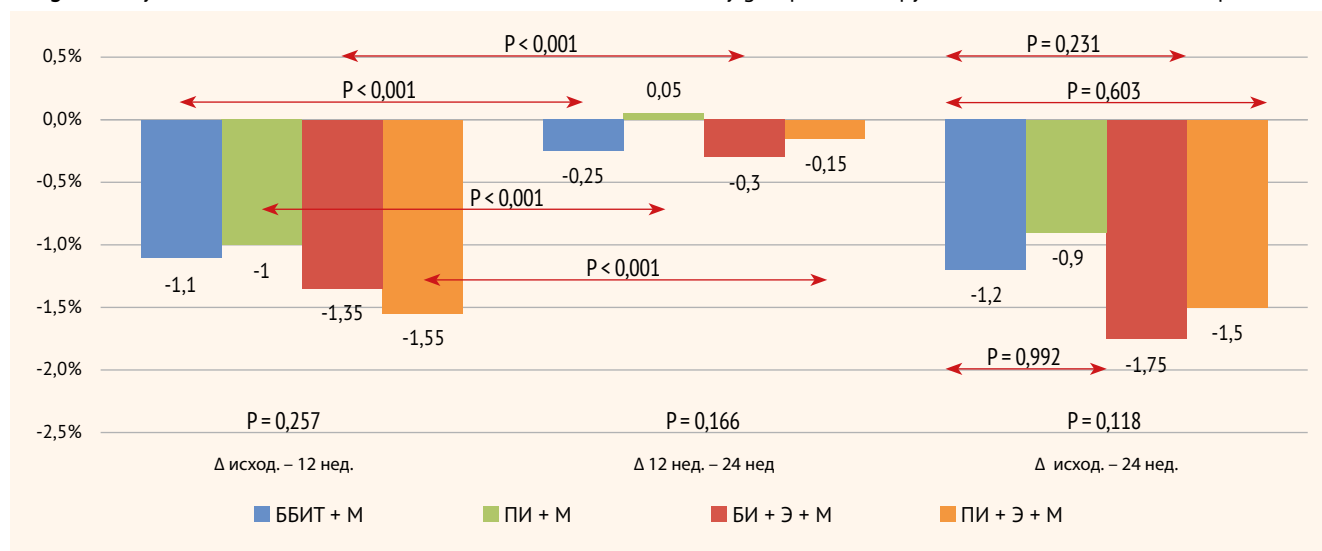
(-2,4; -0,83) в группе ПИ + Э + М (N = 4,04; p = 0,257); через 24 нед. лечения -1,2% (-2,1; -0,55) в первой группе, -0,9% (-1,88; -0,5) во второй группе, -1,75% (-2,8; -0,8) в группе БИ + Э + М и -1,5% (-2,5; -0,56) в группе ПИ + Э + М (N = 5,86; p = 0,118) (рис. 2).

За период 24-недельного наблюдения доля лиц, достигших уровня HbA_{1c} ≤ 7,5%, во всех четырех группах лечения статистически значимо не различалась и составила около 30% как через 12 нед. исследования

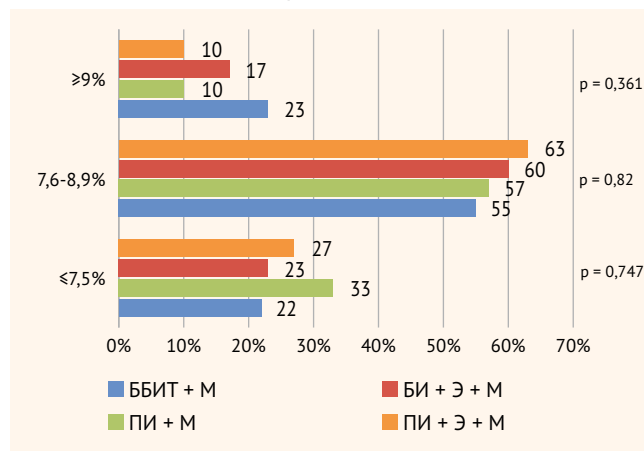
($\chi^2 = 1,453$, p = 0,747), так и по завершении ($\chi^2 = 1,225$, p = 0,693). Сравнительная оценка достигнутых уровней HbA_{1c} в группах лечения через 12 и 24 нед. исследования представлена на рис. 3, 4.

Различия в динамике глюкозы плазмы натощак между исследуемыми группами через 24 нед. исследования оказались статистически значимыми (N = 53,2, p = 0,001). Уровень глюкозы плазмы натощак был ниже в группах пациентов, получающих терапию базальным инсулином:

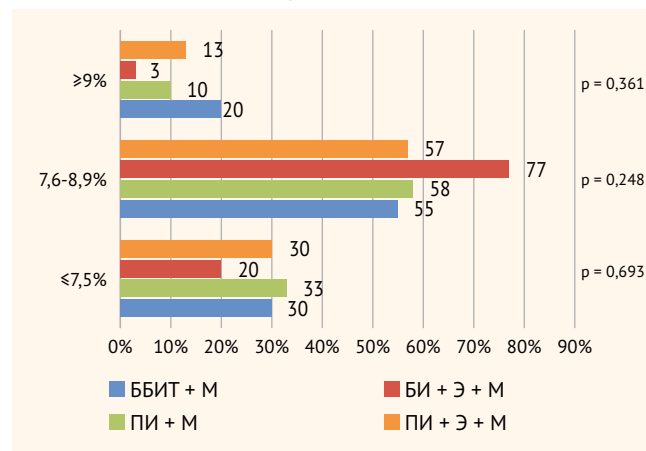
● **Рисунок 2.** Динамика снижения уровня HbA1c в исследуемых группах терапии за 24-недельный период наблюдения
 ● **Figure 2.** Dynamics of the decrease in the level of HbA1c in the study groups of therapy over a 24-week observation period



● **Рисунок 3.** Распределение пациентов в зависимости от достигнутых уровней HbA1c в группах лечения через 12 нед. исследования
 ● **Figure 3.** Distribution of patients according to achieved HbA1c levels in treatment groups after 12 weeks of the study



● **Рисунок 4.** Распределение пациентов в зависимости от достигнутых уровней HbA1c в группах лечения через 24 нед. исследования
 ● **Figure 4.** Distribution of patients according to achieved HbA1c levels in treatment groups after 24 weeks of the study



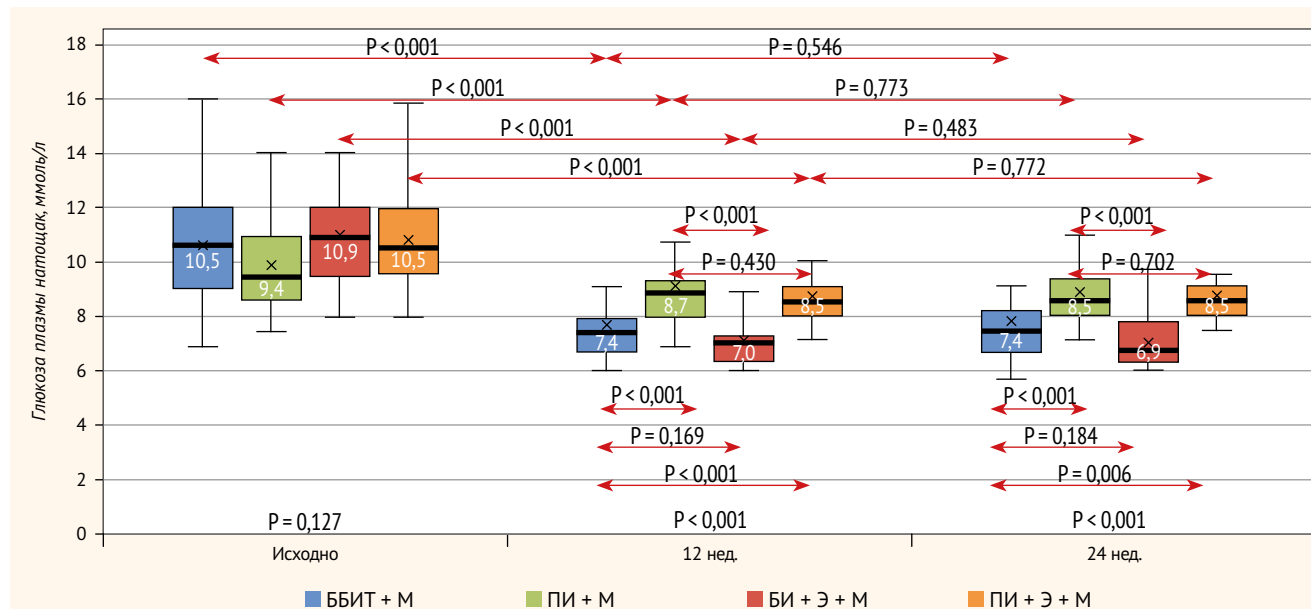
ББИТ + М 7,4 ммоль/л (6,8; 8,1) и БИ + Э + М 6,9 ммоль/л (6,4; 7,9), в группах пациентов, получающих терапию прандиальным инсулином, регистрировалась умеренная гипергликемия натощак: ПИ + Э + М 8,5 ммоль/л (8,1; 9,1), ПИ + М 8,5 ммоль/л (8,1; 9,3) (группа 1/группа 2, $p < 0,001$; группа 1/группа 3, $p = 0,184$; группа 1/группа 4, $p = 0,006$, группа 2/группа 3, $p < 0,001$, группа 2/группа 4, $p = 0,702$, группа 3/группа 4, $p < 0,001$) (рис. 5).

Уровень глюкозы плазмы в течение дня между исследуемыми группами лечения также статистически значимо различался по завершении исследования ($N = 376$, $p = 0,001$). Через 24 нед. наблюдения уровень глюкозы плазмы в течение дня был статистически значимо ниже в третьей и четвертой группах лечения: ПИ + Э + М 6,5 ммоль/л (6,2; 8,0) и ПИ + М 6,5 ммоль/л (6,1; 7,5) по сравнению с группами ББИТ + М 8,1 ммоль/л (7,9; 8,9) и БИ + Э + М 7,9 ммоль/л (7,3; 8,7) (группа 1/группа 2, $p < 0,001$; группа 1/группа 3, $p = 0,538$; группа 1/группа 4, $p = 0,001$, группа 2/группа 3,

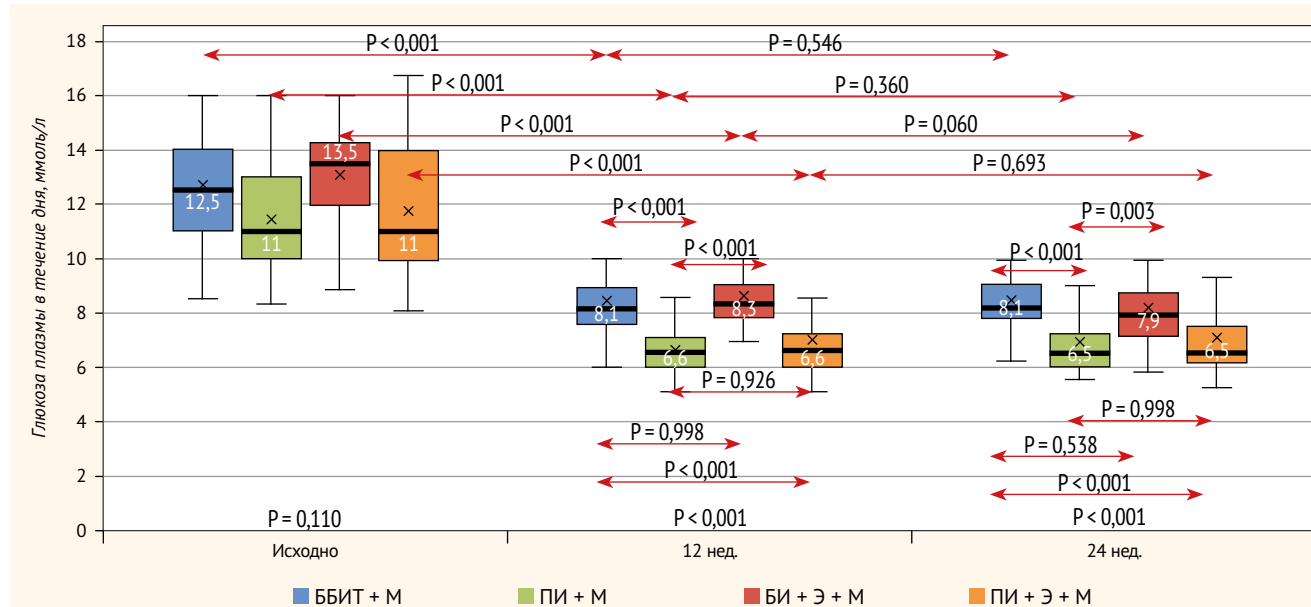
$p = 0,003$, группа 2/группа 4, $p = 0,998$, группа 3/группа 4, $p < 0,001$). Динамика уровня глюкозы плазмы в течение дня в группах лечения представлена на рис. 6.

В группах базисно-болюсной инсулинотерапии и множественных прандиальных инъекций инсулина через 24 нед. исследования суточные дозы инсулина оказались значимо выше 100 ЕД (84; 118) и 62 ЕД (48; 86) соответственно по сравнению с группами пациентов, получающих эмпаглифлозин (БИ + Э + М 45 ЕД (32; 57) и ПИ + Э + М 49 ЕД (38; 61); $N = 73,08$, $p = 0,001$; группа 1/группа 2, $p < 0,001$; группа 1/группа 3, $p < 0,001$; группа 1/группа 4, $p < 0,001$, группа 2/группа 3, $p < 0,001$, группа 2/группа 4, $p = 0,004$, группа 3/группа 4, $p = 0,061$). Результаты представлены на рис. 7. Разница в суточных дозах инсулина от старта исследования к его завершению для разных схем инсулинотерапии составила: ББИТ + М + 33 ЕД (+24; +51), в группе ПИ + М + 6 ЕД (+20,3; -23,5), БИ + Э + М -21 ЕД (-42; +4,5); ПИ + Э + М -23 ЕД (-47; +0,5) ($N = 67,2$, $p < 0,001$;

● **Рисунок 5.** Динамика уровня глюкозы плазмы натощак в группах лечения исходно, через 12 и 24 нед.
 ● **Figure 5.** Dynamics of fasting plasma glucose levels in treatment groups at baseline, after 12 and 24 weeks



● **Рисунок 6.** Динамика уровня глюкозы плазмы в течение дня в группах лечения исходно, через 12 и 24 нед.
 ● **Figure 6.** Dynamics of plasma glucose levels during the day in the treatment groups at baseline, after 12 and 24 weeks



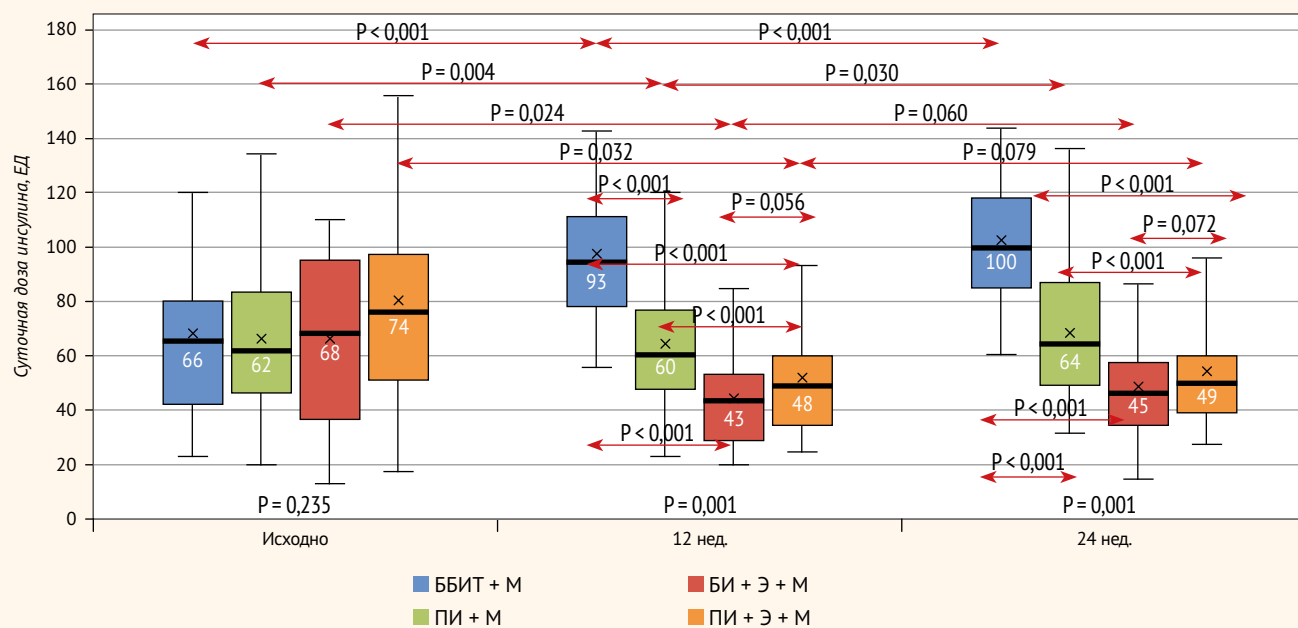
группа 1/группа 2, $p < 0,001$; группа 1/группа 3, $p < 0,001$; группа 1/группа 4, $p < 0,001$, группа 2/группа 3, $p = 0,012$, группа 2/группа 4, $p = 0,004$, группа 3/группа 4, $p = 0,072$).

Наибольшее количество инъекций инсулина в сутки через 24 нед. наблюдалось в группах ББИТ + М – 5 (5; 6) и ПИ + М – 5 (3; 6) по сравнению с третьей – 1 (1; 2) и четвертой – 3 (3; 4) группами лечения ($N = 91,7$, $p = 0,001$; группа 1/группа 2, $p = 0,943$; группа 1/группа 3, $p < 0,001$; группа 1/группа 4, $p < 0,001$, группа 2/группа 3, $p < 0,001$, группа 2/группа 4, $p < 0,001$, группа 3/группа 4, $p < 0,001$).

В качестве оценки безопасности проводимой терапии оценивались эпизоды развития гипогликемических состояний. На этапе включения в исследования коли-

чество гипогликемий (за месяц, предшествующий включению в исследование) между группами было сопоставимо ($N = 3,846$, $p = 0,279$). При последующем наблюдении через 12 и 24 нед. исследования различия в зарегистрированных эпизодах гипогликемий между исследуемыми группами оказались статистически значимыми ($N = 17,747$, $p < 0,001$ и $N = 26,105$, $p < 0,001$ соответственно). Так, в группе БИ + Э + М и ПИ + Э + М регистрировалось статистически значимо меньшее количество гипогликемий по сравнению с группами базисно-болюсной инсулинотерапии и группой множественных прандиальных инъекций, результаты представлены в табл. 2. Следует отметить, что за время клинического исследования было зарегистрировано два эпизода тяжелых гипогликемий:

- **Рисунок 7.** Динамика суточных доз инсулина в группах лечения исходно, через 12 и 24 нед.
 ● **Figure 7.** Dynamics of daily insulin doses in treatment groups at baseline, after 12 and 24 weeks



один эпизод с потерей сознания в группе ББИТ + М; также один случай тяжелой гипогликемии, связанный с ошибочным повторным введением базального инсулина, в группе БИ + Э + М.

Особенности техники введения больших доз прандиального инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и морбидным ожирением

Еще одной нерешенной проблемой в повседневной клинической практике является отсутствие достижения приемлемых значений постпрандиальной гликемии у пациентов с СД2 и МО, несмотря на введение достаточного количества больших доз инсулина короткого действия. Для оценки

● **Таблица 2.** Эпизоды гипогликемических состояний в группах лечения за период наблюдения (Me [25; 75]; (min; max))

● **Table 2.** Episodes of hypoglycemia in treatment groups during the observation period (Me [25; 75]; (min; max))

Количество гипогликемий за месяц	Группа 1 ББИТ + М (n = 40)	Группа 2 ПИ + М (n = 40)	Группа 3 БИ + Э + М (n = 30)	Группа 4 ПИ + Э + М (n = 30)	Различия
гипогликемии исходно	2,0 [1; 4] (0; 6)	3,0 [0; 3] (0; 6)	3,0 [2; 4] (0; 4)	3 [1; 4] (0; 4)	$p = 0,279$
гипогликемии через 12 нед.	4 [1; 4] (0; 14)	4 [1; 4] (0; 12)	1,0 [0; 3] (0; 5)	1 [0; 3] (0; 5)	$p = 0,001$ $p_1-p_2 = 0,892$ $p_1-p_3 = 0,008$ $p_1-p_4 = 0,001$ $p_2-p_3 = 0,037$ $p_2-p_4 = 0,008$ $p_3-p_4 = 0,231$
гипогликемии через 24 нед.	4 [1; 4] (0; 8)	4 [2; 4] (0; 12)	1,0 [1; 2] (0; 4)	1,0 [0; 3] (0; 4)	$p = 0,001$ $p_1-p_2 = 0,102$ $p_1-p_3 = 0,005$ $p_1-p_4 = 0,046$ $p_2-p_3 = 0,001$ $p_2-p_4 = 0,032$ $p_3-p_4 = 0,161$

влияния способов введения относительно больших доз прандиального инсулина (>16–20 ЕД) на гликемический контроль у лиц с МО после 12-й нед. исследования пациенты группы множественных прандиальных инъекций были разделены на две подгруппы. Пациенты подгруппы А продолжали введение необходимых доз прандиального инсулина в одну инъекцию, пациенты подгруппы В выполняли введение необходимой дозы прандиального инсулина, предварительно разделив ее на две инъекции. Через 12 нед. наблюдения в подгруппе В уровень постпрандиальной гликемии был ниже по сравнению с подгруппой А. Различий в подгруппах по уровню HbA1c, глюкозы плазмы натощак и глюкозы плазмы в течение дня выявлено не было (табл. 3). Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об улучшении постпрандиального гликемического контроля в группе пациентов с СД2 и МО при введении условно доз прандиального инсулина в две инъекции, что, вероятнее всего, обусловлено ускорением абсорбции инсулина в подкожном жировом депо и способствует улучшению его профиля действия по сравнению с введением больших доз прандиального инсулина в одной инъекции.

Динамика антропометрических показателей в группах лечения

При динамической оценке антропометрических показателей через 24 нед. наблюдения различия в массе тела и ИМТ между группами пациентов, получающих разные режимы инсулинотерапии, оказались статистически значимыми ($N = 9,003$, $p = 0,029$ и $N = 21,435$, $p = 0,000$). Так, в группах ББИТ + М и ПИ + М наблюдалась максимальная прибавка массы тела, ИМТ; в то время как в третьей и четвертой группах отмечалось статистически значимое снижение массы тела, ИМТ к окончанию периода наблюдения. Динамика антропометрических показателей

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика показателей гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и морбидным ожирением при использовании разных методик инъекции прандиального инсулина

● **Table 3.** Comparative characteristics of glycemic control parameters in patients with diabetes mellitus type 2 and morbid obesity using different methods of prandial insulin injection

Показатели	Одна инъекция инсулина (n = 20)	Две инъекции инсулина (n = 20)	Сравнение (критерий Манна – Уитни), p
HbA1c _{иск.}	7,6 [7,2; 8,1]	8 [7,6; 8,3]	0,088
HbA1c _{12 нед.}	8 [7,5; 8,5]	7,9 [7,4; 8,1]	0,258
HbA1c _{12 нед. – иск.}	+0,5 [+0,2; +0,6]	-0,2 [-0,05; -0,5]	0,001
ГПН _{иск.}	8,4 [7,9; 8,9]	8,9 [8,4; 10,2]	0,061
ГПН _{12 нед.}	8,6 [8,1; 10,1]	8,4 [8,1; 8,9]	0,421
ГПД _{иск.}	6,1 [5,9; 6,9]	6,7 [6,2; 7,3]	0,236
ГПД _{12 нед.}	6,8 [6,2; 7,9]	6,3 [6; 7,3]	0,196
ППГ _{иск.}	12 [10,5; 13]	13 [11,5; 13]	0,093
ППГ _{12 нед.}	11 [10; 12]	10 [9; 10]	0,006
ППГ _{12 нед. – иск.}	-1 [-2; 0,5]	-3 [-4; -2]	0,001

● **Таблица 4.** Сравнительная характеристика антропометрических показателей между группами лечения через 12, 24 нед.

● **Table 4.** Comparative characteristics of anthropometric data between treatment groups after 12, 24 weeks

Параметр	Группа 1 ББИТ + М (n = 40)	Группа 2 ПИ + М (n = 40)	Группа 3 БИ + Э + М (n = 30)	Группа 4 ПИ + Э + М (n = 30)	Различия
Масса тела _{12 нед.} , кг	108 [98; 119]	112 [111; 121]	107,5 [97; 115]	115 [102; 124]	p = 0,306
Масса тела _{24 нед.} , кг	110,5 [100; 122]	115 [104; 124]	102 [94; 110]	109,5 [94; 119]	p = 0,029 p ₁ -p ₂ = 0,560 p ₁ -p ₃ = 0,009 p ₁ -p ₄ = 0,005 p ₂ -p ₃ = 0,008 p ₂ -p ₄ = 0,045 p ₃ -p ₄ = 0,235
ИМТ _{12 нед.} , кг/м ²	38 [35; 43]	39,8 [38; 44]	36 [35; 40]	37,3 [36; 39]	p = 0,002 p ₁ -p ₂ = 0,816 p ₁ -p ₃ = 0,154 p ₁ -p ₄ = 0,056 p ₂ -p ₃ = 0,011 p ₂ -p ₄ = 0,031 p ₃ -p ₄ = 0,161
ИМТ _{24 нед.} , кг/м ²	39 [36,4; 43,8]	40,5 [39; 43]	36 [34; 40]	37,2 [35; 39]	p = 0,000 p ₁ -p ₂ = 0,672 p ₁ -p ₃ = 0,028 p ₁ -p ₄ = 0,040 p ₂ -p ₃ = 0,022 p ₂ -p ₄ = 0,030 p ₃ -p ₄ = 0,312

между группами лечения за период наблюдения представлена в табл. 4. Медиана снижения массы тела оказалась максимальной в группах пациентов, получающих эмпаглифлозин, по сравнению с группами ББИТ + М и ПИ + М: через 12 нед. наблюдения в группе БИ + Э + М

-3 кг (2; 5) и -3 кг (-5; -2) в группе ПИ + Э + М против +1 кг (0; 2) в группе ББИТ + М и группы +2 кг (0; 3) ПИ + М (N = 69,753, p = 0,001; группа 1/группа 2, p = 0,061; группа 1/группа 3, p < 0,001; группа 1/группа 4, p < 0,001, группа 2/группа 3, p < 0,001, группа 2/группа 4, p < 0,001, группа 3/группа 4, p = 0,111); через 24 нед. лечения -5 кг (-5,5; -2) в группе БИ + Э + М и -4 кг (-6; -2) для группы ПИ + М + Э по сравнению с группой ББИТ + М + 2 кг (1; 4) и ПИ + М + 3 кг (0,8; 5) (N = 74,430, p = 0,001; группа 1/группа 2, p = 0,154; группа 1/группа 3, p < 0,001; группа 1/группа 4, p < 0,001, группа 2/группа 3, p < 0,001, группа 2/группа 4, p < 0,001, группа 3/группа 4, p = 0,241).

Динамика метаболических показателей в группах лечения

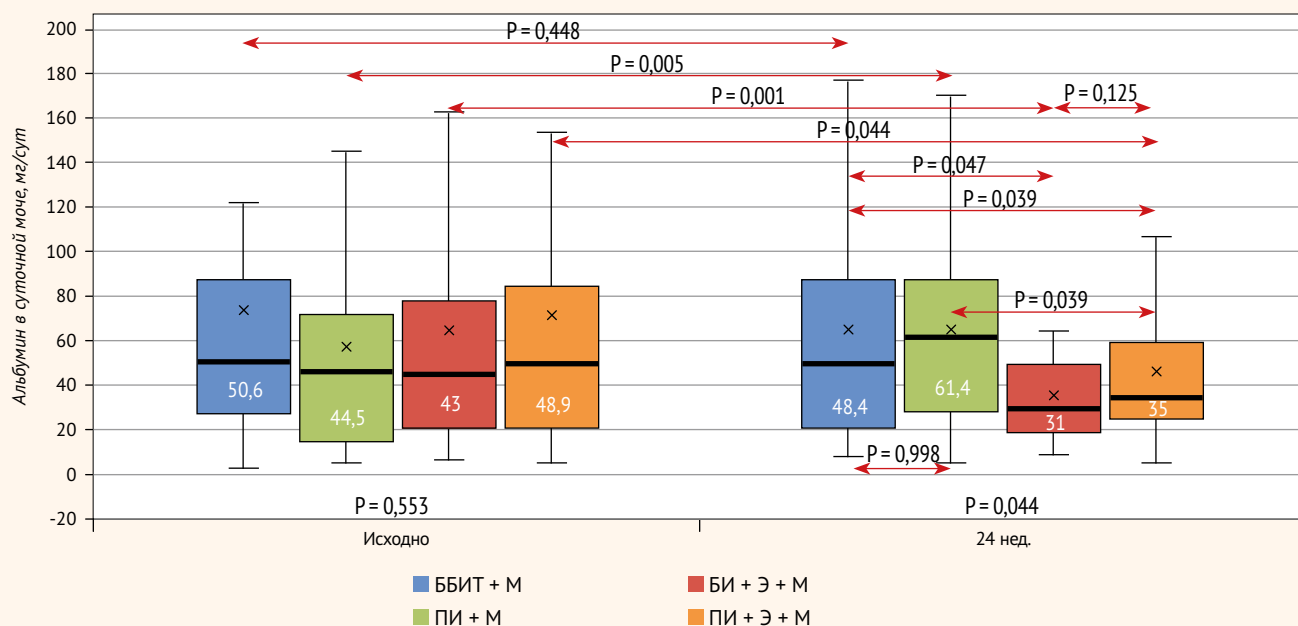
При оценке функционального состояния почек у пациентов с СД2 и МО, получающих различные режимы инсулинотерапии, через 24 нед. исследования выявлены статистически значимые различия в динамике суточной экскреции альбумина с мочой (N = 8,122, p = 0,044). Так, в группах ББИТ + М и ПИ + М по окончании исследования уровень суточной альбуминурии оказался статистически значимо более высоким: 48,4 мг/сут (21; 88) и 61,2 (30; 88) соответственно по сравнению с группами пациентов, получающих эмпаглифлозин: БИ + Э + М 31 мг/сут (18; 50) и ПИ + Э + М 35 мг/сут (24; 60) (группа 1/группа 2, p = 0,998; группа 1/группа 3, p = 0,047; группа 1/группа 4, p = 0,039, группа 2/группа 3, p = 0,045, группа 2/группа 4, p = 0,041, группа 3/группа 4, p = 0,451) (рис. 8). Динамика суточной экскреции альбумина с мочой за 24 нед. исследования оказалась следующей: в группе БИ + Э + М и ПИ + Э + М отмечалось снижение этого показателя за период исследования на -12,5 мг/сут (-39,3; -0,75) и на -10,6 мг/сут (-24,8; -3,7) соответственно, в то время как в группе ББИТ + М и ПИ + М зарегистрировано увеличение этого показателя на +3,4 мг/сут (-14,8; +3,4) и +7,9 мг/сут (-3,4; 28,5) соответственно (N = 31,156, p < 0,001; группа 1/группа 2, p = 0,058; группа 1/группа 3, p = 0,040; группа 1/группа 4, p = 0,015, группа 2/группа 3, p < 0,001, группа 2/группа 4, p < 0,001, группа 3/группа 4, p = 0,365).

Различий в уровне креатинина крови и СКФ между группами за период наблюдения не выявлено (табл. 5).

Анализ причин прекращения участия в клиническом исследовании/нежелательные явления

За первые 12 нед. клинического исследования участие в нем прекратило 34 пациента. Из них 10 пациентов отказались от участия в связи с трудностями по выполнению самоконтроля и невозможностью приезжать на динамический контроль; 10 пациентам (7 в группе ПИ + М и 3 в группе ПИ + Э + М) с учетом сохраняющейся гипергликемии натошак возобновлена терапия базальным инсулином; у 10 пациентов отмечался выраженный генитальный зуд на фоне терапии эмпаглифлозином, и пациенты самостоятельно прекратили прием препарата; у 2 пациентов развилась инфекция мочевыводящих путей с развитием пиелонефрита; 1 пациент (группа БИ + Э + М) перенес ОНМК на 3-й нед. исследования; у 1 пациента в группе ПИ + Э + М развился эуликемический метаболический ацидоз.

● **Рисунок 8.** Динамика суточной альбуминурии в группах лечения исходно и через 24 нед.
 ● **Figure 8.** Dynamics of albumin in daily urine in treatment groups at baseline and after 24 weeks



Ограничения исследования

К ограничениям нашего исследования можно отнести небольшой размер выборки, непродолжительный период наблюдения за пациентами в рамках исследования, а также тот факт, что в исследование включались пациенты с МО только европеоидной расы.

Кроме того, в работе отсутствует в качестве группы сравнения вариант комбинированной инсулинотерапии, включающий базальный инсулин и препарат класса агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, который у пациентов с СД2 и МО способен модифицировать звенья порочного круга сахароснижающей терапии, оказывая максимальное влияние на пищевое поведение, способствуя достижению удовлетворительных показателей гликемического контроля и обеспечивая сердечно-сосудистую безопасность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лица с СД2 и МО в реальной клинической практике относятся к особой группе пациентов, трудно поддающейся компенсации углеводного обмена. Проблема в достижении компенсации углеводного обмена у этой категории пациентов определяется наличием выраженной инсулинорезистентности, нарушениями пищевого поведения, сформировавшимися в течение длительного времени пищевыми привычками (частые неконтролируемые приемы пищи, потребление высококалорийной пищи, отсутствие режима питания). Нарушения пищевого поведения способствуют увеличению времени пребывания пациентов в постпрандиальном состоянии и, как следствие, развитию хронической гипергликемии, что, в свою очередь, способствует интенсификации лечения, приводя к значительному увеличению суточных доз инсулина. Интенсификация инсулинотерапии, как правило,

ассоциирована с увеличением частоты развития гипогликемических состояний и способствует увеличению количества приемов пищи, содержащей простые углеводы. Кроме того, интенсификация лечения путем увеличения суточных доз инсулина приводит к поддержанию хронической гиперинсулинемии и стимулирует аппетит, что в условиях имеющихся нарушений пищевого поведения способствует дальнейшему набору массы тела пациентов, усугубляя уже существующую инсулинорезистентность и определяя низкую эффективность проводимой терапии. Так, выглядит порочный круг сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и МО.

Согласно результатам нашей работы в условиях врачебного контроля все исследуемые схемы инсулинотерапии (базисно-болюсная; многократные инъекции прандиального инсулина; комбинация базального/прандиального инсулина с препаратами иНГЛТ-2) в равной степени эффективны в плане достижения целевых показателей гликемического контроля. Однако добавление препаратов из группы ингибиторов НГЛТ-2 как к прандиальному, так и к базальному инсулину у пациентов с СД2 и МО приводило к снижению массы тела, суточных доз инсулина, способствуя снижению частоты гипогликемических состо-

● **Таблица 5.** Динамическая оценка функционального состояния почек в группах лечения через 24 нед.

● **Table 5.** Dynamic assessment of renal function in treatment groups after 24 weeks

Параметр	Группа 1 ББИТ + М (n = 40)	Группа 2 ПИ + М (n = 40)	Группа 3 БИ + Э + М (n = 30)	Группа 4 ПИ + Э + М (n = 30)	P
Креатинин, мг/дл	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 0,99]	0,88 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 1,0]	0,775
СКФ, мл/мин	67,5 [61; 78,3]	75 [63,3; 81]	76,5 [65,7; 92,3]	75 [66; 88,2]	0,06

ятий, тем самым модифицируя звенья порочного круга. Полученные нами результаты в ходе проведенного исследования сопоставимы с данными литературы [6–9].

По результатам исследования K. Suzuki et al. в группах пациентов с СД2 при добавлении тофоглифлозина к терапии базальным инсулином или базисно-болюсной инсулинотерапии через 24 нед. лечения наблюдалось снижение уровня HbA1c (-0,76 и -1,04% соответственно), снижение суточных доз инсулина (-12,67 ЕД в группе базального инсулина в комбинации с тофоглифлозином и -2,56 ЕД в группе базисно-болюсной терапии в сочетании с тофоглифлозином), а также снижение массы тела -3,4 и -2,9 кг в группах соответственно [6]. J. Wilding et al. оценивали назначение дапаглифлозина в суточной дозе 5–10 мг по сравнению с плацебо у пациентов с СД2 при добавлении к проводимой инсулинотерапии/таблетированным сахароснижающим препаратам. Авторы указывают, что через 104 нед. наблюдения в группах пациентов, получающих терапию дапаглифлозином, наблюдалось снижение уровня HbA1c на -0,6 и -0,8% (для дапаглифлозина в дозировке 5 и 10 мг соответственно) по сравнению с группой плацебо (-0,4%); снижение массы тела на 0,9 кг для группы дапаглифлозина 5 мг и 1,4 кг для группы дапаглифлозина 10 мг/сут по сравнению с группой плацебо +1,8 кг; суточные дозы инсулина в группах пациентов с дапаглифлозином оставались стабильными, в том время как в группе плацебо к окончанию исследования отмечалось увеличение суточных доз инсулина на 18,3 ЕД [7]. По результатам работы J. Rosenstock et al. при добавлении эмпаглифлозина в дозе 10 и 25 мг к базальному инсулину у пациентов с СД2 также наблюдалось снижение уровня HbA1c, массы тела, суточных доз инсулина к окончанию исследования по сравнению с группой плацебо [8].

Данные метаанализа РКИ, проведенного Y. Tang et al., демонстрируют, что при добавлении препаратов группы ИНГЛТ-2 к проводимой инсулинотерапии у пациентов с СД2 отмечается снижение уровня HbA1c (-0,56%; ДИ 95%: -0,67%; -0,44%), глюкозы плазмы натощак (-0,95 ммоль/л; ДИ 95%: -1,21; -0,70 ммоль/л), массы тела (-2,63 кг; ДИ 95%: -3,10; -2,16 кг), суточных доз инсулина (-8,79 ЕД/сут; ДИ 95%: -13,6; -4,22 ЕД/сут) по сравнению с плацебо [10]. Результаты другого метаанализа РКИ, оценивающих эффективность и безопасность добавления препаратов группы ИНГЛТ-2 к инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом, также свидетельствуют о снижении уровней HbA1c, глюкозы плазмы натощак, массы тела, суточной дозы инсулина без увеличения риска развития гипогликемий [11].

Лучшее достижение показателей гликемического контроля, в т. ч. без увеличения частоты гипогликемий, снижение веса и суточных доз инсулина у пациентов с СД2, находящихся на инсулинотерапии, в комбинации с ингибиторами НГЛТ-2 можно объяснить исходя из патогенетического механизма действия данного класса препаратов. Препараты класса ингибиторов НГЛТ-2 снижают почечный порог реабсорбции глюкозы, тем самым увеличивая экскрецию глюкозы с мочой и способствуя снижению

глюкозы плазмы крови. Следовательно, у пациентов с уровнем глюкозы плазмы крови, превышающим почечный порог реабсорбции глюкозы, назначение препаратов ИНГЛТ-2 будет обладать большим влиянием на гликемический контроль [12, 13]. В литературе обсуждаются два основных патогенетических механизма снижения массы тела на фоне терапии препаратами класса ИНГЛТ-2: развитие глюкозурии с ежедневной потерей глюкозы до 50–85 г (250–300 ккал/сут), что способствует формированию энергодифицита [14, 15]. Согласно мнению ряда авторов, данная терапия способствует увеличению высвобождения глюкагона с сопутствующей стимуляцией липолиза и окисления липидов, наблюдаемому уже к 4-й нед. лечения [16, 17]. Согласно результатам ряда клинических исследований к факторам, способствующим большему снижению массы тела у лиц с СД2 при приеме препаратов ИНГЛТ-2, относятся более высокое исходное значение ИМТ [18, 19], более высокий исходный уровень HbA1c [20], большая продолжительность заболевания [21], также обсуждается возможное отсутствие влияния на массу тела при сниженном исходном уровне почечной фильтрации. Таким образом, более выраженную динамику массы тела по результатам нашей работы в группе пациентов, получающих эмпаглифлозин, по сравнению с ранее представленными результатами клинических исследований можно объяснить наличием у пациентов МО (ИМТ 39 кг/м²), большим стажем СД2, более выраженной степенью декомпенсации сахарного диабета.

Ввиду того, что данные препараты осуществляют свои эффекты вне зависимости от секреции или действия инсулина, в группах пациентов, получающих эмпаглифлозин, частота развития гипогликемий по результатам нашего исследования была ниже по сравнению с группой базисно-болюсной инсулинотерапии и группой множественных прандиальных инъекций, что также согласуется с литературными данными.

Дополнительным положительным эффектом на фоне терапии эмпаглифлозином в комбинации с базальным/прандиальным инсулином у пациентов с СД2 и МО по результатам проведенной работы является снижение суточной экскреции альбумина с мочой (на 27% в группе БИ + Э + М и ПИ + Э + М) за 24-недельный период наблюдения, что способствует снижению прогрессирования хронической болезни почек. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, согласуются с ранее опубликованными работами. Так, по данным других авторов, регресс альбуминурии на фоне терапии ИНГЛТ-2 может достигать 30–40% [22, 23]. Столь многообещающие нефропротективные эффекты класса ИНГЛТ-2, заключающиеся в профилактике и снижении прогрессирования почечного повреждения, подтверждаются и результатами крупномасштабных РКИ по оценке почечных исходов [24]. По результатам метаанализа 15 РКИ (n = 17 540), выполненного A. Piperidou et al., у пациентов с СД2, получающих терапию ИНГЛТ-2, подтверждено статистически значимое снижение альбуминурии (-25,39%, 95% ДИ: -34,17; -16,62) по сравнению с плацебо/сахароснижающими препаратами других классов [25]. Результаты дру-

гого метаанализа 26 РКИ ($n = 14\,929$) также подтверждают снижение альбуминурии у пациентов с СД2 на фоне лечения препаратами ингибиторов НГЛТ-2 – 26,23%, 95% ДИ: -35,9–16,56, $p < 0,001$) [26]. Основным механизмом нефропротекторного действия ингибиторов НГЛТ-2 заключается в снижении внутриклубочковой гипертензии. Прием препарата этого класса способствует стимуляции натрийуреза (на фоне ингибирования НГЛТ-2), приводя к увеличению поступления ионов натрия к *macula densa*. Увеличение концентрации ионов натрия запускает механизм тубулогломерулярной обратной связи (за счет активации аденозинзависимых путей), тем самым способствуя сужению приносящей артериолы в почечном клубочке, вследствие чего и происходит снижение внутриклубочковой гипертензии [27].

Одной из нерешенных проблем в повседневной клинической практике является отсутствие достижения приемлемых постпрандиальных показателей гликемии у пациентов с СД2 и МО, несмотря на постоянное увеличение суточных доз инсулина. Причиной этого является не только выраженная инсулинорезистентность (потребность в инсулине более 2 ЕД/кг массы тела), но и изменение профиля действия инсулина у данной категории пациентов вследствие замедления абсорбции препарата из подкожного депо. Известно, что основными факторами, которые могут влиять на абсорбцию инсулина после подкожного введения, являются: физико-химические свойства препарата; доза, концентрация и объем, введенный подкожно, место и глубина инъекции, температура в месте введения, локальное влияние на участок введения, а также подкожный кровоток жировой ткани [28]. Увеличение дозы инсулина обычно приводит к увеличению площади под фармакологической кривой и продолжительности действия аналогов инсулина пролонгированного и ультракороткого действия [29–32]. Место инъекции аналогов инсулина также может влиять на фармакокинетические и фармакодинамические эффекты препарата. Так, более глубокая подкожная инъекция инсулина может привести к более быстрой диффузии и абсорбции препарата [29, 33]. Большой объем подкожного жира может приводить к замедлению абсорбции инсулина и изменению профиля его действия [34]. Пациентам с СД2 и ожирением может потребоваться разделение суммарной дозы инсулина на две инъекции с целью ускорения действия препарата.

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям по технике инъекций инсулина при использовании как человеческого инсулина, так и аналогов инсулина в высоких дозах рекомендовано рассмотреть вопрос о распределении необходимой дозы на две инъекции, которые выполняются в разные участки подкожно-жировой клетчатки последовательно: одна за другой [35, 36]. При этом порогового значения для разделения доз нет, обсуждается выполнение данных рекомендаций по технике введения препарата в ситуации, если единовременная доза составляет 40–50 ЕД [37]. Тем не менее данные рекомендации носят статус экспертного мнения, основанного лишь на клиническом опыте.

Результаты нашей работы показали, что в группе пациентов с МО разделение дозы инсулина ультракороткого действия на две инъекции способно улучшить уровень постпрандиальной глюкозы крови и способствует более выраженной динамике снижения уровня HbA1c за 12 нед. наблюдения по сравнению с группой пациентов, выполняющих инъекцию инсулина в один участок. Наши результаты не противоречат другому клиническому исследованию [37]. Работа M. Saryusz-Wolska et al. продолжительностью 12 мес. представляла собой проспективное рандомизированное клиническое исследование. Авторы оценивали влияние на долгосрочный гликемический контроль у пациентов с СД2 разделения больших доз инсулина (≥ 60 ЕД) на две равные части и введение препарата в два симметричных участка подкожно-жировой клетчатки. В исследование был включен 31 пациент с продолжительностью заболевания 11 ± 4 года, ИМТ $34,3 \pm 5,2$ кг/м²; все включенные в исследование пациенты имели уровень HbA1c $> 8\%$. По результатам работы за весь период наблюдения отмечалось снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным значением в группе пациентов, выполняющих введение инсулина в две инъекции (исходно $10,3 \pm 1,8\%$; через 3, 6, 12 мес. $9,1 \pm 1,3\%$; $8,6 \pm 1,4\%$, $8,8 \pm 1,4\%$ соответственно, $p < 0,05$), в то время как в группе пациентов, продолжающих вводить необходимую дозу инсулина в одну инъекцию, статистически значимой динамики уровня HbA1c за период наблюдения не отмечено (исходно $10,0 \pm 1,6\%$; через 3, 6, 12 мес. – $9,7 \pm 1,5\%$; $9,9 \pm 1,8\%$; $10,4 \pm 1,7\%$ соответственно). Авторы указывают на отсутствие серьезных гипогликемических состояний в двух исследуемых группах [37].

Тем не менее с учетом малого количества работ по данной проблеме, а также небольшого объема выборки пациентов в данных исследованиях разрешение этой проблемы требует проведения дальнейших исследований по оценке эффективности данных вариантов техники инъекции инсулина в группах пациентов с ожирением.

ВЫВОДЫ

У пациентов с МО и СД2 назначение препарата группы ингибиторов НГЛТ-2 в сочетании как с базальным, так и с прандиальным инсулином имеет преимущества перед базисно-болюсной схемой и режимом множественных прандиальных инъекций, т. к. обладает сопоставимой эффективностью и меньшим риском гипогликемий, а также сопровождается снижением массы тела и нефропротективным эффектом (снижение суточной альбуминурии).

Кроме того, у пациентов с СД2 и МО, нуждающихся в введении относительно больших доз прандиального инсулина (> 16 –20 ЕД), разделение дозы препарата на две инъекции обеспечивает лучший постпрандиальный гликемический контроль.



Поступила / Received 13.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2022
Принята в печать / Accepted 15.01.2022

Список литературы / References

- Sluik D., Boeing H., Montonen J., Pischon T., Kaaks R., Teucher B. et al. Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 2011;174(1):22–34. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr048>.
- Weng W., Tian Y., Kimball E.S., Kong S.X., Bouchard J., Hobbs T.M. et al. Treatment patterns and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus according to body mass index: findings from an electronic medical records database. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000382. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000382>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.). *Сахарный диабет.* 2015;18(1):5–23. <https://doi.org/10.14341/DM201515-23>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Galstyan G.R., Mayorov A.Y. et al. Initiation and intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus: Update of Russian Association of Endocrinologists expert consensus document (2015). *Diabetes Mellitus.* 2015;18(1):5–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM201515-23>.
- Riddle M.C., Barkis G., Blonde L., Boulton J.M., DiMenio L.A., Gonder-Frederick L. et al. The Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care.* 2021;44(1):226–232. <https://doi.org/10.2337/dc21-in01>.
- 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. <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>.
- 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). *Obesity and Metabolism.* 2018;15(1):53–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>.
- Suzuki K., Mitsuima Y., Sato T., Anraku T., Hatta M. Comparison of combined tofogliflozin and glargine, tofogliflozin added to insulin, and insulin dose-increase therapy in uncontrolled type 2 diabetes. *J Clin Med Res.* 2016;8(11):805814. <https://doi.org/10.14740/jocmr2741w>.
- Wilding J.P., Woo V., Rohwedder K., Sugg J., Parikh S. Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):124–136. <https://doi.org/10.1111/dom.12187>.
- Rosenstock J., Jelaska A., Zeller C., Kim G., Broedl U.C., Woerle H.J. et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(10):936–948. <https://doi.org/10.1111/dom.12503>.
- Sertbas M., Sertbas Y., Okuroglu N., Akyildiz A.B., Sancak S., Ozdemir A. Efficacy and safety of dapagliflozin on diabetic patients receiving high-doses of insulin. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2):399–403. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.2.21>.
- Yang Y., Chen S., Pan H., Zou Y., Wang B., Wang G. et al. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(21):e6944. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006944>.
- Cho Y.K., Kim Y.J., Kang Y.M., Lee S.E., Park J.Y., Lee W.J. et al. Comparison between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and pioglitazone as additions to insulin therapy in type 2 diabetes patients: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2018;9(4):882–892. <https://doi.org/10.1111/jdi.12787>.
- Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Katsuyama H. An effective insulin therapy in combination with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *J Clin Med Res.* 2019;11(1):76–79. <https://doi.org/10.14740/jocmr3676>.
- Thomas M.C., Cherney D.Z.I. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia.* 2018;61(10):2098–2107. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0>.
- Lee P.C., Ganguly S., Goh S.Y. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obes Rev.* 2018;19(12):1630–1641. <https://doi.org/10.1111/obr.12755>.
- Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A., Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30–50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes.* 2013;62(10):3324–3328. <https://doi.org/10.2337/db13-0604>.
- Ferrannini E., Baldi S., Frascerra S., Astiarraga B., Heise T., Bizzotto R. et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2016;65(5):1190–1195. <https://doi.org/10.2337/db15-1356>.
- Kashiwagi A., Maegawa H. Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2017;8(4):416–427. <https://doi.org/10.1111/jdi.12644>.
- Sakai S., Kaku K., Seino Y., Inagaki N., Haneda M., Sasaki T. et al. Efficacy and Safety of the SGLT2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Stratified According to Baseline Body Mass Index: Pooled Analysis of Data From 52-Week Phase III Trials. *Clin Ther.* 2016;38(4):843–862.e9. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.01.017>.
- Shatskov A., Rezvani G., Mansfield T. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: outcome by body mass index. In: American Diabetic Association 76th Scientific Sessions 2016. New Orleans, Louisiana, USA, 1014 June 2016. Available at: <https://ada.scientificposters.com/apprizr.cfm?bKCSb7hrplc2bVJSbe2aUU33p2%2BQ%-2FAWOznDBQz496Yir3QEmFsQzSStu2Qk2MncZ%2FSFT0TdxQ%3D>.
- Iemitsu K., Iizuka T., Takihata M., Takai M., Nakajima S., Minami N. et al. Factors Influencing Changes in Hemoglobin A1c and Body Weight During Treatment of Type 2 Diabetes With Ipragliflozin: Interim Analysis of the ASSIGN-K Study. *J Clin Med Res.* 2016;8(5):373–378. <https://doi.org/10.14740/jocmr2492w>.
- Zhang L., Feng Y., List J., Kasichayanula S., Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(6):510–516. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01216.x>.
- Heerspink H.J., Perkins B.A., Fitchett D.H., Husain M., Cherney D.Z. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation.* 2016;134(10):752–772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>.
- Thomas M.C. Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2014;5(3):53–61. <https://doi.org/10.1177/2042018814544153>.
- Мартынов С.А., Шамхалова М.Ш. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(5):16–23. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/rol_ingibitorov_natriyglyukoznogo_kotransportera_2_v_zamedlenii_progressirovaniya_pochechnoy_nedosta.html.
- Martynov S.A., Shamkhalova M.Sh. Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Preventing of Renal Impairment Progression in Patients with Type 2 Diabetes. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(5):16–23. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/rol_ingibitorov_natriyglyukoznogo_kotransportera_2_v_zamedlenii_progressirovaniya_pochechnoy_nedosta.html.
- Piperidou A., Sarafidis P., Boutou A., Thomopoulos C., Loutradis C., Alexandrou M.E. et al. The effect of SGLT-2 inhibitors on albuminuria and proteinuria in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2019;37(7):1334–1343. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002050>.
- Luo Y., Lu K., Liu G., Wang J., Laurent I., Zhou X. The Effects of Novel Antidiabetic Drugs on Albuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2018;38(12):1089–1108. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0707-4>.
- Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглитозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. *Сахарный диабет.* 2016;19(6):494–510. <https://doi.org/10.14341/DM8216>.
- Salukhov V.V., Demidova T.Yu. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(6):494–510. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8216>.
- Gagnon-Auger M., du Souich P., Baillargeon J.P., Martin E., Brassard P., Ménard J. et al. Dose-dependent delay of the hypoglycemic effect of short-acting insulin analogs in obese subjects with type 2 diabetes: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2502–2507. <https://doi.org/10.2337/dc10-1126>.
- Morello C.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin analogs in special populations with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med.* 2011;4:827–835. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S26889>.
- Plank J., Bodenlenz M., Sinner F., Magnes C., Görzer E., Regittinig W. et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1107–1112. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1107>.
- Becker R.H., Frick A.D. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(1):7–20. <https://doi.org/10.2165/00003088-200847010-00002>.

32. Lindholm A., Jacobsen L.V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(9):641–659. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140090-00002>.
33. Gin H., Hanaire-Broutin H. Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes Metab.* 2005;31(1):7–13. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(07\)70160-x](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70160-x).
34. Barnett A.H. How well do rapid-acting insulins work in obese individuals? *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(4):388–395. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00525.x>.
35. Frid A.H., Kreugel G., Grassi G., Halimi S., Hicks D., Hirsch L.J. et al. New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1231–1255. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.06.010>.
36. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Котешкова О.М., Мисникова И.В., Черникова Н.А. *Техника инъекции и инфузии при лечении сахарного диабета*. М.; 2018. 61 с. Режим доступа: <https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/mr102.pdf>.
37. Mayorov A.Yu., Melnikova O.G., Koteschkova O.M., Misnikova I.V., Chernikova N.A. *Injection and infusion techniques in the treatment of diabetes mellitus*. Moscow; 2018. 61 p. (In Russ.) Available at: <https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/mr102.pdf>.
38. Saryusz-Wolska M., Szymańska-Garbacz E., Pawłowski M., Loba J., Czupryniak L. Splitting high dose of insulin and injecting it in two sites improves blood glucose control. *Diabetologia.* 2011;54(1 Suppl):52. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2276-4>.

Информация об авторах:

Малолеткина Екатерина Станиславовна, аспирант кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; врач-эндокринолог эндокринологического терапевтического отделения №2 Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 19991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9881-5459>; MaloletkinaE@mail.ru

Гурова Олеся Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2576-4421>; gurova79@inbox.ru

Глинкина Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>; irina_glinkina@rambler.ru

Амосова Мария Вадимовна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1848-8721>; mariaamosova@mail.ru

Шыман Жанмедет Жанкелдиулы, аспирант кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5407-0838>; zhanmedet@gmail.com

Хайкина Ирина Анатольевна, ассистент кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3508-7559>; iakhaykina@gmail.com

Калашникова Марина Федоровна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7924-8687>; marina_kalash@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии №1, Институт клинической медицины №1 имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; walfad@mail.ru

Information about authors:

Ekaterina S. Maloletkina, Postgraduate Student, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; Endocrinologist of the Endocrinological Therapeutic Department No. 2, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9881-5459>; MaloletkinaE@mail.ru

Olesya Y. Gurova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2576-4421>; gurova79@inbox.ru

Irina V. Glinkina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>; irina_glinkina@rambler.ru

Maria V. Amosova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1848-8721>; mariaamosova@mail.ru

Zhanmedet Zh. Shyman, Postgraduate Student, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5407-0838>; zhanmedet@gmail.com

Irina A. Khaykina, Assistant of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3508-7559>; iakhaykina@gmail.com

Marina F. Kalashnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7924-8687>; marina_kalash@mail.ru

Valentin V. Fadeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; walfad@mail.ru

Изучение эквивалентности и сопоставимой иммуногенности биосимиляра инсулина аспарт в сравнении с зарегистрированным аналогом

Т.Л. Каронова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>, karonova@mail.ru

А.Ю. Майоров², <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Рост распространенности сахарного диабета в последние годы значительно ускорился. Ситуацию заметно усложнила пандемия COVID-19. С одной стороны, сахарный диабет является фактором риска тяжелого течения инфекции, а с другой – COVID-19 повышает риск развития сахарного диабета. Сохраняются и другие негативные факторы, снижающие результативность принимаемых мер по борьбе с этим заболеванием: недостаточная осведомленность населения о сахарном диабете, его последствиях и превентивных мерах, что способствует низкой настороженности в отношении заболевания и пренебрежению активной профилактикой сахарного диабета с целью устранения корректируемых факторов риска. В свою очередь, это приводит к увеличению числа лиц с инсулинорезистентностью и предиабетом. Другой немаловажный аспект – отсутствие эффективного постоянного контроля гликемии у многих пациентов с сахарным диабетом, что повышает риск развития осложнений и инвалидизации в последующем. Доступность лекарственных препаратов для лечения, в особенности инсулина, также является проблемой, решению которой может способствовать разработка и вывод на фармацевтический рынок биосимиляров оригинальных лекарственных препаратов инсулина. Важное условие для возможности перевода пациентов на более доступные биоаналоги инсулина – доказанная в соответствии с актуальными рекомендациями Евразийского экономического союза (ЕЭАС) сопоставимость с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических исследований. Они включают в себя использование гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода для оценки фармакокинетики и фармакодинамики, а также исследования по оценке иммуногенности.

Ключевые слова: сахарный диабет, распространенность, гликированный гемоглобин, гликемия, инсулин аспарт, биосимилар, гиперинсулинемический эугликемический клэмп-метод

Для цитирования: Каронова Т.Л., Майоров А.Ю. Изучение эквивалентности и сопоставимой иммуногенности биосимиляра инсулина аспарт в сравнении с зарегистрированным аналогом. *Медицинский совет.* 2022;16(10):75–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Study of equivalence and comparable immunogenicity of biosimilar insulin aspart in comparison with the registered analogue

Tatiana L. Karonova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>, karonova@mail.ru

Alexander Y. Mayorov², <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

The increase in the prevalence of diabetes mellitus has accelerated significantly in recent years. The situation has been greatly complicated by the COVID-19 pandemic. On the one hand, diabetes mellitus is a risk factor for a severe course of infection, and on the other hand, COVID-19 increases the risk of developing diabetes mellitus. There remain other negative factors that reduce the effectiveness of measures taken to combat the disease: lack of public awareness about diabetes, its effects and preventive measures, which contributes to low vigilance against the disease and neglect of active prevention of diabetes in order to eliminate correctable risk factors. In turn, this leads to an increase in the number of people with insulin resistance and prediabetes. Another important aspect is the lack of effective continuous glycemic control in many patients with diabetes, which increases the risk of complications and disability later in life. The availability of drugs for treatment, especially insulin, is also a problem that can be solved by developing and introducing biosimilars of original insulin drugs on the pharmaceutical market. An important condition for the possibility of transferring patients to more affordable insulin biosimilars is comparability with the reference insulin at all stages of preclinical and clinical trials, proven in accordance with current ESE recommendations. These include the use of the hyperinsulinemic euglycemic clamp method to evaluate pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as immunogenicity studies.

Keywords: diabetes mellitus, prevalence, glycated hemoglobin, glycemia, insulin aspart, biosimilar, hyperinsulinemic euglycemic clamp-method

For citation: Karonova T.L., Mayorov A.Y. Study of equivalence and comparable immunogenicity of biosimilar insulin aspart in comparison with the registered analogue. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(10):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является не только одним из широко распространенных хронических неинфекционных заболеваний, но и актуальной социально-экономической проблемой. Это обусловлено несколькими факторами: хроническое течение заболевания, приводящее к поражению органов-мишеней, ранняя инвалидизация и высокая смертность от сердечно-сосудистых осложнений, а также устойчивая многолетняя тенденция к увеличению количества новых случаев болезни, особенно среди лиц трудоспособного возраста¹ [1]. В данных условиях критическое значение приобретают своевременная диагностика и доступность для пациентов рекомендованных к назначению препаратов.

РОСТ БРЕМЕНИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

По оценкам Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) в 2000 г. в мире насчитывалось около 151 млн взрослых с СД. Всего за пару десятилетий, к 2021 г., их число возросло более чем в 3,5 раза и достигло отметки в 537 млн. Кроме того, 1,1 млн детей и подростков в возрасте до 20 лет живут с СД 1 типа (СД1). Не может не настораживать и ухудшение прогноза в отношении роста новых случаев заболевания. Так, если в 2010 г. глобальный прогноз по уровню заболеваемости СД на 2025 г. составлял 438 млн случаев, то в 2021 г. ожидаемое к 2045 г. значение составляет уже 783 млн случаев² (рис. 1) [2–20].

Существенный негативный вклад в увеличение количества новых случаев СД и роста бремени заболевания вносит и пандемия COVID-19. Как известно, СД – один из факторов риска развития неблагоприятных исходов вследствие более тяжелого течения инфекции на фоне хронической гипергликемии и других отягощающих факторов, характерных для данной категории пациентов (пожилой возраст, избыточная масса тела, высокий индекс коморбидности). В недавно проведенном масштабном когортном исследовании Y. Xie et al. (181 280 пациентов с подтвержденным COVID-19 и 2 группы сравнения без коронавирусной инфекции – 4 118 441 и 4 286 911 человек соответственно) было установлено, что COVID-19 повышает риск развития СД, поэтому заболевание можно рассматривать

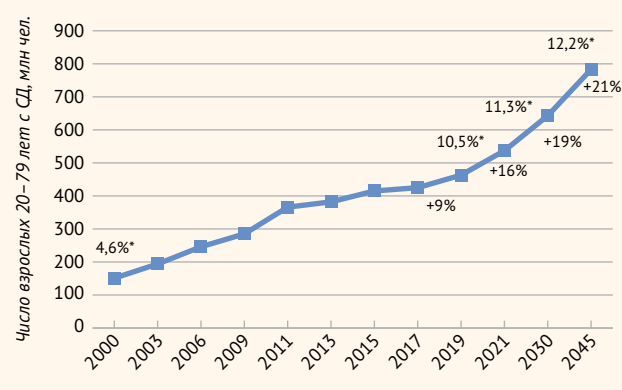
как один из потенциальных компонентов постковидного синдрома [21]. Представляется целесообразным учитывать полученные данные при ведении как пациентов с COVID-19, так и больных в постковидном периоде, уделяя повышенное внимание выявлению и лечению СД.

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, многие годы отмечается значимый рост распространенности СД: с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза. По данным регистра СД на 01.01.2021 г. в РФ на диспансерном учете состоят 4 799 552 (3,23% населения) пациентов с СД, из них СД1 болеет 5,5% (265,4 тыс.), СД2 – 92,5% (4,43 млн), другими типами СД – 2,0% (99,3 тыс.). В группу «другие типы СД» входят пациенты с нарушением толерантности к глюкозе (67,3 тыс.), нарушением гликемии натощак (12,1 тыс.), гестационным СД (9,4 тыс.) и другими специфическими типами СД (10,4 тыс.). Распространенность СД1 в 2020 г. в среднем в РФ составила 180,9/100 тыс. населения, СД2 – 3022,1/100 тыс. населения. В период с 2016 по 2020 гг. отчетливо видно увеличение частоты встречаемости СД, а общий рост обусловлен преимущественно СД2 (рис. 2) [22].

Следует принимать во внимание, что эти данные могут не полностью отражать реальную распространенность СД, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования по выявлению распространенности СД2, проведенного на территории РФ с сентября 2013 г. по февраль 2015 г. (NATION), демонстрируют, что истинная распространенность СД2 в 2 раза превышает зарегистрированную и составляет 5,4% [23–25]. Согласно данным проведенного исследования СД2 чаще выявлялся у лиц старше 45 лет с факторами риска

● **Рисунок 1.** Оценки и прогнозы числа взрослых с СД в мире на основе данных IDF 2000–2021 гг.

● **Figure 1.** Estimates and projections of the number of adults with diabetes in the world based on IDF 2000–2021 data



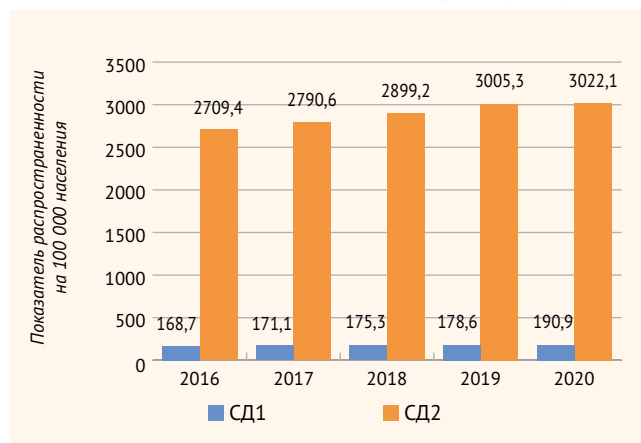
* Число взрослых 20–79 лет с СД в % от популяции.

¹ Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. American Diabetes Association; 2022. Available at: https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1; Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation; 2012. 123 p. Available at: <https://www.iapb.org/wp-content/uploads/Global-Guideline-for-Type-2-Diabetes-IDF-2012.pdf>.

² Руководство по борьбе с диабетом на основе Диабетического атласа Международной Диабетической Федерации (IDF) 9-го издания, 2019 г. International Diabetes Federation. 28 с. Режим доступа: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20191217_165723_2019_IDF_Advocacy_Guide_RU.pdf.

● **Рисунок 2.** Динамика распространенности СД на 100 тыс. населения РФ (2016–2020 гг.) на основе данных Федерального регистра пациентов с СД (2021 г.)

● **Figure 2.** Dynamics of DM prevalence per 100,000 population in the Russian Federation (2016–2020) based on data from the Federal Diabetes Patient Register (2021)



(ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и др.). Примечательно, что более чем в половине случаев (54%) СД2 не был диагностирован ранее. Кроме того, распространенность предиабета составила 19,3%. Таким образом, истинная численность пациентов с СД в РФ может составлять не менее 10 млн человек (около 7% населения). Нельзя не отметить, что это представляет серьезную угрозу в долгосрочной перспективе, ведь многие пациенты все еще остаются без верифицированного диагноза и не получают необходимого лечения, в результате чего имеют повышенный риск развития сосудистых осложнений [23–25].

Очевидно, что СД и его осложнения влекут за собой существенные финансовые затраты для людей с СД и их семей, а также повышают нагрузку на систему здравоохранения и экономику за счет прямых медицинских расходов и косвенных потерь из-за утраты работоспособности многими пациентами. Учитывая существующие тенденции, снижение медико-социального ущерба, обусловленного ростом распространенности СД, можно по праву считать одним из приоритетных направлений развития системы здравоохранения. Необходимы дополнительные усилия по раннему выявлению заболевания, более активная просветительская работа, оптимизация терапии и повышение ее доступности с целью достижения надежного контроля СД.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Один из важнейших критериев оценки контроля СД – поддержание целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Для большинства взрослых пациентов с СД адекватный целевой уровень HbA_{1c} – менее 7,0% [25]. Продолжающаяся пандемия COVID-19 увеличила прогностическую значимость этого показателя [26]. В исследовании G.U. Ustun et al. приняли участие пациенты с СД и COVID-19 ($n = 46$), с СД и высоким уровнем HbA_{1c} , но без COVID-19 ($n = 30$) и без СД, но с COVID-19 ($n = 66$). Было показано, что наличие СД и высокий уровень HbA_{1c} ассоциированы с повышенным риском смерти и более тяже-

лым воспалительным процессом. Так, у пациентов с СД были зарегистрированы более высокие уровни маркеров воспаления: СОЭ, прокальцитонина, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы (табл. 1) [26].

Таким образом, достижение и поддержание целевых значений HbA_{1c} является несомненным предиктором улучшения течения любых инфекционных заболеваний, в т. ч. и COVID-19.

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Пациентам с СД1 преимущественно требуется базис-болюсная инсулиноterapia в режиме многократных инъекций или непрерывной подкожной инфузии с разделением инсулина на базальный, прандиальный и коррекционный. Корректировать дозу инсулина следует до достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля каждый день, учитывая данные самоконтроля гликемии и количество углеводов в рационе. При планировании обеспечения пациента инсулином следует использовать условную среднесуточную дозу инсулина, включающую в себя не только базальный и прандиальный инсулины, но и инсулин для коррекции гипергликемии и проверки проходимости инсулиновой иглы. Пациентов с СД2 необходимо информировать о том, что им может быть назначена инсулиноterapia при определенных условиях (развитие острых осложнений, отсутствие достижения целевых показателей гликемического контроля гликемии, выраженные клинические проявления метаболической декомпенсации и др.). Пациентам с СД2, нуждающимся в интенсификации сахароснижающего лечения, рекомендуется учитывать преимущества арГПП-1 над препаратами инсулина для снижения риска гипогликемии, предотвращения увеличения массы тела или для получения допол-

● **Таблица 1.** Сравнение % госпитализированных больных с COVID-19 в ОИТ и их смертности, лабораторные данные пациентов трех групп (адаптировано) [26]

● **Table 1.** Comparison of % of hospitalized patients with COVID-19 in the ICU and their mortality, laboratory data of patients in three groups (adapted) [26]

Показатели	Норма	СД(+), ↑ HbA_{1c} /COVID-19(-) ($n = 30$)	СД(+)/COVID-19(+) ($n = 46$)	СД(-)/COVID-19(+) ($n = 66$)
HbA_{1c} (%)	≤6,0	9,50 ± 2,64	11,68 ± 2,91	5,58 ± 0,43
ОИТ* (%)	–	–	32,61	28,79
Смертность (%)	–	–	39,96	7,58
Маркеры воспаления				
СОЭ (мм/ч)	2–20	30,50 ± 18,42	46,07 ± 23,52	39,59 ± 23,81
РСТ (нг/мл)	<0,05	0,30 ± 0,01	0,66 ± 0,88	0,34 ± 0,82
СРБ (мг/л)	<5	53,54 ± 60,77	111,73 ± 101,52	92,87 ± 78,28
ЛДГ (ед/л)	130–230	272,80 ± 105,37	381,50 ± 235,88	277,89 ± 105,12

ОИТ – отделение интенсивной терапии; РСТ – прокальцитонин; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа

* Количество пациентов группы, наблюдавшихся в ОИТ (%).

нительных преимуществ. Интенсификация инсулинотерапии при СД2 проводится при отсутствии достижения целевых показателей гликемического контроля в течение 3–6 мес. (на используемом режиме), при повышении риска развития гипогликемии в процессе титрования дозы, при использовании только базального инсулина (из-за большой однократной дозы), если режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии [25].

ПРОБЛЕМА ДОСТУПНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

В нынешней ситуации вызывает обеспокоенность тот факт, что около 50% пациентов с СД2 не получают необходимого им инсулина, что подвергает их риску инвалидирующих и необратимых осложнений, многие из которых можно избежать³. Поэтому одна из приоритетных задач современной медицины – расширение доступа к средствам диагностики СД и лекарственным препаратам (ЛП), в особенности к инсулину. Важным шагом в этой связи стало учреждение в 2019 г. пилотной программы ВОЗ по преквалификации инсулина, направленной на повышение его доступности за счет увеличения оборота продукции гарантированного качества на фармацевтическом рынке, расширения возможностей по выбору поставщиков и снижения цен для пациентов.

В связи с тем, что срок патентной защиты многих аналогов инсулина истек или близится к окончанию, открываются возможности для создания их версий или биоаналогов (биоподобный ЛП, биосимиляр). Биоаналог – биологический ЛП, который является идентичным по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим ЛП в такой же лекарственной форме и имеет идентичный способ введения.

В настоящее время российское законодательство полностью синхронизировано с европейскими стандартами в отношении подходов к доказательству идентичности биоподобных препаратов инсулина. Препараты инсулина и аналогов инсулина – биологические ЛП, в связи с чем для определения их взаимозаменяемости с оригинальными препаратами должны быть проведены сравнительное изучение физико-химических и биологических свойств, оценка биосимилярности с оригинальным препаратом, которые включают в себя использование гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода (ГЭК) для оценки фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), а также исследования по оценке иммуногенности, эффективности и безопасности⁴ [27, 28]. Биосимиляр инсулина

может считаться биоэквивалентным, если доказана сопоставимость с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических исследований [27].

Общепризнанным считается, что ГЭК – наилучший из доступных методов определения действия инсулина, «золотой стандарт» изучения фармакодинамических свойств антидиабетических препаратов⁵ [27, 29, 30]. В ходе ГЭК увеличивают плазменную концентрацию инсулина (за счет его подкожного введения), а содержание глюкозы в крови поддерживают (clamp – англ., «зажимать в тиски») в заранее определенном диапазоне с помощью регулирования введения глюкозы. ГЭК проводят вручную или с помощью автоматизированной процедуры, причем оба метода дают схожие и воспроизводимые результаты. ГЭК с целью регистрации лекарственных препаратов впервые в РФ провела компания ГЕРОФАРМ⁶. Исследования были организованы под руководством высококвалифицированных исследователей в 2 центрах: Национальном медицинском исследовательском центре имени В.А. Алмазова и Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии.

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОАНАЛОГА ИНСУЛИНА УЛЬТРАКОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

На российском фармацевтическом рынке зарегистрирован биоаналог инсулина аспарт (РинФаст®) – аналог инсулина ультракороткого действия. Согласно инструкции по медицинскому применению РинФаст® показан к применению при СД у взрослых, подростков и детей старше 1 года, как и оригинальный препарат. Важно отметить, что РинФаст® успешно прошел клинические испытания в полном соответствии с рекомендациями ЕАЭС.

Результаты анализов биоаналога инсулина аспарт GP40071 РинФаст® (GP-Asp, ГЕРОФАРМ) показали его физическую, химическую и функциональную (ФД *in vitro*) идентичность с препаратом сравнения – оригинальным ЛП НовоРапид® Пенфилл® (Novo-Asp, Novo Nordisk).

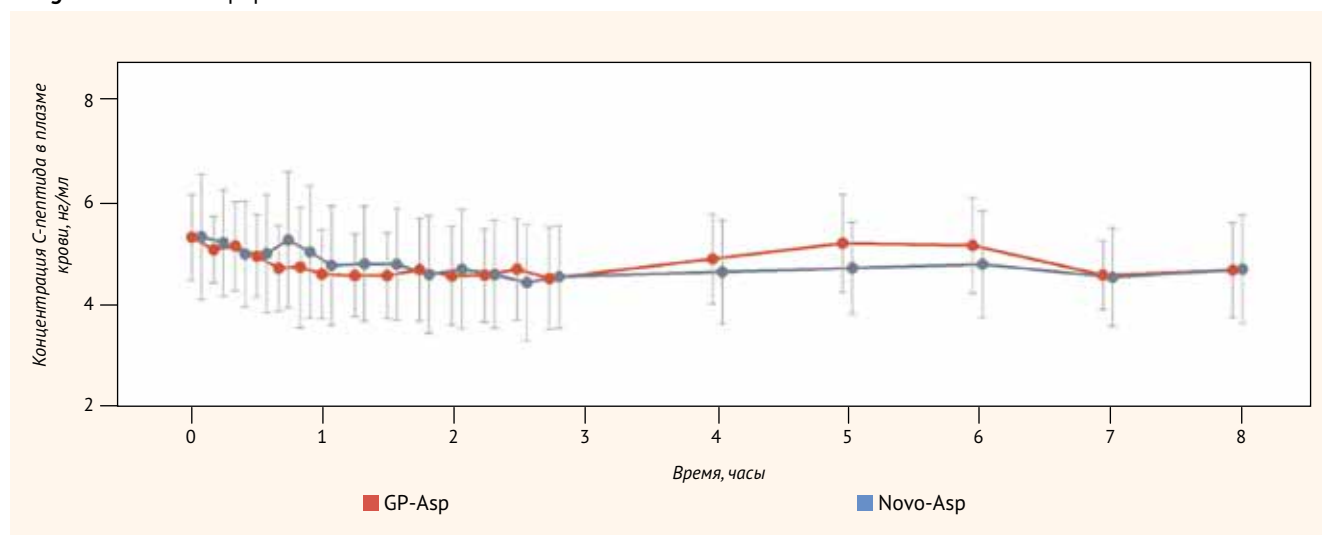
Рандомизированное, двойное слепое, перекрестное исследование I фазы включало 2 периода. 26 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет, отвечающих критериям включения в исследование, прошли процедуру ГЭК после однократной подкожной инъекции в дозе 0,3 МЕ/кг препарата GP-Asp или препарата Novo-Asp в область живота. Во время каждого ГЭК у всех участников через определенные промежутки времени был взят 21 образец венозной крови объемом 9 мл для оценки концентрации инсулина аспарт и С-пептида. Уровень С-пептида как стабильный индикатор секреции инсулина контролировался для подтверждения отсутствия выработки эндогенного инсулина (рис. 3). После

³ Глобальный пакт ВОЗ для ускорения действий по борьбе с диабетом. Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/14-04-2021-new-who-global-compact-to-speed-up-action-to-tackle-diabetes>.

⁴ Обзор доказательств по инсулину и его применению в терапии сахарного диабета. Health Action International; 2018. 38 с. Режим доступа: https://accisstoolkit.haiweb.org/wp-content/uploads/2021/02/ACCIS_Insulin_Guidelines_Russian_Translation.pdf; BTO, WIPO, ВОЗ. Повышение доступности медицинских технологий и инноваций. 2-е изд. 2021. 144 с. Режим доступа: https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/ru/wipo_pub_628_2020.pdf; IFPMA, AIMP. Подобные биотерапевтические препараты. Научные основы и вопросы регулирования. М.; 2014. 44 с. Режим доступа: https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/IFPMA_Biosimilars_RUS.pdf; Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89; Постановление Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. №1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/565687356>.

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89; Постановление Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. №1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/565687356>.
⁶ Клинические исследования. Инсулины ГЕРОФАРМ успешно прошли все необходимые клинические исследования в соответствии с международными требованиями. ГЕРОФАРМ. Режим доступа: <https://geropharm.ru/klinicheskie-issledovaniya>.

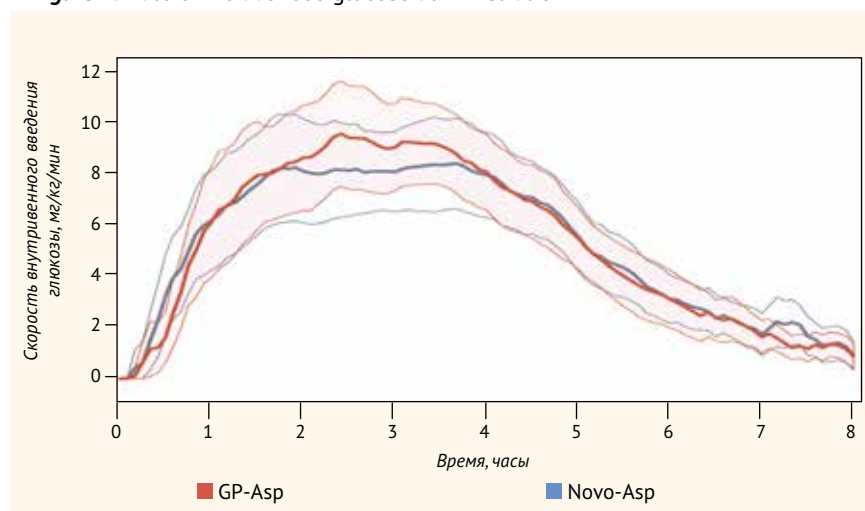
- **Рисунок 3.** Концентрация С-пептида в плазме крови
 ● **Figure 3.** Plasma C-peptide concentration



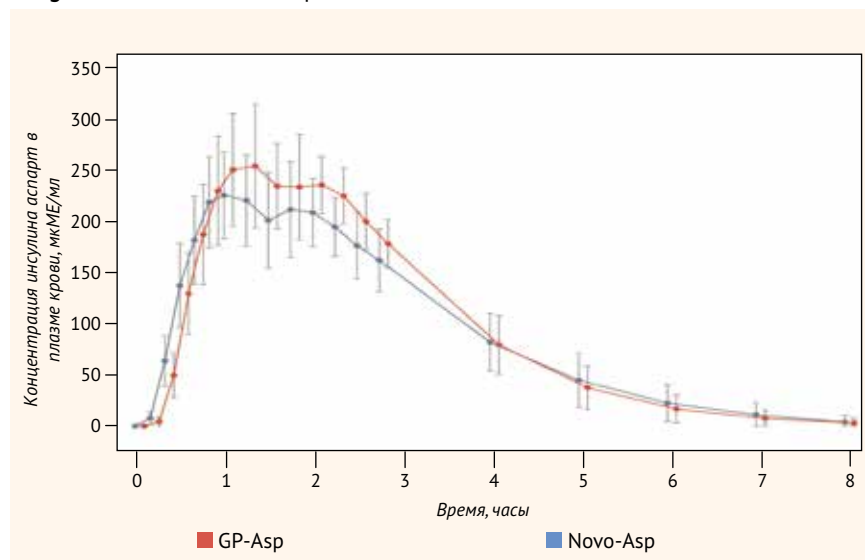
инъекций инсулина аспарт уровень глюкозы в плазме крови контролировался каждые 5 мин в течение 8 ч. Корректировка скорости внутривенного введения глюкозы (СВВГ) проводилась по результатам измерения уровня глюкозы в крови. Значения СВВГ использовались для оценки профилей ФД исследуемых препаратов (рис. 4). Концентрация инсулина аспарт в образцах крови определялась с помощью валидированного метода ИФА и использовалась для расчета ФК параметров инсулина аспарт и построения кривых зависимости концентрации от времени (рис. 5). Было установлено, что 90% ДИ для соотношений средних геометрических значений первичных параметров ФК ($AUC_{ins,0-t^*} C_{ins,max}$) и ФД ($СВВГ_{max}, AUC_{СВВГ,0-t^*}$) препарата GP-Asp находились в пределах диапазона сопоставимости от 80 до 125%, что говорит об идентичности сравниваемых препаратов. Профили безопасности препаратов также были сопоставимы (табл. 2).

Безопасность и эффективность инсулина аспарт GP40071 (GP-Asp) и препарата НовоРapid® (NN-Asp) сравнивались в рандомизированном открытом контролируемом 26-недельном клиническом исследовании не меньшей эффективности III фазы с активным контролем [31]. В данное исследование было включено 264 пациента с СД1 (уровень HbA_{1c} – 7,1–12,0%), рандомизирован-

- **Рисунок 4.** Скорость внутривенного введения глюкозы
 ● **Figure 4.** Rate of intravenous glucose administration



- **Рисунок 5.** Концентрация инсулина аспарт в плазме крови
 ● **Figure 5.** Plasma insulin aspart concentration



- **Таблица 2.** Нежелательные явления у пациентов при оценке ФК и ФД
 ● **Table 2.** Undesirable events in patients at FK and FD assessment

GP-Asp (n = 26)			Novo-Asp (n = 26)		
Количество пациентов с одним или несколькими НЯ (%)	Тяжесть	Случаи	Количество пациентов с одним или несколькими НЯ (%)	Тяжесть	Случаи
2 (7,7%)	легкие	2	2 (7,7%)	легкие	2
	средние	0		средние	0
	тяжелые	0		тяжелые	0
	Всего	2		Всего	2
НЯ, представляющие особый интерес (%)	- реакция в месте инъекции - гиперчувствительность	0 (0%) 0 (0%)	НЯ, представляющие особый интерес (%)	- реакция в месте инъекции - гиперчувствительность	0 (0%) 0 (0%)

НЯ – нежелательные явления

- **Таблица 3.** Результаты оценки иммуногенности
 ● **Table 3.** Results of immunogenicity assessment

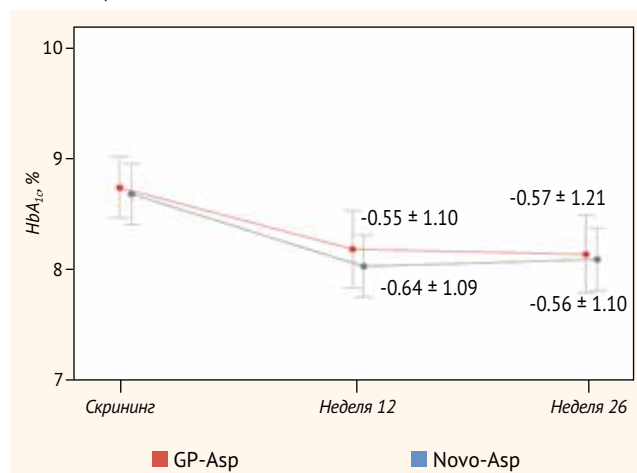
Показатели	GP-Asp (n = 132)	NN-Asp (n = 132)	p
Участники с положительным и отрицательным иммунным ответом (антитела) на исходном уровне, n (%)			
Положительный результат теста на антитела	10 (7,6%)	12 (9,1%)	0,824
Отрицательный результат теста на антитела	122 (92,4%)	120 (90,9%)	
Участники с иммунным ответом, n (%)			
на 12-й нед.			0,375
• пациенты с иммунным ответом	7 (5%)	4 (3%)	
• пациенты без иммунного ответа	123 (93%)	128 (97%)	
на 26-й нед.			0,323
• пациенты с иммунным ответом	12 (9%)	7 (5%)	
• пациенты без иммунного ответа	118 (89%)	125 (95%)	
Изменение концентрации АИА относительно исходного уровня, ЕД/мл (среднее значение ± стандартное отклонение)			
• на 12-й нед.	1,18 ± 7,77	0,21 ± 2,09	0,718
• на 26-й нед.	1,65 ± 7,11	0,40 ± 2,45	0,084
Участники с нейтрализующими АИА, n (%)			
• на момент скрининга	29 (22%)	29 (22%)	1,000
• на 26-й нед.	29 (22%)	29 (22%)	1,000
• недавно появившиеся нейтрализующие АИА	12 (9,1%)	14 (10,6%)	1,000

АИА – антиинсулиновые антитела; GP-Asp – GP40071 инсулин аспарт; NN-Asp – НовоРapid® ПенФилл®

ных в соотношении 1:1 в группу однократного ежедневного приема препарата GP-Asp (n = 132) или препарата NN-Asp (n = 132). Период исследования включал процедуру скрининга (до 4 нед.), титрацию дозы инсулина (4 нед.) и период лечения стабильной дозой препарата (22 нед.). Участники исследования вводили инсулин с помощью шприц-ручек. Дозу инсулина титровали на основании

- **Рисунок 6.** Уровень HbA_{1c} (%) по визитам*

- **Figure 6.** HbA_{1c} levels (%) by visit (mean value ± standard deviation)



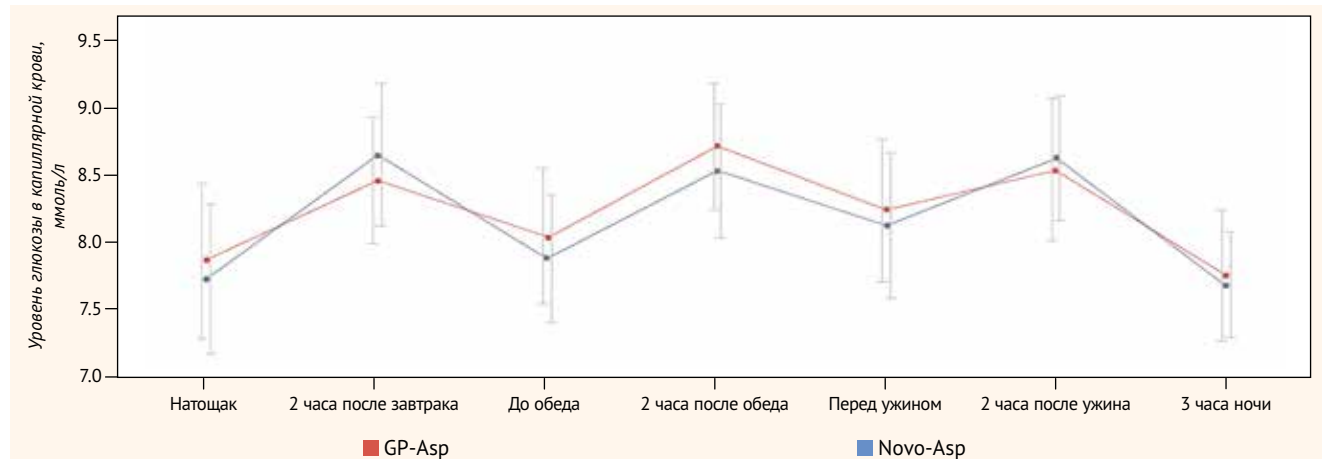
* Среднее значение ± стандартное отклонение.

результатов самоконтроля гликемии с целью достижения оптимального контроля гликемии. Первичная конечная точка оценки безопасности – иммунный ответ на 26-й нед. Группы оказались схожими по частоте возникновения иммунного ответа (p = 0,323) и по другим конечным точкам оценки безопасности (табл. 3).

Среднее изменение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем составило –0,57% для препарата GP-Asp и –0,56% для препарата NN-Asp и не различалось между группами (p = 0,955) (рис. 6). Межгрупповое различие среднего изменения уровня HbA_{1c} (95% ДИ) на 26-й нед. относительно исходного уровня составило 0,00% (–0,26, 0,25). Дозы инсулина, уровень глюкозы в плазме крови натощак и 7-точечный гликемический профиль (рис. 7) были одинаковыми между группами (p > 0,05). Количество пациентов, перенесших гипогликемические эпизоды, не различалось между группами (p = 0,497). Частота возникновения НЯ в группе GP-Asp была сопоставимой с группой NN-Asp (табл. 4).

Таким образом, инсулин аспарт GP40071 (РинФаст®) продемонстрировал идентичность оригинальному ЛП с точки зрения ФК, ФД и безопасности. Ввиду того, что идентичность инсулина аспарт GP40071 референтному

● **Рисунок 7.** Значения самостоятельно контролируемого 7-точечного гликемического профиля (ммоль/л) на 26-й неделе*
 ● **Figure 7.** Self-controlled 7-point glycemic profile values (mmol/L) at week 26. (mean value $\pm$ standard deviation)*



* Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

● **Таблица 4.** Нежелательные явления у пациентов при оценке иммуногенности

● **Table 4.** Patient adverse events in immunogenicity assessment

Показатели	GP-Asp (n = 132)	NN-Asp (n = 132)
Участники с одним или более НЯ, n (%)	38 (28,8%)	51 (38,6%)
НЯ (всего) (количество случаев)	56	88
• легкие	52	68
• средние	4	18
• тяжелые	0	2
Нежелательные лекарственные реакции (количество случаев)	2	7
Серьезные НЯ (количество случаев)	2	8
НЯ, представляющие особый интерес (количество случаев)		
• реакции в месте инъекции препарата	1	0
• реакции гиперчувствительности	0	0

НЯ – нежелательные явления

инсулину доказана в соответствии с установленными требованиями, то согласно Постановлению Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. №1360 он может считаться взаимозаменяемым препаратом по отношению к оригинальному⁷ [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неуклонный рост распространенности СД и увеличение бремени заболевания делают повышение доступности лечения одной из первоочередных задач. Более широкое применение в клинической практике биоаналогов инсулина (их безопасность и эффективность совпадают с оригинальным препаратом и доказаны в полном соответствии с актуальными рекомендациями ЕАЭС) может повысить доступность лечения для многих пациентов с СД, нуждающихся в инсулинотерапии.

Поступила / Received 18.04.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2022
 Принята в печать / Accepted 16.05.2022

⁷ Постановление Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. №1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/565687356>.

Список литературы / References

- Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В., Игнатова В.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):30–43. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/7784>. Dedov I.I., Omelyanovskiy V.V., Shestakova M.V., Avksentieva M.V., Ignatieva V.I. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):30–43. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/7784>.
- Ogurtsova K., Guariguata L., Barengo N.C., Ruiz P.L., Sacre J.W., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109118. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109118>.
- Sun H., Saedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
- Guariguata L. By the numbers: new estimates from the IDF Diabetes Atlas Update for 2012. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(3):524–525. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.11.006>.
- Unwin N., Gan D., Whiting D. The IDF Diabetes Atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):2–3. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.11.006>.
- Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):311–321. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.029>.
- Guariguata L. Contribute data to the 6th edition of the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(2):280–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.02.006>.
- Cho N.H. Q&A: Five questions on the 2015 IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:157–159. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.048>.
- Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho N.H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>.
- da Rocha Fernandes J., Ogurtsova K., Linnenkamp U., Guariguata L., Seuring T., Zhang P. et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;117:48–54. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.016>.

11. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., Ohlrogge A.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>.
12. Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J. Type 2 diabetes. *Lancet.* 2017;389(10085):2239–2251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2).
13. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 9th ed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
14. Williams R., Karuranga S., Malanda B., Saeedi P., Basit A., Besançon S. et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 9th ed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108072. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108072>.
15. Tönnes T., Rathmann W., Hoyer A., Brinks R., Kuss O. Quantifying the underestimation of projected global diabetes prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e002122. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002122>.
16. Tinajero M.G., Malik V.S. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):337–355. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.05.013>.
17. Yu M., Zhan X., Yang X., Huang Y. Measuring the global, regional, and national burden of type 2 diabetes and the attributable risk factors in all 194 countries. *J Diabetes.* 2021;13(8):613–639. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13159>.
18. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Health.* 2018;21(7):881–890. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.019>.
19. Kotwas A., Karakiewicz B., Zabielska P., Wieder-Huszla S., Jurczak A. Epidemiological factors for type 2 diabetes mellitus: evidence from the Global Burden of Disease. *Arch Public Health.* 2021;79(1):110. <https://doi.org/10.1186/s13690-021-00632-1>.
20. Goodall R., Alazawi A., Hughes W., Bravis V., Saliccioli J.D., Marshall D.C. et al. Trends in type 2 diabetes mellitus disease burden in European Union countries between 1990 and 2019. *Sci Rep.* 2021;11(1):15356. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94807-z>.
21. Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):311–321. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4).
22. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
23. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
24. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
25. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты. *Терапевтический архив.* 2016;88(10):4–8. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688104-8>.
26. Шестакова М.В., Дедов И.И. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Arguments and facts. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2016;88(10):4–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201688104-8>.
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. (ред.) *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.* 10-е изд. М.; 2021. 222 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
28. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Викулова О.К. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет.* 2021;24(1):76–79. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
29. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Викулова О.К. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
30. Майоров А.Ю., Демидова Т.Ю., Мотовилин О.Г., Саверская Е.Н. Новое в ведении пациентов с сахарным диабетом – от контроля и лечения до персонализации в физических нагрузках и психологии. Материалы IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(40):40–46. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/novoe_v_vedenii_patsientov_s_sakharnym_diabetom_ot_kontrolya_i_lecheniya_do_personalizatsii_v_fizich.html.
31. Майоров А.Ю., Демидова Т.Ю., Мотовилин О.Г., Саверская Е.Н. New in the management of patients with diabetes mellitus – from control and treatment to personalization in physical activity and psychology. Proceedings of the IV (XXVII) National Congress of Endocrinologists with international participation «Innovative technologies in endocrinology». *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(40):40–46. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/novoe_v_vedenii_patsientov_s_sakharnym_diabetom_ot_kontrolya_i_lecheniya_do_personalizatsii_v_fizich.html.
32. Носков С.М., Нагибин Р.М., Луцкова Л.Н., Драй Р.В., Авдеева О.И., Макаренко И.Е. Клиническое доказательство биосимиларности препаратов Ринсулин® НПХ (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Хумулин® НПХ («ЛЛЛЛЛ ФРАНС», Франция) с использованием метода ауликемического гиперинсулинемического клэмпа на здоровых добровольцах. *Вестник современной клинической медицины.* 2019;12(2):45–53. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(2\).45-53](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(2).45-53).
33. Носков С.М., Нагибин Р.М., Луцкова Л.Н., Драй Р.В., Авдеева О.И., Макаренко И.Е. Clinical evidence of biosimilarity of Rinsulin® NPH (Geropharm, Russia) and Humulin®NPH (Eli Lilly, France) medications by hyperinsulinemic euglycemic clamp performance in healthy volunteers. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Mediciny.* 2019;12(2):45–53. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(2\).45-53](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(2).45-53).
34. Майоров А.Ю., Авдеева О.И., Кокшарова Е.О., Беликова Т.М., Мишина Е.Е., Драй Р.В. Результаты двойного слепого, рандомизированного, сравнительного, перекрестного исследования фармакокинетики и фармакодинамики препаратов генно-инженерного инсулина человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2019;3(4):47–55. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10055>.
35. Майоров А.Ю., Авдеева О.И., Кокшарова Е.О., Беликова Т.М., Мишина Е.Е., Драй Р.В. Results of a double-blind, randomized, comparative, cross-sectional study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of genetically engineered human insulin preparations. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2019;3(4):47–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10055>.
36. Каронова Т.Л., Майоров А.Ю., Магрук М.А., Зянгинова С.Т., Григорьева И.В., Хмельницкий О.К. et al. Safety and efficacy of GP40071 compared with originator insulin aspart (NovoRapid® Penfill®) in Type 1 diabetes mellitus. *J Comp Eff Res.* 2021;10(9):763–775. <https://doi.org/10.2217/ce-2020-0208>.

Информация об авторах:

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии, эндокринолог, профессор кафедры внутренних болезней, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; karonova@mail.ru

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом прогнозирования и инноваций диабета Института диабета, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Information about the authors:

Tatiana L. Karonova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of Clinical Endocrinology Research Laboratory, Endocrinologist, Professor of the Department of Internal Medicine, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; karonova@mail.ru

Alexander Y. Mayorov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Diabetes Prognosis and Innovation Department, Institute of Diabetes, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Влияние кишечной микробиоты на развитие инсулинорезистентности

Т.Ю. Демидова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

К.Г. Лобанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3656-0312>, miss.sapog@mail.ru

Н.С. Шевцова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8344-6424>, nshevcova01@gmail.com

Т.Н. Короткова², <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

А.С. Кочина¹, <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>, anna_kochina_@mail.ru

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

² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21

Резюме

Инсулинорезистентность (ИР) – важная проблема человечества, ведущая к развитию многих метаболических нарушений. Патогенетический механизм развития ИР в настоящее время полностью не изучен. Тем не менее существует ряд гипотез, объясняющих развитие данного состояния. К ним относятся такие гипотезы, как гипотеза бережливого генотипа, бережливости фенотипа, гормональная, стрессовая, хороших и плохих калорий, хронического метаболического воспаления, микробиотической и комплексная модель, предложенная профессором Райнером Штраубом. В данной статье подробно рассмотрена микробиотическая теория, которая объясняет механизм развития нечувствительности периферических тканей к инсулину при дисбиозе за счет увеличения трансмиссии провоспалительных молекул из кишечника в кровоток и активации системного воспаления, нарушения механизма «кишечник – мозг – периферия» и нарушения рецепторных взаимодействий активных метаболитов кишечной микробиоты (КМ) на уровне клеток метаболических органов. Ценность данной теории состоит в том, что ее факторы воздействуют на все звенья патогенеза развития ИР, отраженные в интегрированной комплексной модели профессора Штрауба. В обзоре подробно рассмотрено взаимовлияние КМ и метаболических процессов организма человека на развитие ИР, приведены данные клинических исследований влияния КМ (ее состава, активных метаболитов, отдельных штаммов бактерий) на развитие ИР и роли хронического метаболического воспаления в данном процессе. Кроме этого, уделено внимание двунаправленным влияниям КМ и метформина, приведены данные клинических исследований об изменении КМ здоровых людей и людей с ИР под воздействием метформина. Рассмотрено, как КМ влияет на фармакокинетику данного препарата. Также показана возможность коррекции ИР путем использования пищевых волокон.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, кишечная микробиота, метформин, метаболиты кишечной микробиоты

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Шевцова Н.С., Короткова Т.Н., Кочина А.С. Влияние кишечной микробиоты на развитие инсулинорезистентности. *Медицинский совет*. 2022;16(10):84–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-84-95>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of gut microbiota on the development of insulin resistance

Tatiana Yu. Demidova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Kristina G. Lobanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3656-0312>, miss.sapog@mail.ru

Nadezhda S. Shevtsova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8344-6424>

Tatiana N. Korotkova², <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>, nshevcova01@gmail.com

Anna S. Kochina¹, <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>, anna_kochina_@mail.ru

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

² Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia

Abstract

Insulin resistance (IR) is an important problem of humanity, which leads to development of many metabolic disorders. Currently the pathogenic mechanism of the development of IR is not completely investigated. Nevertheless, there are some hypotheses explaining the development of this condition. These include such hypotheses as the hypothesis of thrifty genotype, thrifty phenotype, hormonal, stress, good and bad calories, chronic metabolic inflammation, microbiotic and integrated model suggested by Professor Rainer Straub. In this article, the microbiotic theory will be considered in detail, explaining the mechanism of the development of peripheral tissue insensitivity to insulin in dysbiosis due to amplification of transmission by proinflammatory molecules from the intestine to the bloodstream and activation of systemic inflammation, disruption of the “gut-brain-periphery”

mechanism and impaired receptor interactions of active intestinal metabolites of the gut microbiota (GM) at the level of cells of metabolic organs. The value of this theory is that its factors affect all links in the pathogenesis of the development of IR, reflected in the integrated model of Professor Straub. In this review the influence of GM and metabolic processes of human body on the development of IR will be considered in detail, data from clinical studies about the influence of GM (its composition, active metabolites, individual bacterial strains) on the development of IR and the role of chronic metabolic inflammation in this process will also be presented. In addition, attention will be paid to bidirectional effects of GM and metformin, as well as to data from clinical studies on changes in GM in healthy people and people with IR under the influence of metformin and how GM affects the pharmacokinetics of this drug. The possibility of IR correction through the use of dietary fiber will also be considered.

Keywords: insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, gut microbiota, metformin, gut microbiota metabolites

For citation: Demidova T.Yu., Lobanova K.G., Shevtsova N.S., Korotkova T.N., Kochina A.S. Influence of gut microbiota on the development of insulin resistance. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(10):84–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-84-95>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Впервые термин «инсулинорезистентность» (ИР) был введен H.P. Himsworth и R.B. Kerr для обозначения недостаточного ответа на экзогенное введение инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и ожирением. В дальнейшем он стал применяться для определения состояния, сопровождающегося устойчивостью тканей к сахароснижающему действию инсулина. Однако в настоящее время в связи с пониманием того, что инсулин регулирует метаболизм не только углеводов, но еще и белков и жиров, а также контролирует функции эндотелия и экспрессию ряда генов, под термином ИР принято понимать комбинированное изменение параметров метаболизма и митогенных процессов [1]. Так, согласно Американской диабетической ассоциации, ИР – это нарушение комплексного биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на инсулин (экзогенный и эндогенный), нарушение метаболизма углеводов, жиров, белков, а также изменения в синтезе дезоксирибонуклеиновой кислоты, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма [2]. При развитии ИР на уровне основных метаболических тканей (мышечной, жировой и печеночной) нарушается транспорт глюкозы в клетки, активируются липолиз, гликогенолиз, глюконеогенез и катаболизм белков. Это приводит к повышению уровня глюкозы в крови, накоплению в крови триацилглицеридов, депонирующихся в печени и мышцах. Так, в ситуации недостатка основного энергетического ресурса клетки начинают использовать альтернативные источники энергии для своей жизнедеятельности [3].

В связи с этими метаболическими нарушениями происходят сбои в работе многих специализированных путей, что играет ведущую роль в развитии полиорганной дисфункции. Так, в состоянии ИР нарушается релаксация гладкомышечных клеток артерий из-за дефицита энергии, необходимой для активации путей синтеза оксида азота (NO). Это ведет к спазму сосудистой стенки и, как следствие, к ее повреждению. Поэтому ИР часто сопровождается артериальной гипертензией (АГ) и атеросклеротиче-

ский процесс. В почках данную ситуацию усугубляет гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, стимулирующая развитие вазоконстрикции выносящей артериолы, что приводит к развитию клубочковой гипертензии [4]. На уровне адипоцитов в условиях дефицита энергии активируется липолиз, который приводит к повышению количества свободных жирных кислот (СЖК) в крови. СЖК накапливаются в печени, развиваются стеатогепатит и неалкогольная жировая болезнь печени [5]. В кишечнике в условиях ИР развивается дисбиоз, снижаются синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и продукция глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) L-клетками [6].

Однако более важным следствием ИР является развитие углеводных нарушений. Гипергликемия возникает в результате того, что на фоне ИР нарушается активация каскада внутриклеточных белков, ведущая к резкому снижению транспортной способности белков-переносчиков 4-го типа (GLUT-4), расположенных в первую очередь в мембране адипоцитов и миоцитов. В результате глюкоза не устремляется внутрь клеток, и развивается внутриклеточный дефицит энергии [4]. Для преодоления нечувствительности периферических тканей к действию инсулина β-клетки поджелудочной железы (ПЖЖ) увеличивают продукцию инсулина. Это приводит к избыточному накоплению энергии в инсулин-зависимых тканях. С течением времени ввиду длительной гипергликемии развивается компенсаторная ИР, из-за чего в крови повышается уровень и глюкозы, и инсулина. Таким образом, формируется порочный круг: высокий уровень инсулина ведет к ИР тканей, а ИР ведет к повышению глюкозы крови, в ответ на который повышается инсулин. К тому же избыточное накопление энергии в зависимых тканях увеличивает количество висцерального жира, что способствует его гиперваскуляризации и повышенному синтезу провоспалительных цитокинов в жировой ткани на фоне снижения продукции адипонектина, отвечающего за чувствительность тканей к инсулину [4, 6]. В конечном счете хроническое течение гипергликемии приводит к стрессу эндоплазматического ретикулаума и истощению β-клеток ПЖЖ. Продукция инсулина прогрессивно снижается, развивается СД2 [5].

ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Механизмы развития нечувствительности периферических тканей к инсулину до конца не изучены. Поэтому чтобы понять, какие основные факторы ведут к развитию ИР, рассмотрим наиболее известные теории ее возникновения и исследования, подтверждающие или опровергающие их.

Первая теория. Гипотеза бережливого генотипа

Первой теорией, объясняющей механизм развития ИР на уровне жировой и мышечной ткани, является *гипотеза бережливого генотипа*, описанная в 1962 г. Джеймсом Нилом. Согласно ей, у населения, генетически адаптированного к среде с дефицитом калорий, в геноме имеется ген бережливости, который способствует накоплению энергии в период изобилия, чтобы в дальнейшем использовать ее в период голодания. Этот ген включает быструю активацию гликогенеза и липогенеза путем повышенного синтеза инсулина в момент потребления пищи. Благодаря этому происходит накопление достаточных для длительных голоданий запасов энергетических ресурсов. В период голодания благодаря липолизу в крови накапливаются жирные кислоты и кетоновые тела, что ведет к снижению утилизации глюкозы тканями и, как следствие, к ИР. Эта ИР способствует меньшей утилизации оставшейся в крови глюкозы, которая в период голодания необходима для обеспечения энергией нервной и иммунной систем [7].

Существуют данные, подтверждающие и опровергающие данную гипотезу. С одной стороны, в 1999 г. группой ученых во главе с Хегеле было проведено исследование, в ходе которого была выявлена некоторая генетическая мутация, ассоциированная с гипергликемией среди коренных народов Сэнди-Лэйк, что позволило объяснить высокую распространенность СД2 у жителей провинции Онтарио в Канаде. Авторами исследования было сделано предположение, что данная мутация была следствием наличия у данной народности гена бережливости, который в прошлом помогал жителям провинции выживать в период длительного голодания [8]. Однако позже сам Хегеле усомнился в своих выводах. Он пришел к заключению, что мутация одного гена не может привести к развитию СД2 даже в период изобилия и в эру малоподвижного образа жизни [9]. Позже многие генетические исследования по всему миру опровергли наличие гена бережливости. Так, по данным исследования Q. Ayub et al., в котором проводилась оценка 65 локусов образцов африканского, европейского и восточноазиатского происхождения, не было обнаружено признаков положительного отбора гена бережливости [10]. К тому же J.R. Speakman et al. построили математическую модель, опровергающую существование гена бережливости. Согласно этой модели, если бы данный ген действительно существовал, он непременно достиг бы эволюционной фиксации: данный аллель считался бы наиболее выгодным, потому что увеличивал продолжительность жизни в период голодания из-за

запасания энергии [11]. Таким образом, данная теория в XXI в. утратила свою актуальность в связи с отсутствием научных подтверждений.

Вторая теория. Гипотеза бережливого фенотипа

Следующей теорией развития ИР является *теория бережливого фенотипа*. Согласно ей, при материнском голодании в период беременности возникает дефицит питания плода, ведущий к гемодинамическим, метаболическим, гормональным изменениям. В дальнейшем эти изменения могут способствовать развитию у новорожденного эндокринных нарушений, приводящих во взрослой жизни к ряду заболеваний, таких как СД2, хроническая болезнь почек, идиопатическая АГ, ожирение и др. Дело в том, что одним из последствий дефицита питания является ИР, которая объясняется физиологической адаптацией плода к дефициту глюкозы и которая сохраняется на всю жизнь [12].

Правомочность данной теории подтверждает исследование C.N. Hales et al., в котором у потомства самок крыс, которых в период беременности кормили низкокалорийной низкобелковой пищей, демонстрируется снижение чувствительности гепатоцитов к действию инсулина и глюкагона [13]. Однако данная теория не учитывает других механизмов возникновения ИР у плода, которые могут оказаться более значимыми. Так, в исследовании Y. Nakano демонстрируется снижение количества уровня общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке у недоношенных детей по сравнению с доношенными [14], а ведь адипонектин секретируется адипоцитами и играет ключевую роль в чувствительности тканей к инсулину. При этом высокомолекулярный адипонектин является его активной формой. Количество адипоцитов у недоношенных детей снижено, поэтому в дальнейшем формируется дисфункция жировой ткани и развивается ИР [14]. Так, гипотеза бережливого фенотипа объясняет только один путь формирования ИР у плода с дефицитом питания, поэтому мы не можем считать ее до конца правомерной.

Третья теория. Гормональная гипотеза

Следующей является *гормональная теория* ИР, которая гласит, что дисбаланс между контринсулярными гормонами и инсулином, возникающий при определенных эндокринных патологиях, приводит к таким метаболическим нарушениям, как увеличение аппетита, торможение липогенеза, стимуляция глюконеогенеза, снижение чувствительности тканей к инсулину и др. К таким патологиям относятся синдром/болезнь Иценко – Кушинга (повышение кортизола), акромегалия (повышение гормона роста), феохромоцитома (повышение катехоламинов), глюкагонома (повышение глюкагона) и др. [2]. Так, группа ученых во главе с V. Guarotta среди 192 пациентов с активным эндогенным синдромом Кушинга провела поперечное исследование, которое выявило нарушение метаболизма глюкозы у всех исследуемых, включая тех, чей уровень кортизола был повышен незначительно [15]. Однако стоит учитывать, что эта

гипотеза демонстрирует лишь патологический путь формирования ИР. При рациональной терапии гормональный дисбаланс поддается коррекции с последующим восстановлением должного уровня инсулина и снижением ИР тканей-мишеней.

Четвертая теория. Стрессовая гипотеза

Еще одной причиной развития ИР является *активация стресс-систем*. Не секрет, что хронический стресс, психические заболевания, голодание, острое воспаление способствуют развитию ИР. Это происходит в связи с активацией оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» в ответ на раздражители, что ведет к секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), стимулирующего синтез кортизола надпочечниками [16]. Из-за повышенного содержания кортизола в крови синтез кортиколиберина, стимулирующего выход инсулина из β -клеток ПЖЖ, снижается. К тому же кортизол вызывает повышенный синтез провоспалительных цитокинов, тормозящих экспрессию GLUT-4 на мембранах адипоцитов и миоцитов [17]. Совокупность этих факторов приводит к ИР. Прямая связь между уровнем кортизола и СД2 продемонстрирована в исследовании A. Steptoe et al., где количество кортизола в слюне у диабетиков было на 36% выше по сравнению с контрольной группой. Более того, пациенты с СД2 чаще сообщали о наличии депрессивных симптомов по сравнению со здоровыми [18]. Однако опять же существует множество других путей развития ИР, не зависящих от факторов стресса, поэтому эта гипотеза лишь частично раскрывает причины ИР.

Пятая теория. «Плохие и хорошие» калории

Также существует *теория хороших и плохих калорий*, объясняющая влияние различных диет на развитие ИР. Согласно данной теории, диета, богатая ненасыщенными жирами, улучшает чувствительность тканей к инсулину, снижает аппетит. Высокоуглеводная диета, напротив, ведет к избыточному постпрандиальному повышению инсулина и, как следствие, к ИР [19]. Секрет полиненасыщенных жирных кислот в том, что они обладают противовоспалительным потенциалом и к тому же повышают синтез ГПП-1. Благодаря этому уровень постпрандиальной гликемии быстро корректируется, и чрезмерного синтеза инсулина не возникает [20]. Подтверждает данную гипотезу исследование M.D. Gadgil et al., в котором диета, богатая ненасыщенными жирами по сравнению с высокоуглеводной и высокобелковой диетами, была ассоциирована с более низким уровнем ИР, оцениваемым по индексу количественной проверки чувствительности к инсулину (QUICKI) [19].

Шестая теория. Гипотеза хронического метаболического воспаления

Еще одной теорией ИР является *теория хронического метаболического воспаления*. Стоит уточнить, что в данном контексте метаболическое воспаление – это состояние, возникающее при нарушении глюкометаболических путей у пациентов с ожирением и СД2,

сопровождающееся увеличением воспалительных цитокинов [21]. Эти провоспалительные цитокины снижают экспрессию GLUT-4 и способствуют развитию ИР [3]. Так, в исследовании A.E. Iglesias Molli et al. наблюдается прямая зависимость между наличием метаболического синдрома и ИР. Ученые сравнивают показатели индекса ИР (HOMA-IR) и С-реактивного белка (СРБ) у трех групп: метаболически здоровых без ожирения (первая группа), метаболически здоровых с ожирением (вторая группа) и пациентов с ожирением и метаболическим синдромом (третья группа). Уровень СРБ примерно одинаково повышен у пациентов второй и третьей групп, тогда как среди представителей первой группы он в норме. Несмотря на это, HOMA-IR, подтверждающий наличие ИР, оказался повышен только в группе пациентов, имеющих как ожирение, так и другие компоненты метаболического синдрома [22]. Данная гипотеза, как и предыдущие, рассматривает только один из путей формирования ИР, поэтому мы не можем считать ее единственно верной и полноценной.

Комплексная теория. Интегрированная модель Райнера Штрауба

В настоящее время наиболее актуальной является *комплексная интегрированная модель* ИР, предложенная профессором Райнером Штраубом (Германия). Суть этой теории состоит в том, что в организме есть две «эгоистические» системы, находящиеся иерархически выше других систем в распределении питания: центральная нервная (ЦНС) и иммунная система [23]. Когда ЦНС нуждается в повышенном количестве энергии, она может запустить процессы развития ИР метаболически зависимых тканей за счет гиперактивации паравентрикулярного ядра (ПВЯ) и дугообразного ядра (ДОЯ) гипоталамуса. ПВЯ, состоящее из оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и симпатической нервной системы, является центральным ядром стрессовых систем. Активация этого ядра подавляет захват глюкозы инсулин-чувствительными тканями, снижает высвобождение инсулина β -клетками ПЖЖ, приводя к развитию ИР. Эту ситуацию ухудшает гиперактивность ДОЯ, которое отвечает за повышение агути-родственного пептида, увеличивающего аппетит, снижающего чувствительность клеток к инсулину, предотвращающего поглощение глюкозы бурой жировой тканью и замедляющего расход энергии [24]. При сверхактивации иммунной системы происходит всплеск уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов в крови, приводящий к отграниченному от регуляции ЦНС воспалительному процессу. Это отграничение происходит за счет продукции нейромедиаторов и гормонов на периферии и приводит к независимому от АКТГ синтезу кортизола и провоспалительных цитокинов. Большинство провоспалительных факторов обладает способностью к повышению ИР тканей разнообразными путями, в том числе за счет снижения экспрессии GLUT-4. Именно по причине первостепенности распределения энергии повышенная активность ЦНС и иммунной системы часто сопровождается болезненным состо-

анием и анорексией, что еще сильнее усугубляет дефицит энергии [23].

Подтверждением существования данной гипотезы является систематический обзор M. Sprengell et al., в котором рассмотрены 2804 работы, доказывающие теорию о том, что ЦНС саморегулирует свое энергетическое содержание с наивысшим приоритетом. Так, при низком содержании АТФ в нейронах происходит активация симпатoadреналовой системы, которая повышает концентрацию глюкозы в крови и снижает концентрацию инсулина. За счет этого глюкоза не поступает в инсулинозависимые ткани и через GLUT-1 проходит в мозг и иммунные клетки [25]. Подводя итог гипотезы профессора Райнера Штрауба, нельзя не упомянуть о том, что чем сложнее организована система регуляции, тем легче вывести ее из строя. Так, нарушение чувствительности рецепторов, работы ядер гипоталамуса, синтеза нейротрансмиттеров, регуляции воспалительных реакций и других неизбежно приведут к развитию ИР.

Теория, влияющая на все звенья комплексной модели. Микробиотическая гипотеза

Итак, несмотря на существование множества теорий развития ИР, ни одна из них полностью не объясняет природу процесса нарушения чувствительности периферических тканей к инсулину. Наиболее универсальной и полной является теория профессора Райнера Штрауба, объединяющая в себе центральную и иммунную регуляцию чувствительности периферических тканей к инсулину. Однако комплексная интегрированная модель ИР не включает в себя пути влияния кишечной микробиоты (КМ) на развитие ИР. Стоит отметить, что КМ за счет действия своих активных метаболитов способна действовать на все звенья теории ИР профессора Райнера Штрауба: на ЦНС, воспаление, метаболически активные ткани (печеночную, мышечную и жировую). Так, например, физиологическая концентрация ацетата, серотонина, сероводорода (H_2S) и вторичных желчных кислот (ВЖК) за счет своих метаболических эффектов ассоциирована со снижением риска развития таких патологических состояний, связанных с ИР, как ожирение, АГ и дислипидемия. Более того, ГПП-1 и пептид тирозин-тирозин (РYY), синтез которых активируется КМ, воздействуют на ЦНС, вызывая тем самым инсулинозависимое потребление глюкозы тканями и снижение аппетита. Также не стоит забывать о том, что активные метаболиты КМ способствуют синтезу противовоспалительных цитокинов и сохранению целостности кишечной стенки, предотвращая развитие системного слабовыраженного воспаления, являющегося триггером ИР [23].

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ЕЕ АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ

КМ – совокупность большого количества микроорганизмов, включающая в себя бактерии, грибы, протей, вирусы, археи, обитающие в желудочно-кишечном тракте [26].

Доминирующими представителями КМ являются бактерии. При этом большинство родов бактерий относится к двум основным типам: *Firmicutes* и *Bacteroides* [27]. Кишечный виром состоит из множества вирусов, включая эукариотические вирусы, бактериофаги и архейные вирусы [28]. Бактериофаги (семейства *Siphoviridae*, *Myoviridae*, *Podoviridae* и *Microviridae*) составляют 90% кишечного вирома, эукариотические вирусы – 10%. У здоровых людей кишечный виром демонстрирует большую гетерогенность видов и относительную внутривидовую стабильность [29]. Грибковая КМ не такая разнообразная, как бактериальная и вирусная. Основные виды грибов – это *Candida* и *Phialemonium* [26].

В организме хозяина КМ регулирует такие процессы, как метаболизм желчных кислот, аппетит, синтез витаминов К и группы В, синтез незаменимых аминокислот, жизнедеятельность кишечного эпителия, перистальтику кишечника, переваривание сложных углеводов, гомеостаз глюкозы и липидов, формирование иммунной системы организма [30, 31]. Эти функции она осуществляет благодаря своим активным метаболитам, ферментативным системам и даже частичкам собственных клеток [32–34].

К основным активным метаболитам КМ относят КЦЖК: пропионат, ацетат и бутират, которые образуются в толстой кишке в результате анаэробной бактериальной ферментации пищевых волокон и клетчатки. Также источником бутирата является коровье молоко [35].

Не менее важными метаболитами являются индол, серотонин и кинуренины, синтезируемые тремя разными путями из экзогенного триптофана. Индол образуется путем прямого преобразования триптофана КМ, которая продуцирует фермент триптофаназу. Серотонин синтезируется за счет активации триптанином энтерохромаффинных клеток слизистой кишечника. При этом триптан – продукт метаболизма триптофана. Путь образования кинуренинов до конца не изучен, однако считается, что их синтез обусловлен активацией индоламин-2,3-диоксигеназы под воздействием провоспалительных факторов, вырабатываемых в том числе КМ [36, 37].

Еще одним активным метаболитом КМ является H_2S . Его основными поставщиками являются сульфатредуцирующие бактерии, гидролизующие сульфатсодержащие соединения (аминокислоты, содержащие метионин или цистеин) [38].

Также КМ участвует в биотрансформации первичных желчных кислот (ПЖК) до ВЖК. Это происходит с помощью трех основных путей: деконъюгации, дегидрирования и реакции декарбоксилирования. Деконъюгация происходит за счет гидролаз желчных солей, большую часть которых синтезируют *Firmicutes* (30%), *Bacteroidetes* (14,4%) и *Actinobacteria* (8,9%). Дегидрирование осуществляют *Clostridium spp.*, относящиеся к *Firmicutes*. В процессе деконъюгации и дегидрирования образуются литохолат и дезоксихолат [33].

Основные эффекты активных метаболитов КМ перечислены в таблице [39].

● **Таблица.** Основные эффекты активных метаболитов КМ [39]
 ● **Table.** Main effects of active metabolites of КМ [39]

Активное вещество		Клинические эффекты
Серотонин		• усиление перистальтики кишечника; • увеличение секреции слизи; • контроль барьерной функции кишечника; • активация липолиза и глюконеогенеза
Индол		• противовоспалительный эффект; • усиление барьерной функции кишечника; • увеличение синтеза ГПП-1; • образование кишечной биопленки
Вторичные желчные кислоты		• торможение глюконеогенеза; • увеличение синтеза ГПП-1; • участие в метаболизме липидов: снижение синтеза холестерина и липопротеинов низкой плотности и повышение синтеза липопротеинов высокой плотности
Сероводород		• кардиопротективные функции: активация митохондриального дыхания в условиях ишемии миокарда, вазодилатация; • увеличение синтеза грелина; • снижение синтеза инсулина; • активация синтеза ГПП-1 и пептида YY; • иммунная регуляция
Короткоцепочечные жирные кислоты	Бутират	• энергетический субстрат для колоноцитов; • пролиферация и дифференцировка клеток кишечника; • контроль апоптоза клеток кишечника; • усиление барьерной функции кишечника; • активация кишечного глюконеогенеза; • противовоспалительное действие
	Пропионат	• энергетический субстрат для колоноцитов; • активация секреции инсулина; • участие в глюконеогенезе печени; • регуляция аппетита
	Ацетат	• регуляция центрального аппетита; • поддержание жизнедеятельности кишечных бактерий; • метаболизм липидов

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА РАЗВИТИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

КМ контролирует чувствительность периферических тканей к инсулину за счет своих активных метаболитов, механизма «кишечник – мозг – периферия», противовоспалительной активности и поддержания непроницаемости кишечного барьера для эндотоксинов и липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий. Следовательно, при дисбиозе состава КМ резко увеличивается риск развития ИР.

Роль активных метаболитов кишечной микробиоты в развитии инсулинорезистентности

Основными продуцентами КЦЖК являются *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium rectale* [40]. Бутират, о свойствах которого известно больше всего, в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выполняет множество важных функций для человеческого организма. Одной из главных является мощнейший противовоспалительный эффект, осуществляемый благодаря спо-

собности подавлять активность провоспалительных макрофагов и активировать регуляторные Т-клетки в кишечнике. Также бутират поддерживает целостность кишечного эпителия, способствуя образованию плотных контактов между клетками кишечника и повышая секрецию муцина. Более того, бутират влияет на синтез инсулина и снижение аппетита посредством увеличения концентрации ГПП-1 и PYY в просвете кишечника, что подтверждается исследованием D. Zhou et al., в котором внутривенное введение бутирата натрия лабораторным животным приводило к увеличению концентрации ГПП-1 в крови и увеличению синтеза инсулина β -клетками ПЖЖ [41]. Также есть данные о том, что благодаря своим эффектам бутират может снижать риск развития ожирения. Так, в исследовании Z. Li et al. сообщается, что бутират защищает от ожирения, вызванного диетой с избыточным содержанием жиров. В 9-недельном эксперименте лабораторные животные были разделены на две группы: 1-я получала 5%-й бутират натрия с едой, 2-я его не получала. В группе, получающей бутират, было обнаружено снижение потребления пищи на 22%, а также выраженное снижение массы тела и количества белой жировой ткани по сравнению с контрольной группой [42]. Несмотря на подтверждающие данные о роли бутирата в снижении массы тела, необходимо учитывать тот факт, что бутират может метаболизироваться печенью с образованием субстратов для биосинтеза липидов [40]. Это значит, что большие концентрации КЦЖК, в частности бутирата, могут приводить к ожирению и ИР. Так, в исследовании J. de la Cuesta-Zuluaga et al. был сделан вывод, что высокие концентрации КЦЖК в стуле пациентов были ассоциированы с ожирением, повышением системного воспаления, дислипидемией, АГ и более низким разнообразием кишечных бактерий. Это исследование подтверждает теорию о том, что повышенные концентрации КЦЖК являются маркером нарушения функционирования кишечника и появления ассоциированных с данным фактором патологий [43]. Еще одним подтверждением влияния избыточной концентрации КЦЖК на развитие ИР является исследование Y. Huang et al., проведенное на лабораторных животных. В эксперименте беременные самки мышей были разделены на две группы: одни дополнительно получали бутират, другие – нет. По лабораторным показателям полученного потомства был сделан вывод о том, что нефизиологически высокий уровень бутирата во время беременности связан с риском развития углеводных нарушений у потомства в связи с более высоким индексом НОМА-IR у новорожденных по сравнению с контрольной группой [44]. Таким образом, КЦЖК играют большую роль в регуляции синтеза инсулина, контроле аппетита, обеспечении целостности кишечного эпителия. Однако не стоит забывать о том, что разные концентрации этих метаболитов по-разному влияют на баланс липидов в организме и риск развития ожирения и ИР.

Метаболические эффекты индола объясняются его влиянием на сохранение целостности кишечного эпителия, повышение экспрессии молекул адгезии, подавление

воспаления и способности синтезировать инсулин через стимуляцию продукции ГПП-1 L-клетками кишечника [45, 46]. Так, в исследовании A. Abildgaard et al., в котором самцов крыс в течение 6 нед. кормили едой, обогащенной индол-3-пропионовой кислотой, было показано, что индекс HOMA-IR и уровни глюкозы в плазме натошак были значительно снижены в испытываемой группе. При этом какой-либо динамики показателей ИР и гликемии в контрольной группе выявлено не было [47]. Противовоспалительный эффект индола подтверждается в исследовании L. Ma et al., в котором обработка индолом культивируемых печеночных клеток способствовала экспрессии гена PFKFB3 – главного регуляторного гена гликолиза, а также подавлению провоспалительной активности макрофагов, зависящей от PFKFB3. Кроме того, в ходе работы было установлено, что индол уменьшает отложение жира в печени и повышает чувствительность гепатоцитов к инсулину [48]. Таким образом, снижение образования индола в кишечнике в результате дисбиоза КМ резко увеличивает риск развития ИР.

Высвобождение серотонина индуцируют *C. sporogenes* и *Ruminococcus gnavus* [36]. Данный метаболит усиливает синтез инсулина и подавляет высвобождение глюкагона на уровне ПЖЖ; в печени способствует накоплению жира, активирует липогенез и подавляет липолиз. Таким образом, серотонин можно назвать индуктором «хранения» липидов. Однако избыточное накопление липидов в метаболически активных органах – триггер развития ИР [49]. Так, в исследовании R.L. Young et al., в котором была оценена концентрация в плазме серотонина после интрадуоденального введения глюкозы пациентам с ожирением и пациентам контрольной группы, было выявлено, что более высокие концентрации серотонина отмечались среди пациентов с ожирением. Помимо этого, у пациентов с ожирением отмечалась более высокая плотность энтерохромаффинных клеток по сравнению с группой контроля, что доказывает доминирующую роль кишечного пути образования серотонина [50]. Кроме того, большие концентрации серотонина могут индуцировать развитие воспаления в кишечнике, связываясь с рецепторами на тучных клетках и макрофагах [51]. Активация воспаления на уровне энтероцитов ассоциирована с увеличением трансмиссии ЛПС в системный кровоток и развитием системного метаболического воспаления, индуцирующего развитие ИР [39].

Самой малоизученной группой метаболитов триптофана являются кинуренины. В настоящее время известно, что они являются агонистами рецепторов арилуглеводородов, активация которых вызывает окислительный стресс, повышение воспалительных факторов и преждевременное старение [52]. Это отлично продемонстрировано в исследовании E. Yu et al., в котором в течение 5 лет изучалась когорта пациентов с повышенным уровнем кинуренинов в крови. За время наблюдения у 231 из 985 пациентов развилось сердечно-сосудистое заболевание. В связи с этим было установлено, что повышенный исходный уровень кинуренинов был связан с более высоким риском развития инфаркта миокарда и сер-

дечно-сосудистой смерти [53]. Однако значение кинуренинов в развитии ИР еще предстоит выяснить.

H₂S является газотрансмиттером эндогенных сигналов у млекопитающих. Особенность H₂S в том, что он обладает бимодальным механизмом действия: низкие концентрации оказывают противоокислительное, противовоспалительное и цитопротективное действие, высокие концентрации – напротив, цитотоксический и провоспалительный эффект [54]. Высокие уровни H₂S на уровне ПЖЖ снижают секрецию инсулина путем уменьшения массы β-клеток [55]. Так, в исследовании L. Wu et al. у крыс Цукера с диабетом по сравнению с метаболически здоровыми животными на фоне ИР и гипергликемии наблюдались повышенный уровень H₂S, нарушение высвобождения инсулина и его общее снижение в плазме крови [56]. Таким образом, стоит предположить, что резкое увеличение H₂S в крови ассоциировано с дисфункцией β-клеток ПЖЖ, усугубляющейся в условиях ИР и приводящей к развитию углеводных нарушений.

ВЖК образуются из ПЖК под действием *Firmicutes* (30%), *Bacteroidetes* (14,4%) и *Actinobacteria* (8,9%) [33]. По данным J.B.J. Ward et al., урсодезоксихолевая кислота ослабляет высвобождение провоспалительных цитокинов и защищает от развития воспаления на уровне кишечных эпителиоцитов [57]. Более того, ВЖК обладают большим сродством с ядерными рецепторами Фарзеноида X (FXR) и мембранными рецепторами желчных кислот 5-го типа (TGR5) по сравнению с ПЖК [33]. Активация рецептора TGR5, находящегося на мембране большинства клеток человеческого организма, увеличивает синтез ГПП-1, повышает чувствительность тканей к инсулину, стимулирует расход энергии путем повышения конверсии тироксина в трийодтиронин, усиливает противовоспалительное действие путем ингибирования ядерного фактора κB в макрофагах [46]. Активация рецептора FXR в печени снижает синтез ПЖК путем ингибирования цитохрома P450 и увеличивает их окисление, в кишечнике увеличивает секрецию фактора роста фибробластов 15/19, увеличивающего расход энергии [46]. Более того, активация FXR ассоциирована с экспрессией гена инсулина [58]. Таким образом, снижение образования ВЖК в кишечнике на фоне дисбиоза КМ, вероятно, приводит к развитию ИР, дисфункции β-клеток ПЖЖ и развитию метаболических нарушений.

Роль воспаления, возникающего на фоне дисбиоза кишечной микробиоты, в развитии инсулинорезистентности

Как уже было сказано, КМ здорового человека способствует поддержанию целостности кишечного эпителия. Важность целостности кишечного барьера объясняется предотвращением трансмиссии микроорганизмов в системный кровоток и снижением риска развития системного воспаления. Такие кишечные метаболиты, как КЦЖК и индол, синтезируемые в основном грамположительными бактериями, способствуют сохранению плотных контактов между эпителиоцитами кишечника. Это предотвращает транспорт эндотоксинов и ЛПС в системный кровоток. При дисбиозе КМ снижается экспрессия белков плотных контактов и возникает дисбаланс между

гибелью и регенерацией кишечных эпителиоцитов, что увеличивает проницаемость кишечного барьера и активирует развитие системного воспалительного процесса [21, 59]. Кроме этого, при дисбиозе КМ (снижение грамположительных и увеличение грамотрицательных бактерий) резко повышается кишечная концентрация молекул зонулина. Вероятно, связывание зонулина с рецепторами на плотных контактах вызывает сокращение цитоскелета колоноцитов, приводя к повышенной проницаемости кишечной стенки и развитию системного воспаления [60]. Эффекты зонулина были изучены в исследовании J.M. Moreno-Navarrete et al., в котором повышенная концентрация зонулина у мужчин с метаболическими нарушениями была ассоциирована с более высокими уровнями индекса массы тела, триглицеридов и интерлейкина 6 (ИЛ-6) в крови. Более того, в исследовании отмечалась обратная корреляция между уровнем зонулина и чувствительностью тканей к инсулину [60].

Еще одним триггером развития системного метаболического воспаления на фоне дисбиоза КМ является повышение ЛПС грамотрицательных бактерий крови. Дело в том, что после того как ЛПС проникает в системный кровоток, он связывается с клетками Купфера в печени и вызывает активацию Т-клеток и повышенный синтез провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли- α и хемокинов [61]. Эти провоспалительные молекулы активируют стресс-зависимые киназы, которые, в свою очередь, фосфорилируют субстрат инсулинового рецептора, нарушая активацию внутриклеточного инсулинового каскада и резко снижая трансмиссию GLUT-4 на поверхность клеток. Формируется ИР [21, 62].

Роль разнообразия кишечной микробиоты в развитии инсулинорезистентности

Несомненно, дисбаланс грамположительных и грамотрицательных бактерий является причиной развития ИР. Это в первую очередь объясняется тем, что доминирование грамотрицательных бактерий изменяет количество активных метаболитов КМ и повышает уровень ЛПС в просвете кишечника. Действительно, в исследовании I. Medina-Vera et al. было выявлено, что у пациентов с СД2 на фоне ИР отмечалось резкое увеличение *Prevotella copri* (грамотрицательная бактерия) [63]. Однако грамположительные бактерии являются активаторами энергетического запаса. Это значит, что при их доминировании также будет развиваться ИР [64]. Действительно, в исследовании A. Koliada et al. было показано, что по мере увеличения индекса массы тела отмечалось повышение *Firmicutes* (грамположительные бактерии) и снижение *Bacteroidetes* (грамотрицательные бактерии) [64]. Однако, вопреки этим результатам, в исследовании H.J. Hu et al. не было обнаружено никакой разницы в отношении *Firmicutes* к *Bacteroidetes* между пациентами с СД2 и контрольной группой [65]. Дискордантные результаты наталкивают на мысль, что не только дисбаланс между грамположительными и грамотрицательными бактериями определяет риск развития ИР, но и непосредственно количественная представленность бактерий

в кишечнике. Так, результаты исследования Z. Chen et al. с участием 2166 пациентов, из которых 193 имели СД2, показали, что чем выше альфа-разнообразие (видовое) КМ, тем ниже ИР, чем меньше альфа-разнообразие, тем больше риск развития ИР и СД2 [66].

Влияние отдельных штаммов бактерий на развитие инсулинорезистентности

Важно, что не только дисбаланс грамположительных и грамотрицательных бактерий и снижение альфа-разнообразия ассоциированы с развитием ИР. Имеются данные, что отдельные представители КМ также влияют на чувствительность периферических тканей к инсулину. Так, по данным I.G. Macchione et al., *Akkermansia muciniphila* поддерживает непроницаемость кишечного барьера, снижает синтез факторов воспаления, предотвращает развитие ожирения и, следовательно, снижает риск развития ИР [67]. *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus gasseri* увеличивают экспрессию и транслокацию GLUT-4, стимулируя инсулин-опосредованное поглощение глюкозы периферическими тканями. *Lactobacillus rhamnosus* увеличивает уровень адипонектина в белой жировой ткани, тем самым снижая ИР [68]. *Faecalibacterium prausnitzii* снижает ИР и выраженность жирового гепатоза за счет активации синтеза КЦЖК и ГПП-1 [68, 69]. *Roseburia* участвует в синтезе бутирата, контролирует апоптоз колоноцитов, активирует кишечный глюконеогенез, обуславливает продукцию противовоспалительных цитокинов, что снижает риск развития системного метаболического воспаления, ведущего к развитию ИР [68].

Итак, качественное и количественное изменение состава КМ может индуцировать системное воспаление и развитие ИР путем снижения или резкого повышения продукции активных метаболитов, нарушения целостности кишечного барьера, повышения молекул зонулина в крови и увеличения транспорта ЛПС в системный кровоток. Таким образом, мы можем говорить о существовании микробиотической теории развития ИР, которая представлена на рисунке [39, 70].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МЕТФОРМИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Метформин является препаратом выбора в лечении СД2 уже на протяжении многих лет [71]. Его основным сахароснижающим действием считается подавление глюконеогенеза в печени, осуществляемое благодаря двум мишеням, расположенным в митохондриях гепатоцитов. К этим мишеням относятся респираторный комплекс I и митохондриальная глицерин-3-фосфатдегидрогеназа, функцию которых метформин подавляет. Это приводит к увеличению соотношения аденозинмонофосфата и аденозинтрифосфата, что приводит к подавлению экспрессии генов глюконеогенеза [72]. Кроме этого, метформин ингибирует транспорт глюкозы из кишечника в кровь путем увеличения анаэробного метаболизма глюкозы в энтероцитах [73]. Также имеются данные, что

- **Рисунок.** Схема микробиотической теории развития инсулинорезистентности [39, 70]
 ● **Figure.** Schematic of the microbiotic theory of the development of IR [39, 70]



метформин способен увеличивать синтез ГПП-1 клетками кишечника и влиять на состав КМ [74].

То, что метформин действительно способен изменять состав и разнообразие КМ, доказывается рядом исследований [75–78]. Так, по данным Н. Wu et al., трансплантация фекальной микробиоты мышам с углеводными нарушениями от доноров, которые в течение 4 нед. получали терапию метформинном, приводила к выраженному улучшению толерантности к глюкозе [75]. В исследовании Х. Tong et al. было продемонстрировано, что терапия метформинном была ассоциирована с увеличением альфа-разнообразия [76]. I. Elbere et al. показали, что терапия метформинном была связана со снижением численности трех родов семейства *Peptostreptococcaceae* через неделю после начала лечения [77], а по данным исследования М. Zhang et al. на фоне терапии метформинном у мышей Цукера с диабетом повышался уровень *Firmicutes*, в том числе *Lactobacillus*, что было ассоциировано с уменьшением эндотоксемии и повышенными уровнями ГПП-1 и инсулина в крови [78]. Таким образом, метформин действительно изменяет состав КМ. Вероятно, именно поэтому внутривенное введение метформина практически не имеет терапевтического эффекта [27].

Кишечная микробиота и эффективность метформина

Известно, что эффективность метформина у разных людей неодинакова. Значит, КМ, вероятнее всего, может влиять на сахароснижающую способность метформина. На данный момент количество исследований, оценивающих влияние КМ на эффективность терапии метформинном, резко ограничено, однако А. Koh et al. в своем исследовании продемонстрировали прямую связь между кишечным метаболитом пропионатом и уровнем глюкозы крови и доказали отсутствие сахароснижающего эффекта метформина в группе мышей, получающих пропионат [79]. Но по результатам данного исследования мы

можем судить только о косвенном влиянии КМ на эффективность терапии метформинном через призму избыточного уровня пропионата. Эффекты пропионата, других активных метаболитов КМ и отдельных кишечных представителей на действие метформина еще предстоит доказать в клинических исследованиях.

Известно, что КМ влияет на ИР путем как непосредственного воздействия активных метаболитов на ткани-мишени, так и изменения фармакодинамики метформина. Это значит, что, модулируя состав КМ, можно добиться лучших результатов в терапии СД2. Одним из возможных способов улучшения состава КМ является использование пищевых волокон, которые метаболизируются бактериями до образования в первую очередь КЦЖК [80]. Действительно, в исследовании Y. Liu et al., проведенном на лабораторных животных, было показано, что использование в течение 8 нед. экстракта полисахарида *Phellinus linteus* приводило к увеличению числа бактерий, продуцирующих КЦЖК [81].

Более высокий уровень активных метаболитов, образующийся на фоне терапии пищевыми волокнами, а также модуляция КМ под действием метформина может способствовать улучшению сахароснижающей способности последнего. Так, в работе J. Zheng et al. было продемонстрировано, что комбинация метформина и пребиотика манноолигосахарида способствовала улучшению толерантности к глюкозе и восстановлению островков ПЖЖ. К тому же совместное использование этих препаратов уменьшало численность условно патогенных *Clostridiales* и увеличивало количество *Akkermansia muciniphila* и *Bifidobacterium pseudolongum*, ассоциированных с улучшением углеводного обмена [82]. Следовательно, добавление пребиотиков к сахароснижающим препаратам, вероятно, является вполне логичной мерой, увеличивающей эффективность противодиабетических средств.

Побочные эффекты метформина, опосредованные кишечной микробиотой

У большинства людей, принимающих метформин, часто наблюдается диспепсия, развитие которой объясняется раздражением слизистой желудка и снижением всасывания глюкозы из кишечника в кровь [72]. Однако имеются данные, подтверждающие роль КМ в развитии побочных эффектов метформина. Так, I. Elbere et al. выявили прямую связь между побочными эффектами метформина и численностью *Escherichia coli* и *Shigella spp.* [77]. T. Bryrup et al. обнаружили прямую связь между бактериями семейства *Sutterella*, *Allisonella* и *Akkermansia* и желудочно-кишечными проявлениями на фоне терапии метформином [83]. Более того, несмотря на то что в исследовании L.J. McCreight et al. не оценивался состав КМ, авторы сделали вывод о том, что причиной развития побочных эффектов метформина являлись кишечные факторы, так как между группами пациентов, имеющих и не имеющих диспепсию, различия между уровнями лактата, желчных кислот, серотонина и метформина в крови выявлено не было [84]. Необходимо проведение дальнейших исследований, оценивающих безопасность терапии метформином в зависимости от исходного состава КМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря своим активным метаболитам КМ может изменять скорость катаболизма энергетических ресурсов человека, влиять на концентрацию ПЖК и ВЖК, контролировать целостность кишечной стенки и участвовать в развитии иммунных реакций. А значит, изменение качественного и количественного состава КМ может увеличивать риск развития ИР и заболеваний, ассоциированных с этим состоянием (СД2, АГ и др.). Препаратом первого выбора в лечении СД2 является метформин. Важно, что КМ способна влиять на эффективность и безопасность терапии данным препаратом. В настоящее время накоплено недостаточное количество данных о том, какие представители КМ ассоциированы с сахароснижающей способностью и развитием диспепсии на фоне лечения метформином. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований, что в будущем позволит персонализировать подход к стартовой сахароснижающей терапии в зависимости от исходного состава КМ.

Поступила / Received 04.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 24.03.2022

Принята в печать / Accepted 25.03.2022



Список литературы / References

1. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):35–45. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6248>.
2. Demidova T.Yu., Zenina S.G. Коррекция инсулинорезистентности – эффективный путь управления сахарным диабетом 2-го типа и другими компонентами метаболического синдрома. *Лечебное дело*. 2020;(2):6–15. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12206>.
3. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>.
4. Kolb H., Kempf K., Röhling M., Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. *BMC Med*. 2020;18(1):224. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01688-6>.
5. Elsayed A.K., Vimalraj S., Nandakumar M., Abdelalim E.M. Insulin resistance in diabetes: The promise of using induced pluripotent stem cell technology. *World J Stem Cells*. 2021;13(3):221–235. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i3.221>.
6. Artunc F., Schleicher E., Weigert C., Fritsche A., Stefan N., Häring H.U. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(12):721–737. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.145>.
7. Gosling A.L., Buckley H.R., Matisoo-Smith E., Merriman T.R. Pacific Populations, Metabolic Disease and 'Just-So Stories': A Critique of the 'Thrifty Genotype' Hypothesis in Oceania. *Ann Hum Genet*. 2015;79(6):470–480. <https://doi.org/10.1111/ahg.12132>.
8. Hegele R.A., Cao H., Harris S.B., Hanley A.J., Zinman B. The hepatic nuclear factor-1alpha G319S variant is associated with early-onset type 2 diabetes in Canadian Oji-Cree. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):1077–1082. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5528>.
9. Hay T. Commentary: The Invention of Aboriginal Diabetes: The Role of the Thrifty Gene Hypothesis in Canadian Health Care Provision. *Ethn Dis*. 2018;28(1 Suppl):247–252. <https://doi.org/10.18865/ed.28.S1.247>.
10. Ayub Q., Moutsianas L., Chen Y., Panoutsopoulou K., Colonna V., Pagani L. et al. Revisiting the thrifty gene hypothesis via 65 loci associated with susceptibility to type 2 diabetes. *Am J Hum Genet*. 2014;94(2):176–185. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.12.010>.
11. Speakman J.R., Westerterp K.R. A mathematical model of weight loss under total starvation: evidence against the thrifty-gene hypothesis. *Dis Model Mech*. 2013;6(1):236–251. <https://doi.org/10.1242/dmm.010009>.
12. Priante E., Verlato G., Giordano G., Stocchero M., Visentin S., Mardegan V., Baraldi E. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolic Approach. *Metabolites*. 2019;9(11):267. <https://doi.org/10.3390/metabo9110267>.
13. Hales C.N. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance in adulthood: the "thrifty phenotype" hypothesis revisited. *Acta Paediatr Suppl*. 1997;422:73–77. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb18350.x>.
14. Nakano Y. Adult-Onset Diseases in Low Birth Weight Infants: Association with Adipose Tissue Maldevelopment. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(5):397–405. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17039>.
15. Guarnotta V., Amato M.C., Pivonello R., Arnaldi G., Ciresi A., Trementino L. et al. The degree of urinary hypercortisolism is not correlated with the severity of Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2017;55:564–572. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0914-9>.
16. Joseph J.J., Golden S.H. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1391(1):20–34. <https://doi.org/10.1111/nyas.13217>.
17. Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(2):9–17. <https://doi.org/10.14341/omet201729-17>.
18. Pashentseva A.V., Verbovoy A.F., Sharonova L.A. Insulin resistance in therapeutic clinic. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(2):9–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet201729-17>.
19. Steptoe A., Hackett R.A., Lazzarino A.I., Bostock S., La Marca R., Carvalho L.A., Hamer M. Disruption of multisystem responses to stress in type 2 diabetes: investigating the dynamics of allostatic load. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(44):15693–15698. <https://doi.org/10.1073/pnas.1410401111>.
20. Gadgil M.D., Appel L.J., Yeung E., Anderson C.A., Sacks F.M., Miller E.R. The effects of carbohydrate, unsaturated fat, and protein intake on measures of insulin sensitivity: results from the OmniHeart trial. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1132–1137. <https://doi.org/10.2337/dc12-0869>.
21. Mirabelli M., Chiefari E., Arcidiacono B., Corigliano D.M., Brunetti F.S., Maggiano V. et al. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*. 2020;12(4):1066. <https://doi.org/10.3390/nu12041066>.
22. Scheithauer T.P.M., Rampanelli E., Nieuwdorp M., Vallance B.A., Verchere C.B., van Raalte D.H., Herrema H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020;11:571731. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>.
23. Iglesias Molli A.E., Penas Steinhardt A., López A.P., González C.D., Vilariño J., Frechtel G.D., Cerrone G.E. Metabolically healthy obese individuals present similar chronic inflammation level but less insulin-resistance than obese individuals with metabolic syndrome. *PLoS ONE*. 2017;12(12):e0190528. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190528>.
24. Straub R.H. Insulin resistance, selfish brain, and selfish immune system: an evolutionarily positively selected program used in chronic inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2 Suppl.):S4. <https://doi.org/10.1186/ar4688>.

24. Ruud J., Steculorum S.M., Brüning J.C. Neuronal control of peripheral insulin sensitivity and glucose metabolism. *Nat Commun.* 2017;8:15259. <https://doi.org/10.1038/ncomms15259>.
25. Sprengell M., Kubera B., Peters A. Brain More Resistant to Energy Restriction Than Body: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 2021;15:639617. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.639617>.
26. Piewngam P., De Mets F., Otto M. Intestinal microbiota: The hidden gems in the gut? *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(4):215–224. <https://doi.org/10.12932/AP-020720-0897>.
27. Salazar J., Angarita L., Morillo V., Navarro C., Martínez M. S., Chacín M. et al. Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators. *Nutrients.* 2020;12(10):3039. <https://doi.org/10.3390/nu12103039>.
28. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>.
29. Hsu C.L., Duan Y., Fouts D.E., Schnabl B. Intestinal virome and therapeutic potential of bacteriophages in liver disease. *J Hepatol.* 2021;75(6):1465–1475. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.003>.
30. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474(11):1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>.
31. Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1–24. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>.
32. Schoeler M., Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(4):461–472. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09512-0>.
33. Winston J.A., Theriot C.M. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota. *Gut Microbes.* 2020;11(2):158–171. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1674124>.
34. Stojanović O., Trajkovski M. Microbiota guides insulin trafficking in beta cells. *Cell Res.* 2019;29(8):603–604. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0200-5>.
35. Silva Y.P., Bernardi A., Frozza R.L. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>.
36. Roager H.M., Licht T.R. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Commun.* 2018;9(1):3294. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05470-4>.
37. Schwarcz R., Stone T.W. The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. *Neuropharmacology.* 2017;112(Pt B):237–247. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.08.003>.
38. Barton L.L., Ritz N.L., Fauque G.D., Lin H.C. Sulfur Cycling and the Intestinal Microbiome. *Dig Dis Sci.* 2017;62(9):2241–2257. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4689-5>.
39. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2020;92(10):97–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000778>.
Demidova T.Yu., Lobanova K.G., Oinotkinova O.S. Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes. *Terapevticheskie Arkhiv.* 2020;92(10):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000778>.
40. Liu H., Wang J., He T., Becker S., Zhang G., Li D., Ma X. Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Adv Nutr.* 2018;9(1):21–29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx009>.
41. Zhou D., Chen Y.W., Zhao Z.H., Yang R.X., Xin F.Z., Liu X.L. et al. Sodium butyrate reduces high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis through upregulation of hepatic GLP-1R expression. *Exp Mol Med.* 2018;50(12):1–12. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0183-1>.
42. Li Z., Yi C.X., Katiraei S., Koopman S., Zhou E., Chung C.K. et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut.* 2018;67(7):1269–1279. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314050>.
43. De la Cuesta-Zuluaga J., Mueller N.T., Álvarez-Quintero R., Velásquez-Mejía E.P., Sierra J.A., Correa-Agudelo V. et al. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients.* 2018;11(1):51. <https://doi.org/10.3390/nu11010051>.
44. Huang Y., Gao S., Chen J., Albrecht E., Zhao R., Yang X. Maternal butyrate supplementation induces insulin resistance associated with enhanced intramuscular fat deposition in the offspring. *Oncotarget.* 2017;8(8):13073–13084. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14375>.
45. Ji Y., Gao Y., Chen H., Yin Y., Zhang W. Indole-3-Acetic Acid Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice by Attenuation of Hepatic Lipogenesis, and Oxidative and Inflammatory Stress. *Nutrients.* 2019;11(9):2062. <https://doi.org/10.3390/nu11092062>.
46. Chen J., Vitetta L. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5214. <https://doi.org/10.3390/ijms21155214>.
47. Abildgaard A., Elfving B., Hokland M., Wegener G., Lund S. The microbial metabolite indole-3-propionic acid improves glucose metabolism in rats, but does not affect behaviour. *Arch Physiol Biochem.* 2018;124(4):306–312. <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1398262>.
48. Ma L., Li H., Hu J., Zheng J., Zhou J., Botchlett R. et al. Indole Alleviates Diet-Induced Hepatic Steatosis and Inflammation in a Manner Involving Myeloid Cell 6-Phosphofructo-2-Kinase/Fructose-2,6-Biphosphatase 3. *Hepatology.* 2020;72(4):1191–1203. <https://doi.org/10.1002/hep.31115>.
49. Yabut J.M., Crane J.D., Green A.E., Keating D.J., Khan W.I., Steinberg G.R. Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1092–1107. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00283>.
50. Young R.L., Lumsden A.L., Martin A.M., Schober G., Pezos N., Thazhath S.S. et al. Augmented capacity for peripheral serotonin release in human obesity. *Int J Obes (Lond).* 2018;42(11):1880–1889. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0047-8>.
51. Mishima Y., Ishihara S. Enteric Microbiota-Mediated Serotonergic Signaling in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10235. <https://doi.org/10.3390/ijms221910235>.
52. Kaiser H., Parker E., Hamrick M.W. Kynurenine signaling through the aryl hydrocarbon receptor: Implications for aging and healthspan. *Exp Gerontol.* 2020;130:110797. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110797>.
53. Yu E., Ruiz-Canela M., Guasch-Ferré M., Zheng Y., Toledo E., Clish C. et al. Increases in Plasma Tryptophan Are Inversely Associated with Incident Cardiovascular Disease in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Study. *J Nutr.* 2017;147(3):314–322. <https://doi.org/10.3945/jn.116.2417>.
54. Dilek N., Papapetropoulos A., Toliver-Kinsky T., Szabo C. Hydrogen sulfide: An endogenous regulator of the immune system. *Pharmacol Res.* 2020;161:105119. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105119>.
55. Zhang H., Huang Y., Chen S., Tang C., Wang G., Du J., Jin H. Hydrogen sulfide regulates insulin secretion and insulin resistance in diabetes mellitus, a new promising target for diabetes mellitus treatment? A review. *J Adv Res.* 2020;27:19–30. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.02.013>.
56. Wu L., Yang W., Jia X., Yang G., Duridanova D., Cao K., Wang R. Pancreatic islet overproduction of H2S and suppressed insulin release in Zucker diabetic rats. *Lab Invest.* 2009;89(1):59–67. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2008.109>.
57. Ward J.B.J., Lajczak N.K., Kelly O.B., O'Dwyer A.M., Giddam A.K., Gabhann J.N. et al. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(6):G550–G558. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00256.2016>.
58. Ma Q., Li Y., Li P., Wang M., Wang J., Tang Z. et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. *Biomed Pharmacother.* 2019;117:109138. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109138>.
59. Duttaroy A.K. Role of Gut Microbiota and Their Metabolites on Atherosclerosis, Hypertension and Human Blood Platelet Function: A Review. *Nutrients.* 2021;13(1):144. <https://doi.org/10.3390/nu13010144>.
60. Moreno-Navarrete J.M., Sabater M., Ortega F., Ricart W., Fernández-Real J.M. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e37160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037160>.
61. Успенский Ю.П., Барышников А.В., Балукоев Е.В. Дисбиоз кишечника, повышение проницаемости кишечной стенки и неалкогольная жировая болезнь печени. *Медицинский алфавит.* 2019;4(38):48–53. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-48-53](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-48-53).
Uspensky Yu.P., Baryshnikov A.V., Balukoev E.V. Colon dysbiosis, increasing of intestinal wall permeability and non-alcohol fatty liver disease. *Medical Alphabet.* 2019;4(38):48–53. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-48-53](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-48-53).
62. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., Ширинский В.П., Воронников А.В., Кочегура Т.Н. и др. Сахарный диабет 2-го типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. *Сахарный диабет.* 2018;21(5):364–375. <https://doi.org/10.14341/DM9730>.
Dedov I.I., Tkachuk V.A., Gusev N.B., Shirinsky V.P., Voronnikov A.V., Kochegura T.N. et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutic targets. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(5):364–375. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9730>.
63. Medina-Vera I., Sanchez-Tapia M., Noriega-López L., Granados-Portillo O., Guevara-Cruz M., Flores-López A. et al. A dietary intervention with functional foods reduces metabolic endotoxaemia and attenuates biochemical abnormalities by modifying faecal microbiota in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2019;45(2):122–131. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.004>.
64. Koliada A., Syzenko G., Moseiko V., Budovska L., Puchkov K., Perederiy V. et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol.* 2017;17(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1027-1>.
65. Hu H.J., Park S.G., Jang H.B., Choi M.K., Park K.H., Kang J.H. et al. Obesity Alters the Microbial Community Profile in Korean Adolescents. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0134333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134333>.
66. Chen Z., Radjabzadeh D., Chen L., Kurilshnikov A., Kavousi M., Ahmadiar F. et al. Association of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes With Gut Microbial Diversity: A Microbiome-Wide Analysis From Population Studies. *JAMA Netw Open.* 2021;4(7):e2118811. <https://doi.org/10.1001/jamanetwopen.2021.18811>.
67. Macchione I.G., Lopetuso L.R., Ianaro G., Napoli M., Gibiino G., Rizzatti G. et al. Akkermansia muciniphila: key player in metabolic and gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(18):8075–8083. https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_19024.

68. Gurung M., Li Z., You H., Rodrigues R., Jump D.B., Morgun A., Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>.
69. Gu Y., Wang X., Li J., Zhang Y., Zhong H., Liu R. et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun*. 2017;8(1):1785. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01682-2>.
70. Caricilli A.M., Saad M.J. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5(3):829–851. <https://doi.org/10.3390/nu5030829>.
71. Spiering M.J. The mystery of metformin. *J Biol Chem*. 2019;294(17):6689–6691. <https://doi.org/10.1074/jbc.CL119.008628>.
72. Minamii T., Nogami M., Ogawa W. Mechanisms of metformin action: In and out of the gut. *J Diabetes Investig*. 2018;9(4):701–703. <https://doi.org/10.1111/jdi.12864>.
73. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>.
74. Apostolova N., Iannantuoni F., Gruevska A., Muntane J., Rocha M., Victor V.M. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox Biol*. 2020;34:101517. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101517>.
75. Wu H., Esteve E., Tremaroli V., Khan M. T., Caesar R., Mannerås-Holm L. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017;23(7):850–858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>.
76. Tong X., Xu J., Lian F., Yu X., Zhao Y., Xu L. et al. Structural Alteration of Gut Microbiota during the Amelioration of Human Type 2 Diabetes with Hyperlipidemia by Metformin and a Traditional Chinese Herbal Formula: a Multicenter, Randomized, Open Label Clinical Trial. *mBio*. 2018;9(3):e02392–17. <https://doi.org/10.1128/mBio.02392-17>.
77. Elbere I., Kalnina I., Silamikelis I., Konrade I., Zaharenko L., Sekace K. et al. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0204317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204317>.
78. Zhang M., Feng R., Yang M., Qian C., Wang Z., Liu W., Ma J. Effects of metformin, acarbose, and sitagliptin monotherapy on gut microbiota in Zucker diabetic fatty rats. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000717. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000717>.
79. Koh A., Mannerås-Holm L., Yunn N.O., Nilsson P.M., Ryu S.H., Molinaro A. et al. Microbial Imidazole Propionate Affects Responses to Metformin through p38γ-Dependent Inhibitory AMPK Phosphorylation. *Cell Metab*. 2020;32(4):643–653.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.012>.
80. Holscher H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017;8(2):172–184. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290756>.
81. Liu Y., Wang C., Li J., Li T., Zhang Y., Liang Y., Mei Y. *Phellinus linteus* polysaccharide extract improves insulin resistance by regulating gut microbiota composition. *FASEB J*. 2020;34(1):1065–1078. <https://doi.org/10.1096/fj.201901943RR>.
82. Zheng J., Li H., Zhang X., Jian M., Luo C., Lu Z. et al. Prebiotic Mannan-Oligosaccharides Augment the Hypoglycemic Effects of Metformin in Correlation with Modulating Gut Microbiota. *J Agric Food Chem*. 2018;66(23):5821–5831. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00829>.
83. Bryrup T., Thomsen C.W., Kern T., Allin K.H., Brandslund I., Jørgensen N.R. et al. Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: results of a non-blinded, one-armed intervention study. *Diabetologia*. 2019;62(6):1024–1035. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4848-7>.
84. McCreight L.J., Stage T.B., Connelly P., Loneragan M., Nielsen F., Prehn C. et al. Pharmacokinetics of metformin in patients with gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(7):1593–1601. <https://doi.org/10.1111/dom.13264>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Лобанова К.Г., Шевцова Н.С.

Написание текста – Лобанова К.Г., Шевцова Н.С.

Обзор литературы – Лобанова К.Г., Шевцова Н.С., Короткова Т.Н., Кочина А.С.

Перевод на английский язык – Кочина А.С.

Утверждение окончательного варианта статьи – Демидова Т.Ю., Короткова Т.Н., Кочина А.С.

Contribution of authors:

Concept of the article – Kristina G. Lobanova, Nadezhda S. Shevtsova

Text development – Kristina G. Lobanova, Nadezhda S. Shevtsova

Literature review – Kristina G. Lobanova, Nadezhda S. Shevtsova, Tatiana N. Korotkova, Anna S. Kochina

Translation into English – Anna S. Kochina

Approval of the final version of the article – Tatiana Yu. Demidova, Tatiana N. Korotkova, Anna S. Kochina

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; Scopus ID: 7003771623; SPIN-код 9600-9796; t.y.demidova@gmail.com

Лобанова Кристина Геннадьевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; SPIN-код 6044-1684; miss.sapog@mail.ru

Шевцова Надежда Сергеевна, студентка 6-го курса лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; nshevcova01@gmail.com

Короткова Татьяна Николаевна, заведующий лабораторией клинической биохимии, иммунологии и аллергологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21; SPIN-код 6502-3727

Кочина Анна Сергеевна, аспирант кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; anna_kochina_@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Scopus ID: 7003771623; t.y.demidova@gmail.com

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

Nadezhda S. Shevtsova, Student of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; nshevcova01@gmail.com

Tatiana N. Korotkova, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry, Immunology and Allergology, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia

Anna S. Kochina, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; anna_kochina_@mail.ru

Метформин при предиабете: ключевые механизмы профилактики диабета и кардиометаболических рисков

А.Ю. Бабенко, <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina_babenko@mail.ru

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

Резюме

Сегодня мировым медицинским сообществом предиабет рассматривается как ранний сахарный диабет. Накопленные научные данные свидетельствуют о том, что предиабет характеризуется спектром осложнений, аналогичных при сахарном диабете, т. е. ухудшение сердечно-сосудистого прогноза начинается уже на стадии предиабета. В текущий период времени метформин фактически является единственным препаратом, широко назначаемым для лечения предиабета с целью профилактики сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Между тем метаболически нездоровое ожирение, характеризующееся гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, ассоциировано со значительно более неблагоприятным течением предиабета и с самым высоким риском развития как сахарного диабета 2-го типа, так и сердечно-сосудистых заболеваний, развития/прогрессии хронической болезни почек. Приоритетность метформина для коррекции наиболее прогностически неблагоприятных фенотипов предиабета – тема настоящего обзора, который также посвящен описанию наиболее значимых механизмов, обеспечивающих те эффекты метформина, которые лежат в основе коррекции ключевых нарушений, детерминирующих неблагоприятный прогноз предиабета. В частности, обозначена роль нездорового питания, его эффектов на развитие дисбаланса в составе микробиоты желудочно-кишечного тракта, который, в свою очередь, влечет за собой каскад метаболических нарушений, лежащих в основе формирования метаболического нездоровья. Обозначена ключевая роль метформина как препарата, защищающего от развития этих нарушений. Представленные в обзоре данные будут полезны для персонализации выбора как объема вмешательств, так и их характера у пациентов с разными фенотипическими характеристиками.

Ключевые слова: предиабет, микробиота, метформин, инкретины, липополисахариды

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Для цитирования: Бабенко А.Ю. Метформин при предиабете: ключевые механизмы профилактики диабета и кардиометаболических рисков. *Медицинский совет*. 2022;16(10):96–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-96-103>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Metformin in prediabetes: key mechanisms for the prevention of diabetes and cardiometabolic risks

Alina Yu. Babenko, <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina_babenko@mail.ru

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

Abstract

Today, prediabetes is regarded by the world medical community as early diabetes mellitus. The accumulated research evidence shows that prediabetes is characterized by a spectrum of complications that are similar to those of diabetes mellitus, which means that the deterioration of cardiovascular prognosis starts already at the stage of prediabetes. In the current timeframe, metformin is actually the only drug that is widely prescribed for the treatment of prediabetes to prevent type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases associated with insulin resistance and hyperinsulinemia. Meanwhile, metabolically unhealthy obesity characterized by hyperinsulinemia and insulin resistance is associated with a significantly unfavourable course of prediabetes, as well as the highest risk of developing both type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases, development/progression of chronic kidney disease. The theme of this review is the priority of metformin for the management of the most prognostically unfavourable phenotypes of prediabetes. The review is also devoted to the description of the most significant mechanisms that provide effects of metformin underlying the management of key disorders that determine the unfavourable prognosis of prediabetes. In particular, it sets forth the role of unhealthy nutrition, its effects on the development of imbalance of the composition of gut microbiota, which, in turn, entails a cascade of metabolic disorders underlying the development of metabolic ill health. The review sets forth the key role of metformin as a drug that protects against the development of these disorders. The information presented in this review will be useful to personalize the choice of both the scope and nature of interventions in patients with different phenotypic characteristics.

Keywords: prediabetes, microbiota, metformin, incretins, lipopolysaccharides

Acknowledgments: The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

For citation: Babenko A.Yu. Metformin in prediabetes: key mechanisms for the prevention of diabetes and cardiometabolic risks. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):96–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-96-103>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) давно обозначен как эквивалент сердечно-сосудистой (СС) патологии. И действительно, его развитие ассоциировано с резким повышением риска СС-заболеваемости и смертности. Риск ишемической болезни сердца повышен при СД в 3,77 раза (1,74; 8,17) [1], половина пациентов с СД 2-го типа (СД2) имеют хроническую болезнь почек (ХБП) [2], 15% – хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [3], и это в 2,5 раза больше, чем у людей без СД2 [4].

Между тем накоплены данные, свидетельствующие о том, что ряд кардиоваскулярных проблем формируется еще на стадии предиабета, особенно в случае его развития на фоне висцерального ожирения, которое играет ведущую роль среди факторов, взаимосвязанных с ранним развитием ХСН и ХБП. В исследовании ARIC был проведен анализ связи индекса массы тела (ИМТ) с основными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в линейных моделях с поправкой на другие факторы риска (возраст, пол, курение, алкоголь, физическая активность, наличие СД, уровень давления, липидов и скорости клубочковой фильтрации), и было показано, что для риска ХСН имеется наиболее выраженная зависимость от ИМТ [5]. Старт каскада метаболических нарушений, ведущих как к СД, так и к ассоциированным с ним СС-проблемам, происходит с гиперкалорийного питания с высоким содержанием жиров и углеводов с высоким гликемическим индексом. Как показали современные исследования, такие характеристики питания ассоциированы с повышением риска ССЗ еще до развития ожирения и СД [6–8].

Известно, что ожирение – гетерогенное состояние, характеризующееся избыточным накоплением жира в различных жировых депо, и развитие предиабета и других метаболических нарушений ассоциировано именно с висцеральным типом. В норме избыток питательных веществ депонируется в подкожной жировой ткани (ПЖТ), однако нарушение метаболического здоровья ассоциировано со смещением депонирования жиров в висцеральное депо и с депонирования за счет гиперплазии адипоцитов к их гипертрофии, увеличению объема [9, 10]. Причины этих изменений активно изучаются. Несомненно, важным фактором является отсутствие адекватного расхода энергии, что в условиях переполнения классического депо (ПЖТ) ведет к перераспределению потоков энергии в альтернативные депо (висцеральная ЖТ (ВЖТ), органная ЖТ). В недавнем проспективном

исследовании пациентов с инсулин-чувствительным и инсулинорезистентным ожирением (оценка чувствительности к инсулину методом зугликемического гиперинсулинемического клэмпа) было показано, что предикторами сохранения/утраты метаболического здоровья, помимо нормальной чувствительности к инсулину, были фенотип ожирения, идентифицированный по объему ВЖТ и окружности талии, тощая масса тела, ИМТ, уровень инсулина сыворотки натощак и содержание жира в печени. Таким образом, важным причинным фактором развития различных кардиометаболических заболеваний является накопление ЖТ в целевых органах и периорганном пространстве.

В последние годы многие исследователи отметили сначала существенные различия в СС-прогнозе у пациентов с СД2 [11] и в риске развития как СД2, так и ССЗ у пациентов с предиабетом в зависимости от количества ВЖТ и жира в печени [12, 13]. Эктопия ЖТ в различные органы является значительным фактором в формировании гетерогенных по последствиям фенотипов ожирения. При этом каждый вариант органной эктопии ЖТ (эпикардальный, мезентериальный (вокруг кишечника), ретроперитонеальный (в том числе околопочечный), гонадальный, оментальный (желудок, селезенка), печеночный, панкреатический жир) вносит вклад в особенности клинической манифестации [12]. Так, накопление ЖТ в области ворот почек коррелирует с артериальным давлением и альбуминурией, накопление в эпикардальной области ассоциировано с повышенным риском артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности, накопление жира в области поджелудочной железы обратно коррелирует с секреторной функцией β -клеток, а накопление жира в печени ассоциировано с печеночной инсулинорезистентностью, повышением продукции феттина-А, развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). При этом феттин-А модулирует секреторную активность эндокриноцитов поджелудочной железы и может вызывать редифференцировку β -клеток в α -клетки, что ассоциировано со снижением β -клеточного резерва. В исследовании N. Stefan et al. пациенты с предиабетом были поделены на фенотипы низкого и высокого риска развития СД на основании индекса НОМА- β (Homeostasis model assessment beta – показатель, отражающий β -клеточный резерв), выраженности инсулинорезистентности, количества ВЖТ и наличия НАЖБП [13]. При этом только 31% пациентов с фенотипом высокого риска (есть висцеральное ожирение,

НАЖБП, высокий индекс НОМА-IR, снижен индекс НОМА-β) достиг нормогликемии на вмешательствах изменения образа жизни по сравнению с 67% людей с фенотипом низкого риска (нет НАЖБП, высокий индекс НОМА-β) [14].

Имеются данные о том, что не только вероятность перехода предиабета в диабет, но и СС-риск значимо выше у пациентов с предиабетом на фоне висцерального ожирения и НАЖБП. Так, в недавнем исследовании R. Wagner et al. (2021), в рамках которого было выделено 6 фенотипов предиабета, именно фенотип с высоким содержанием ВЖТ и жира в печени (6-й фенотип) был ассоциирован с самым высоким СС-риском [15]. Таким образом, накопление ЖТ в висцеральном депо и печени ассоциировано с формированием фенотипа предиабета с высоким риском развития как СД2, так и ССЗ.

КЛЮЧЕВЫЕ НАРУШЕНИЯ, ДЕТЕРМИНИРУЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ФЕНОТИПА ПРЕДИАБЕТА

В качестве одной из ключевых причин переключения депонирования избытка энергии с ПЖТ в ВЖТ рассматривается нарушение баланса различных субтипов бактерий, формирующих микробиоту желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека с уменьшением численности лактат- и бутират-продуцирующих бактерий под воздействием глико- и липотоксических эффектов нутриентов [16]. Эти изменения, в свою очередь, способствуют нарушению продукции инкретинов. Изменение сигналинга из ЖКТ может играть существенную роль в перепрограммировании пути депонирования в ЖТ: с гиперплазии ПЖТ, которая характеризует метаболически здоровое ожирение, на гипертрофию адипоцитов и усиление накопления жиров в ВЖТ и органных адипоцитах с формированием эктопии ЖТ и изменением функции органных адипоцитов через ряд механизмов.

В качестве одного из них рассматривается так называемая метаболическая эндотоксемия. Отмечено значимо большее повышение плазменных уровней липополисахаридов (ЛПС) после еды с высоким содержанием жиров [17, 18]. Это связано с транслокацией ЛПС через слизистую оболочку кишечника. Прием пищи с высоким содержанием жиров дозозависимо повышает в кишечнике продукцию ЛПС грамотрицательными бактериями. В свою очередь, имеющееся при таком стереотипе питания ухудшение активности бактерий, секретирующих муцин (*A. muciniphila*), приводит к нарушению барьерной функции кишечника и поступлению ЛПС из кишечника в кровь. ЛПС связываются SR-BI (scavenger receptor class B type I – рецептор-мусорщик класса B типа I), что способствует усилению их включения в хиломикроны. Эти комплексы транспортируются через лимфу в кровоток, где ЛПС переносятся на другие липопротеины, преимущественно на липопротеины высокой плотности (ЛПВП), транслокациями. ЛПС, связанные SR-BI, усиливают транзитоз липопротеинов через эндотелиальный барьер и эндцитоз в адипоциты. Адипоциты, в наибольшем

количестве поглощающие богатые ЛПС липопротеины, достигают большого размера (гипертрофируются). ЛПС внутри гипертрофированных адипоцитов активируют каспазы-4, -5, -11, что может вызвать высоковоспалительный тип запрограммированной гибели клеток (пироптоз). Гибель адипоцитов происходит, когда размер адипоцитов увеличивается до такой степени, что внутриклеточная концентрация ЛПС инициирует пироптоз. Кроме того, макрофаги в ЖТ, захватывая ЛПС-содержащие липопротеины, изменяют свой фенотип с M2 на M1. Таким образом, утечка ЛПС в кровь активирует неспецифическое воспаление, влияет на метаболизм печени, жировой и мышечной ткани. Эти эндотоксины также могут изменять активность нервной системы тонкого кишечника и оси «кишечник – головной мозг» за счет модуляции активности вагусного нерва, влияя на регуляцию аппетита. В итоге повышение уровня ЛПС в плазме рассматривается как один из пусковых механизмов, приводящих к развитию гипертрофии адипоцитов, метавоспаления и резистентности к инсулину [19, 20]. А значит, диет-индуцированные нарушения в составе кишечного микробиома способствуют развитию всех вышеперечисленных нарушений, возникшее хроническое воспаление может приводить к метаболической дисрегуляции во многих органах (в самом кишечнике, ЖТ, мышцах, печени и мозге), в частности, через модуляцию врожденной и адаптивной иммунной системы.

Не меньший вклад в перепрограммирование пути депонирования в ЖТ – с гиперплазии ПЖТ на гипертрофию адипоцитов и усиление накопления жиров в ВЖТ и органных адипоцитах – могут вносить изменения сигналинга из ЖКТ как через изменение продукции метаболитов микробиоты (короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК)), так и модификацию продукции гормонов ЖКТ (инкретинов, холецистокинина и т. п.). Описанные выше изменения в составе микробиома сопровождаются изменением продукции и эффектов специфических метаболитов, генерируемых кишечными бактериями, прежде всего КЦЖК (лактат, бутират, пропионат, ацетат и сукцинит). Эти метаболиты могут влиять на местный и системный иммунный ответ и модулируют метаболический гомеостаз [21].

Среди гормонов ЖКТ наиболее логичным кандидатом на ключевой фактор репрограммирования является глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП), который в нормальных условиях отвечает за депонирование липидов в ПЖТ [22]. Роль ГИП в регуляции накопления энергии в ЖТ и развитии метаболических нарушений подтверждается тем, что ГИП оказывает эффекты на все ключевые ткани, важные для контроля гомеостаза глюкозы и липидов, стимулирует биосинтез и секрецию инсулина и увеличивает жизнеспособность клеток островков. ГИП непосредственно через свой рецептор (GIPRs) на адипоцитах регулирует метаболизм липидов, модулируя липолиз и липогенез в зависимости от уровня инсулина. Натощак ГИП стимулирует секрецию глюкагона и липолиз в ПЖТ, а в постпищевом статусе (повышение уровня глюкозы и инсулина) он ингибирует

секрецию глюкагона, стимулирует секрецию инсулина и адипогенез в ПЖТ, увеличивает поступление ТГ в ПЖТ. Нарушение сигналинга ГИП может способствовать переключению накопления жира из ПЖТ в ВЖТ. В наших более ранних исследованиях мы отмечали повышенный уровень ГИП натощак без адекватного увеличения его уровня в постпищевом статусе, что может свидетельствовать о резистентности к нему. В условиях нарушенной чувствительности ПЖТ может увеличиваться депонирование жира в ВЖТ.

Избыток нутриентов может приводить к срыву адаптивных механизмов ауторегуляции в клетках, в частности, к нарушению процессов аутофагии. В условиях избытка питательных веществ клетки увеличивают синтез новых структур, что приводит к функциональной перегрузке митохондрий и увеличению продукции свободных радикалов и пероксидов, оказывающих токсические эффекты на структуры клетки. Состояние избытка нутриентов характеризуется подавлением аутофагии – процесса, ответственного за уничтожение поврежденных органоидов. Глюкоза и продукты метаболизма липидов, такие как диацилглицерол, подавляют формирование аутофагальных вакуолей и их слияние с лизосомами для лизиса. Подавление аутофагии приводит к накоплению поврежденных органоидов, которые являются основным субстратом для оксидативного стресса и стресса эндоплазматического ретикулаума.

Гиперинсулинемия и липотоксичность, сопровождающие висцеральное, метаболически нездоровое ожирение, вызывают активацию системного воспаления и усиление образования конечных продуктов гликирования, нарушающих синтез оксида азота (NO) и увеличивающих выработку свободных радикалов, которые, в свою очередь, вовлечены в индукцию оксидативного стресса и накопления продуктов перекисного окисления. Фактически гиперинсулинемическое ожирение и СД2 представляют собой состояния хронического избытка энергии, в условиях которого происходят активация пути Akt/mTORC1 и подавление активируемого энергетическим ограничением SIRT1 и его нисходящих исполнительных элементов PGC-1 α , фактора роста фибробласта 21 (FGF21) и активируемой аденозинмонофосфатом протеинкиназы (AMPK) [23, 24]. В период эмбриогенеза активация Akt/mTORC1 способствует росту и развитию сердца, однако у взрослых людей она приводит к нарушению процесса аутофагии, а гиперактивность, которая может быть обеспечена гиперинсулинемией, вызывает сердечную недостаточность, тогда как подавление передачи сигналов Akt уменьшает выраженность гипертрофии и фиброза миокарда и задерживает развитие сердечной недостаточности [23, 24]. AMPK в миокарде противодействует Akt/mTORC1. В итоге предиабет и СД2 характеризуются уменьшенной активацией SIRT1/PGC-1 α /FGF21 и AMPK, а также подавлением аутофагии. Эти нарушения характеризуют именно инсулинорезистентные состояния с высоким уровнем инсулина, так как он непосредственно подавляет аутофагию через ингибирование SIRT1 и активирует передачу сигналов Akt/mTORC1 [25, 26].

ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА НА КЛЮЧЕВЫЕ НАРУШЕНИЯ, ДЕТЕРМИНИРУЮЩИЕ ПЕРЕХОД ПРЕДИАБЕТА В САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В последние годы представления о ключевых эффекторных органах метформина сместились с печени на ЖКТ. Наиболее весомым аргументом в пользу этого является то, что при внутривенном введении метформина не оказывает глюкозоснижающих эффектов [27, 28], а его концентрация в слизистой кишечника в 30–300 раз превышает плазменную [29, 30]. На данный момент установлено, что метформин оказывает позитивные эффекты на уровне ЖКТ даже в условиях сохранения патологического стереотипа питания. Так, одним из путей реализации эффектов метформина является усиление высвобождения глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) через стимуляцию натриево-глюкозного котранспортера-1 (SGLT-1), который играет доминирующую роль в секреции ГПП1 [31–33]. Эффект метформина на увеличение экспрессии SGLT-1 реализуется через восстановление микробиоты верхних отделов тонкого кишечника, дисбиоз которой, в свою очередь, развивался под воздействием диеты с высоким содержанием жиров [34]. В качестве ключевого модулятора метаболизма глюкозы в ЖКТ и экспрессии SGLT-1 рассматривают обилие бактерий рода *Lactobacillus* и продукцию ими метаболитов, которые снижались под воздействием жирной еды и восстанавливались после введения метформина, несмотря на сохранение высокожирового питания [35].

Механизмы взаимодействия метформина с микробиомом кишечника включают не только регуляцию метаболизма глюкозы, но и увеличение продукции КЦЖК, нормализацию кишечной проницаемости для ЛПС, модуляцию иммунного ответа и взаимодействие с желчными кислотами [36]. *Bacteroidetes*, в норме изобилующие в кишечнике, из КЦЖК вырабатывают в основном ацетат и пропионат, которые обеспечивают защитные эффекты против резистентности к инсулину [37–39]. В эксперименте лечение метформином на фоне высокожировой диеты обеспечивало увеличение обилия *Bacteroides* – одного из родов в типе *Bacteroidetes* [40, 41]. Кроме того, терапия метформином увеличивала в кишечнике обилие бутират-продуцирующих бактерий *Butyricimonas spp.* [40, 41], *Allobaculum* [42], а также *Parabacteroides* – продуцента сукцината [38, 40, 43, 44]. В клинических исследованиях было продемонстрировано увеличение концентрации бутирата и пропионата в образцах фекалий людей, получающих метформин [45], что согласуется с результатами экспериментальных исследований, показавших, что метформин увеличивает пул бактерий, продуцирующих эти КЦЖК [38, 40, 41, 43, 44, 46]. Бутират, в свою очередь, повышает чувствительность к инсулину [47] и регулирует секрецию гормонов кишечника [48], в частности инкретинов.

Метформин в экспериментальных исследованиях значительно увеличивал продукцию ГПП1, но не ГИП, однако значительно активировал экспрессию тканевых рецепто-

ров как ГПП1, так и ГИП [49], увеличивая тканевую чувствительность к обоим инкретинам [50–53].

Эффекты метформина на восстановление кишечной проницаемости, нарушение которой также вызывается диетой с высоким содержанием жиров, реализуются через модуляцию экспрессии генов *MUC2* и *MUC5*, которые способствуют повышению уровня муцина [54], и увеличение обилия *A. muciniphila*, участвующей в выработке муцина. С увеличением экспрессии *MUC2* на терапии метформином увеличивается продукция муциновых белков зонулина-1 и окклюдина [55, 56] а кишечная проницаемость снижается [57]. *A. muciniphila* также проявляет противовоспалительные эффекты в кишечнике. Уровни матричной рибонуклеиновой кислоты интерлейкин (IL) 6 и IL-1 β значительно снижаются при восстановлении обилия *A. muciniphila* на фоне лечения метформином [58], как и концентрация ЛПС [38, 41, 59, 60]. Эти эффекты *A. muciniphila* на воспаление также были продемонстрированы в исследованиях на людях [61]. Повышение обилия *Bacteroides* и *Butyricimonas* на терапии метформином тоже отрицательно коррелирует с экспрессией IL-6 и IL-1 β [38]. Эффекты метформина на соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* также были подтверждены в нескольких клинических исследованиях [45, 62, 63], хотя были и нейтральные результаты [64].

Еще одной существенной точкой приложения эффектов метформина являются желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая кислота), которые синтезируются из холестерина в печени и секретируются в кишечник, где превращаются во вторичные желчные кислоты, такие как дезоксихолевая и литохолевая кислота, с участием ферментов и микробиоты кишечника. Они играют существенную роль в метаболизме глюкозы и липидов [65] через ряд метаболических путей. Желчные кислоты связываются с несколькими внутриклеточными ядерными рецепторами, включая фарнезоидный X-рецептор, прегнановый X-рецептор и рецепторы, связанные с G-белком [66]. Метформин замедляет метаболизм желчных кислот в кишечнике, пролонгируя их действие [50, 67, 68]. Обилие *Firmicutes* и *Bacteroidetes* коррелирует с концентрацией желчных кислот и кишечных гормонов, предполагая, что метформин косвенно регулирует секрецию гормонов кишечника через метаболизм желчных кислот [66, 69]. Существенным аргументом, подтверждающим важность эффектов метформина на микробиоту, стали результаты недавнего метаанализа метагеномных данных, показавшего, что микробиом кишечника был менее богат у пациентов с СД2 без лечения метформином, и его разнообразие восстановилось почти до показателей здоровых людей контрольной группы на лечении метформином [70].

В современном мире именно нездоровый стереотип питания является основной причиной развития метаболических нарушений, ведущих к формированию инсулинорезистентности, СД2 и его СС-осложнений. Уникальность эффектов метформина состоит в том, что он может нивелировать пагубные эффекты патологического стереотипа питания (богатого жирами и продуктами с высоким гли-

кемическим индексом) как на состав микробиоты [40], так и на последующие системные эффекты.

Клинические исследования по превенции диабета показали, что значительная доля профилактических эффектов метформина, позволяющих предотвратить переход предиабета в диабет, ассоциирована с его эффектами на массу тела. Экспериментальные исследования позволили установить специфические пути реализации этих эффектов. Так, в эксперименте было показано, что лечение метформином в течение 14 нед. у мышей значительно предотвращало ожирение, вызванное диетой с высоким содержанием жиров, и связанную с ним воспалительную реакцию за счет увеличения экспрессии FGF21 – ключевого метаболического гормона, который улучшает липолиз в бурой ЖТ, предотвращая накопление жира [46]. Кроме того, метформин может предотвратить ожирение у мышей, увеличивая метаболическую активность бурой ЖТ [38].

В последние годы значительную роль в реализации патологических эффектов ожирения на метаболизм отводят модуляции экспрессии и продукции фактора дифференцировки роста 15 (GDF15). GDF15 является цитокином активации клеток и реакции на стресс семейства нейротрофических факторов, полученных из линии глиальных клеток, входит в суперсемейство TGF- β (transforming growth factor beta – трансформирующий фактор роста β). Он действует через недавно идентифицированный рецептор орфанного семейства GFR α под названием GFRAL и передает сигналы через корецептор Ret. Клеточный стресс и заболевания приводят к повышению экспрессии и уровня GDF15 в сыворотке крови, вызывая анорексию, потерю веса и изменения метаболизма, преимущественно за счет воздействия на область заднего мозга. Его эффекты в основном независимы от других регулирующих аппетит гормонов (лептина, грелина, ГПП1). GDF15 также проявляет противовоспалительные эффекты [71].

В последние годы накоплены данные, демонстрирующие, что реализация протективных эффектов метформина в отношении влияния на метаболизм высокожирового питания может вовлекать GDF15. Недавно в обсервационном эпидемиологическом исследовании отмечена сильная связь использования метформина с циркулирующими уровнями GDF15 [72]. В двух независимых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях уровни GDF15 в крови значительно увеличивались при терапии метформином [73, 74]. У мышей дикого типа пероральный метформин увеличивал GDF15 в циркуляции и его экспрессию преимущественно в дистальной кишке и почках. При этом метформин предотвращал увеличение массы тела на диете с высоким содержанием жиров у мышей дикого типа, но не у мышей с отсутствовавшим GDF15 или его рецептором GFRAL. У мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, эффекты метформина на снижение массы тела блокировались антителом – антагонистом GFRAL. Метформин оказывал влияние как на потребление, так и на расход энергии только в присутствии GDF15. При

этом гликемические эффекты метформина не зависели от GDF15.

Еще одним важным моментом является то, что при отсутствии GDF15 или блокаде его рецептора GFRAL в эксперименте увеличивалось эктопическое накопление жира. Так, у мышей с нокаутом гена GDF15 отмечалось выраженное накопление жира в печени с развитием НАЖБП [75]. Таким образом, GDF15 может быть еще одним регулятором, вовлеченным в определение локализации депонирования жира, и эффекты метформина на GDF15 могут играть важную роль в уменьшении патологического депонирования ЖТ, а значит, и в профилактике прогрессии изменений в рамках наиболее неблагоприятного фенотипа предиабета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффекты метформина на проницаемость кишечника, поступление в кровоток ЛПС, модуляцию оси «кишечник – центральная нервная система», продукцию КЦЖК и желчных кислот, изменение уровней FGF21 и GDF15 позволяют существенно уменьшить выраженность патологического репрограммирования запаса жиров из гиперплазированных адипоцитов ПЖТ в гипертрофированные адипоциты ВЖТ, развитие метавоспаления и инсулинорезистентности, что, в свою очередь, может

существенно снизить риск перехода предиабета в диабет, прежде всего при наиболее неблагоприятных его фенотипах, ассоциированных с висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью, НАЖБП. В то же время реализация эффектов метформина в ЖКТ ассоциирована с развитием таких побочных эффектов, как диарея и метеоризм.

Между тем в настоящее время в Российской Федерации оригинальный метформин представлен препаратом Глюкофаж® Лонг. При приеме препарата отмечалась меньшая частота возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с метформином немедленного высвобождения [76]. Кроме того, 96,5% пациентов с СД2 продемонстрировали очень высокую приверженность к терапии препаратом Глюкофаж® Лонг. Высокая приверженность сопровождалась улучшением показателей гликемического контроля и хорошей переносимостью препарата. Однократный прием препарата приводил к большей удовлетворенности пациентов лечением благодаря удобству применения [77]. Таким образом, использование данной инновационной формы препарата в наибольшей степени обеспечивает реализацию описанных эффектов метформина.



Поступила / Received 24.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2022

Принята в печать / Accepted 14.05.2022

Список литературы / References

- Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpusalo E., Tuomilehto J., Salonen J.T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709–2716. <https://doi.org/10.1001/jama.288.21.2709>.
- Thomas M.C., Cooper M.E., Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(2):73–81. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.173>.
- Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>.
- Nichols G.A., Gullion C.M., Koro C.E., Ephross S.A., Brown J.B. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1879–1884. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1879>.
- Ndumele C.E., Matsushita K., Lazo M., Bello N., Blumenthal R.S., Gerstenblith G. et al. Obesity and Subtypes of Incident Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8):e003921. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003921>.
- Jenkins D.J.A., Dehghan M., Mente A., Bangdiwala S.I., Rangarajan S., Srichaikul K. et al. Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1312–1322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007123>.
- Leow M.K., Henry C.J. Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2021;385(4):378. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2107926>.
- Kirkpatrick C.F., Maki K.C. Dietary Influences on Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(10):62. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00954-z>.
- Morigny P., Boucher J., Arner P., Langin D. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(5):276–295. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00471-8>.
- Stenkula K.G., Erlanson-Albertsson C. Adipose cell size: importance in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(2):R284–R295. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00257.2017>.
- Ahlqvist E., Storm P., Käräjämäki A., Martinell M., Dorkhan M., Carlsson A. et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361–369. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2).
- Häring H.U. Novel phenotypes of prediabetes? *Diabetologia*. 2016;59(9):1806–1818. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4015-3>.
- Stefan N., Fritsche A., Schick F., Häring H.U. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):789–798. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00082-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00082-6).
- Stefan N., Staiger H., Wagner R., Machann J., Schick F., Häring H.U., Fritsche A. A high-risk phenotype associates with reduced improvement in glycaemia during a lifestyle intervention in prediabetes. *Diabetologia*. 2015;58(12):2877–2884. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3760-z>.
- Wagner R., Heni M., Tabák A.G., Machann J., Schick F., Randrianarisoa E. et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021;27(1):49–57. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9>.
- Hur K.Y., Lee M.S. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig*. 2015;6(6):600–609. <https://doi.org/10.1111/jdi.12328>.
- Van Son J., Koekkoek L.L., La Fleur S.E., Serlie M.J., Nieuwdorp M. The Role of the Gut Microbiota in the Gut-Brain Axis in Obesity: Mechanisms and Future Implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2993. <https://doi.org/10.3390/ijms22062993>.
- Rastelli M., Knauf C., Cani P.D. Gut Microbes and Health: A Focus on the Mechanisms Linking Microbes, Obesity, and Related Disorders. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(5):792–800. <https://doi.org/10.1002/oby.22175>.
- Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*. 2017;46(4):562–576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>.
- Hersoug L.G., Møller P., Loft S. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity. *Obes Rev*. 2016;17(4):297–312. <https://doi.org/10.1111/obr.12370>.
- Postler T.S., Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab*. 2017;26(1):110–130. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.008>.
- Møller C.L., Vistisen D., Færch K., Johansen N.B., Witte D.R., Jonsson A. et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Is Associated With Lower Low-Density Lipoprotein But Unhealthy Fat Distribution, Independent of Insulin: The ADDITION-PRO Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):485–493. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3133>.
- Mejles D.N., Zoumpoulidou G., Markou T., Rostron K.A., Patel R., Lay K. et al. The cardiomyocyte "redox rheostat": redox signalling via the AMPK-mTOR axis and regulation of gene and protein expression balancing sur-

- vival and death. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;129:118–129. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.02.006>.
24. Krzysiak T.C., Thomas L., Choi Y.J., Auclair S., Qian Y., Luan S. et al. An Insulin-Responsive Sensor in the SIRT1 Disordered Region Binds DBC1 and PACS-2 to Control Enzyme Activity. *Mol Cell.* 2018;72(6):985–998.e7. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.007>.
 25. Paula-Gomes S., Gonçalves D.A., Baviera A.M., Zanon N.M., Navegantes L.C., Kettelhut I.C. Insulin suppresses atrophy- and autophagy-related genes in heart tissue and cardiomyocytes through AKT/FOXO signaling. *Horm Metab Res.* 2013;45(12):849–855. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1347209>.
 26. Baek J.H., Jin S.M., Bae J.C., Lee J.H., Yu T.Y., Kim S.K. et al. Serum Calcium and the Risk of Incident Metabolic Syndrome: A 4.3-Year Retrospective Longitudinal Study. *Diabetes Metab J.* 2017;41(1):60–68. <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.41.1.60>.
 27. Stepensky D., Friedman M., Raz I., Hoffman A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the glucose-lowering effect of metformin in diabetic rats reveals first-pass pharmacodynamic effect. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(8):861–868. <https://doi.org/10.1124/dmd.30.8.861>.
 28. Bailey C.J., Mynett K.J., Page T. Importance of the intestine as a site of metformin-stimulated glucose utilization. *Br J Pharmacol.* 1994;112(2):671–675. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1994.tb13128.x>.
 29. Bailey C.J., Wilcock C., Scarpello J.H. Metformin and the intestine. *Diabetologia.* 2008;51(8):1552–1553. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1053-5>.
 30. Tucker G.T., Casey C., Phillips P.J., Connor H., Ward J.D., Woods H.F. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12(2):235–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01206.x>.
 31. Gorboulev V., Schürmann A., Vallon V., Kipp H., Jaschke A., Klessen D. et al. Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes.* 2012;61(1):187–196. <https://doi.org/10.2337/db11-1029>.
 32. Kuhre R.E., Frost C.R., Svendsen B., Holst J.J. Molecular mechanisms of glucose-stimulated GLP-1 secretion from perfused rat small intestine. *Diabetes.* 2015;64(2):370–382. <https://doi.org/10.2337/db14-0807>.
 33. Parker H.E., Adriaenssens A., Rogers G., Richards P., Koepsell H., Reimann F., Gribble F.M. Predominant role of active versus facilitative glucose transport for glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetologia.* 2012;55(9):2445–2455. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2585-2>.
 34. Bauer P.V., Duca F.A., Waise T.M.Z., Rasmussen B.A., Abraham M.A., Dranse H.J. et al. Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway. *Cell Metab.* 2018;27(1):101–117.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.019>.
 35. Sun L., Xie C., Wang G., Wu Y., Wu Q., Wang X. et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med.* 2018;24(12):1919–1929. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0222-4>.
 36. Lee C.B., Chae S.U., Jo S.J., Jerng U.M., Bae S.K. The Relationship between the Gut Microbiome and Metformin as a Key for Treating Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3566. <https://doi.org/10.3390/ijms22073566>.
 37. Den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D.J., Bakker B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2325–2340. <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>.
 38. Lee H., Lee Y., Kim J., An J., Lee S., Kong H. et al. Modulation of the gut microbiota by metformin improves metabolic profiles in aged obese mice. *Gut Microbes.* 2018;9(2):155–165. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1405209>.
 39. Rios-Covian D., Arboleya S., Hernandez-Barranco A.M., Alvarez-Buylla J.R., Ruas-Madiedo P., Gueimonde M., de los Reyes-Gavilan C.G. Interactions between Bifidobacterium and Bacteroides species in cofermentations are affected by carbon sources, including exopolysaccharides produced by bifidobacteria. *Appl Environ Microbiol.* 2013;79(23):7518–7524. <https://doi.org/10.1128/AEM.02545-13>.
 40. Ryan P.M., Patterson E., Carafa I., Mandal R., Wishart D.S., Dinan T.G. et al. Metformin and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Differentially Modulate the Intestinal Microbiota and Plasma Metabolome of Metabolically Dysfunctional Mice. *Can J Diabetes.* 2020;44(2):146–155.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.05.008>.
 41. Zhang W., Xu J.H., Yu T., Chen Q.K. Effects of berberine and metformin on intestinal inflammation and gut microbiome composition in db/db mice. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109131. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109131>.
 42. Li X., Wang E., Yin B., Fang D., Chen P., Wang G. et al. Effects of Lactobacillus casei CCFM419 on insulin resistance and gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Benef Microbes.* 2017;8(3):421–432. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0167>.
 43. Zheng J., Li H., Zhang X., Jiang M., Luo C., Lu Z. et al. Prebiotic Mannan-Oligosaccharides Augment the Hypoglycemic Effects of Metformin in Correlation with Modulating Gut Microbiota. *J Agric Food Chem.* 2018;66(23):5821–5831. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00829>.
 44. Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y., Kim M.S., Whon T.W., Lee M.S., Bae J.W. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut.* 2014;63(5):727–735. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>.
 45. Wu H., Esteve E., Tremaroli V., Khan M.T., Caesar R., Mannerås-Holm L. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med.* 2017;23(7):850–858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>.
 46. Lee H., Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(19):5935–5943. <https://doi.org/10.1128/AEM.01357-14>.
 47. Gao Z., Yin J., Zhang J., Ward R.E., Martin R.J., Lefevre M. et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes.* 2009;58(7):1509–1517. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>.
 48. Lin H.V., Frassetto A., Kowalik E.J. Jr, Nawrocki A.R., Lu M.M., Kosinski J.R. et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e35240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>.
 49. Lynn F.C., Thompson S.A., Pospisilik J.A., Ehses J.A., Hinke S.A., Pamir N. et al. A novel pathway for regulation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor expression in beta cells. *FASEB J.* 2003;17(1):91–93. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0243fje>.
 50. Ahmadi S., Razazan A., Nagpal R., Jain S., Wang B., Mishra S.P. et al. Metformin Reduces Aging-Related Leaky Gut and Improves Cognitive Function by Beneficially Modulating Gut Microbiome/Goblet Cell/Mucin Axis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(7):e9–e21. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa056>.
 51. Liu Y., Wang C., Li J., Li T., Zhang Y., Liang Y., Mei Y. Phellinus linteus polysaccharide extract improves insulin resistance by regulating gut microbiota composition. *FASEB J.* 2020;34(1):1065–1078. <https://doi.org/10.1096/fj.201901943RR>.
 52. Pryor R., Norvaisas P., Marinos G., Best L., Thingholm L.B., Quintaneiro L.M. et al. Host-Microbe-Drug-Nutrient Screen Identifies Bacterial Effectors of Metformin Therapy. *Cell.* 2019;178(6):1299–1312.e29. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.003>.
 53. Cui H.X., Zhang L.S., Luo Y., Yuan K., Huang Z.Y., Guo Y. A Purified Anthraquinone-Glycoside Preparation From Rubus Chingii Ameliorates Type 2 Diabetes Mellitus by Modulating the Gut Microbiota and Reducing Inflammation. *Front Microbiol.* 2019;10:1423. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01423>.
 54. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojarvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143(4):913–916.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>.
 55. Delzenne N.M., Cani P.D., Everard A., Neyrinck A.M., Bindels L.B. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2015;58(10):2206–2217. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3712-7>.
 56. Balakumar M., Prabhu D., Sathishkumar C., Prabu P., Rokana N., Kumar R. et al. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):279–295. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1317-7>.
 57. Carvalho B.M., Guadagnini D., Tsukumo D.M.L., Schenka A.A., Latuf-Filho P., Vassallo J. et al. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia.* 2012;55(10):2823–2834. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2648-4>.
 58. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480–484. <https://doi.org/10.1038/nature07540>.
 59. Ma W., Chen J., Meng Y., Yang J., Cui Q., Zhou Y. Metformin Alters Gut Microbiota of Healthy Mice: Implication for Its Potential Role in Gut Microbiota Homeostasis. *Front Microbiol.* 2018;9:1336. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01336>.
 60. Rosario D., Benfeitas R., Bidkhori G., Zhang C., Uhlen M., Shoaie S., Mardinoglu A. Understanding the Representative Gut Microbiota Dysbiosis in Metformin-Treated Type 2 Diabetes Patients Using Genome-Scale Metabolic Modeling. *Front Physiol.* 2018;9:775. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00775>.
 61. Depommier C., Everard A., Druart C., Plovier H., Van Hul M., Vieira-Silva S. et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019;25(7):1096–1103. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>.
 62. Napolitano A., Miller S., Nicholls A.W., Baker D., Van Horn S., Thomas E. et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e100778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100778>.
 63. De la Cuesta-Zuluaga J., Mueller N.T., Corrales-Agudelo V., Velásquez-Mejía E.P., Carmona J.A., Abad J.M., Escobar J.S. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care.* 2017;40(1):54–62. <https://doi.org/10.2337/dc16-1324>.

64. Elbere I., Kalnina I., Silamikelis I., Konrade I., Zaharenko L., Sekace K. et al. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0204317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204317>.
65. Li T., Chiang J.Y. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev*. 2014;66(4):948–983. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008201>.
66. Sansome DJ., Xie C., Veedfald S., Horowitz M., Rayner C.K., Wu T. Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(2):141–148. <https://doi.org/10.1111/dom.13869>.
67. Scarpello J.H., Hodgson E., Howlett H.C. Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1998;15(8):651–656. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199808\)15:8<651::AID-DIA628>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199808)15:8<651::AID-DIA628>3.0.CO;2-A).
68. Meng X.M., Ma X.X., Tian Y.L., Jiang Q., Wang L.L., Shi R. et al. Metformin improves the glucose and lipid metabolism via influencing the level of serum total bile acids in rats with streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(9):2232–2237. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/12704>.
69. Brønden A., Albér A., Rohde U., Rehfeld J.F., Holst J.J., Vilsbøll T., Knop F.K. Single-Dose Metformin Enhances Bile Acid-Induced Glucagon-Like Peptide-1 Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4153–4162. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01091>.
70. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., Falony G., Le Chatelier E., Sunagawa S. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262–266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>.
71. Breit S.N., Brown D.A., Tsai V.W. The GDF15-GFRAL Pathway in Health and Metabolic Disease: Friend or Foe? *Annu Rev Physiol*. 2021;83:127–151. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022020-045449>.
72. Gerstein H.C., Pare G., Hess S., Ford R.J., Sjaarda J., Raman K. et al. Growth Differentiation Factor 15 as a Novel Biomarker for Metformin. *Diabetes Care*. 2017;40(2):280–283. <https://doi.org/10.2337/dc16-1682>.
73. Natali A., Nesti L., Venturi E., Shore A.C., Khan F., Gooding K. et al. Metformin is the key factor in elevated plasma growth differentiation factor-15 levels in type 2 diabetes: A nested, case-control study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):412–416. <https://doi.org/10.1111/dom.13519>.
74. Preiss D., Lloyd S.M., Ford I., McMurray J.J., Holman R.R., Welsh P. et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(2):116–124. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70152-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70152-9).
75. Coll A.P., Chen M., Taskar P., Rimmington D., Patel S., Tadross J.A. et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature*. 2020;578(7795):444–448. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1911-y>.
76. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(4):565–572. <https://doi.org/10.1185/030079904125003278>.
77. Аметов А.С., Барыкина И.Н., Бондарь И.А., Вайсберг А.Р., Вербовая Н.И., Жукова Л.А. и др. Приверженность пациентов терапии метформином пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг) в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;(4):52–63. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2017-00054>.
Ametov A.S., Barykina I.N., Bondar I.A., Vaysberg A.R., Verbovaya N.I., Zhukova L.A. et al. Adherence of patients to the metformin therapy with prolonged action (Glucophage® Long) in real clinical practice in the Russian Federation. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2017;(4):52–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2017-00054>.

Информация об авторе:

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики, заведующий научно-исследовательской лабораторией предиабета и метаболических нарушений Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», заведующий научно-исследовательской лабораторией диабетологии, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; alina_babenko@mail.ru

Information about the author:

Alina Yu. Babenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, Head of the Research Laboratory of Prediabetes and Metabolic Disorders of the World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Head of the Research Laboratory of Diabetology, Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; alina_babenko@mail.ru

Пищевые волокна как элемент терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями: простое решение сложной проблемы

Т.Ю. Демидова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Т.Н. Короткова², <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>, tntisha@gmail.com

А.С. Кочина¹, <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>, anna_kochina_@mail.ru

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

² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

Резюме

Заболевания сердечно-сосудистой системы часто встречаются в виде коморбидного фона у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Проблема коморбидности при диабете является актуальной в связи с прогрессированием СД2, осложняющего течение любой патологии и повышающего шансы на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. На сегодняшний день медицина располагает инновационными сахароснижающими препаратами, которые доказали свою безопасность и пользу в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность демонстрируют недостаточную эффективность лекарственной терапии. Отсутствие успешности терапии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний частично можно объяснить недостаточным ведением работы по устранению модифицируемых факторов риска, таких как гиподинамия, курение, избыточное и неправильное питание. Разработки в области пищевых волокон позволяют рассуждать об их внедрении в рацион питания пациентов с СД2 и сердечно-сосудистой патологией вследствие доказанного положительного влияния на углеводный обмен и сердечно-сосудистые заболевания. Одним из перспективных представителей пищевых волокон является экстракт плодов циамописа четырехкрыльничкового. Он продемонстрировал свою эффективность в отношении улучшения углеводного обмена и липидного профиля, модулируя метаболические параметры пациентов с СД2 и снижая риски сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо этого, неоспоримыми преимуществами биологически активной добавки на основе экстракта плодов циамописа четырехкрыльничкового являются удобная форма применения и отсутствие побочных эффектов.

Ключевые слова: пищевые волокна, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, экстракт плодов циамописа четырехкрыльничкового, частично гидролизованная гуаровая камедь

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Короткова Т.Н., Кочина А.С. Пищевые волокна как элемент терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями: простое решение сложной проблемы. *Медицинский совет*. 2022;16(10):104–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-104-109>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dietary fiber is a reliable and apparent element of treatment for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases: an easy solution to a complicated problem

Tatiana Yu. Demidova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Tatiana N. Korotkova², <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>, tntisha@gmail.com

Anna S. Kochina¹, <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>, anna_kochina_@mail.ru

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

² Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustyinsky proezd, Moscow, 109240, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases are a frequent comorbid condition in patients with type 2 diabetes mellitus (t2DM). This problem tends to remain acute because of the progression of t2DM, which increases the chances of cardiovascular events. Medicine today has a range of innovative hypoglycemic drugs, which proved their safety and effectiveness towards diseases of cardiovascular system. However, high cardiovascular mortality demonstrates that the medication is not enough effective. Partly lack of success may be

explained by not enough work with unmodified risk factors, such as physical activity, smoking and excessive and wrong nutrition. Studies about dietary fiber (DF) let us discuss their including in the dietary plan of patients with t2DM and cardiovascular diseases. One of the promising DF types is *Cyamopsis tetragonoloba* extract. It showed its effectiveness concerning carbohydrate metabolism and lipid profile, improving, metabolic features of t2DM patients and lowering the risks of cardiovascular events. What is more, the advantage of *Cyamopsis tetragonoloba* extract is easy to use and has no side effects.

Keywords: dietary fiber, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, partly hydrolyzes guar gum, *Cyamopsis tetragonoloba* extract

For citation: Demidova T.Yu., Korotkova T.N., Kochina A.S. Dietary fiber is a reliable and apparent element of treatment for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases: an easy solution to a complicated problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):104–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-104-109>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы находятся на первом месте среди причин смертности во всем мире. Согласно данным Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association), частота сердечно-сосудистых заболеваний среди населения старше 20 лет составляет 49,2% [1]. Не менее актуальной проблемой является сахарный диабет 2-го типа (СД2), который хоть официально и не зарегистрирован в качестве одной из лидирующих причин смерти, является постоянно прогрессирующим заболеванием и способствует развитию тяжелых осложнений. Большое количество пациентов с СД2 страдают патологией сердечно-сосудистой системы. Сочетание этих заболеваний ставит под угрозу активное долголетие пациента.

В настоящее время интенсивное развитие эндокринологии позволяет назначать пациентам противодиабетические препараты, не только направленные на снижение уровня глюкозы, но также обладающие плеiotропными эффектами в отношении различных органов и тканей. Тем не менее неутешительная статистика в отношении количества пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, а также количества смертей и острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий демонстрирует недостаточную эффективность диагностики и профилактики, как первичной, так и вторичной, в отношении сердечно-сосудистой системы.

Хорошо известно, что важную роль в управлении СД2, помимо сахароснижающей терапии, играет модификация образа жизни, которая включает в себя коррекцию питания, расширение физической активности и отказ от вредных привычек. Часто этим факторам управления заболеванием уделяется недостаточно внимания. Основной акцент во многих случаях делается на подбор сахароснижающей терапии, при этом важность модификации образа жизни либо недостаточно подчеркивается лечащим врачом, либо не оценивается в должной степени пациентом.

Гиподинамия и неправильное питание являются характерной чертой современного образа жизни, который является наиболее приемлемым для многих людей и позволяет им адаптироваться к нарушенному режиму труда и отдыха, напряженной работе, а также справляться со стрессом. Такие особенности поведения способствуют росту количества пациентов с ожирением и другими метаболическими

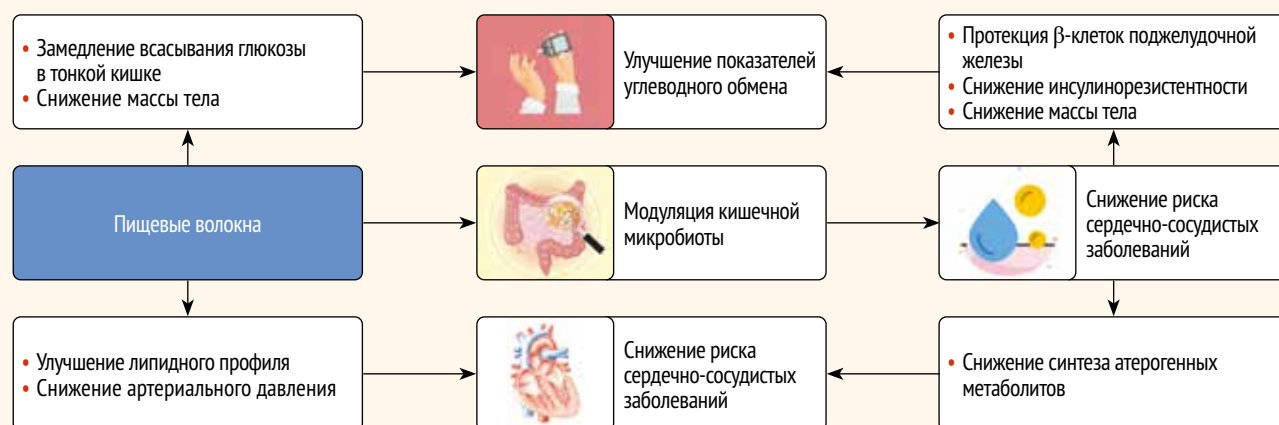
нарушениями. Помимо этого, многочисленные исследования говорят о повышенной встречаемости психических расстройств в связи с недостаточной двигательной активностью, неудовлетворенностью питанием и хроническим стрессом [2]. Несомненно, гиподинамия и несбалансированное питание являются факторами риска множества других хронических заболеваний. Однако особенно важно подчеркнуть, насколько опасно недооценивать влияние сидячего образа жизни для пациентов с уже имеющимися хроническими заболеваниями, в особенности СД2 и сердечно-сосудистой патологией [3].

Если в отношении физической активности есть возможность найти определенные компромиссы с пациентом, например, расширить ее за счет прогулок или других видов активности, которые будут интересны самому пациенту, то в случае пересмотра питания ситуация связана с более выраженными трудностями. Многие пациенты не могут позволить себе отказаться от сытных и недорогих продуктов в пользу достаточного количества овощей и фруктов, богатых пищевыми волокнами (ПВ) и другими питательными веществами. Актуальной задачей современной медицины является убедить пациентов в необходимости коррекции питания для первичной или вторичной профилактики осложнений. Одним из возможных выходов из этой ситуации является добавление к питанию препаратов ПВ.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

В настоящее время известно несколько механизмов воздействия ПВ на организм. Наиболее целенаправленным действием обладает модификация кишечной микробиоты (КМ) под влиянием ПВ. Свообразным посредником между КМ и организмом пациента являются метаболиты КМ, основные из которых – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Ацетат, пропионат и бутират, встречающиеся в большем количестве по сравнению с остальными КЦЖК, во многих исследованиях продемонстрировали свое положительное влияние в виде повышения чувствительности к инсулину, снижения постпрандиальной гликемии и гликемии натощак, а также долгосрочное влияние на углеводный обмен в виде снижения гликированного гемоглобина [4].

● **Рисунок 1.** Кардиометаболические эффекты пищевых волокон
 ● **Figure 1.** Cardiometabolic effects of dietary fibers



Кроме этого, представлены данные об улучшении липидного профиля и снижении артериального давления (АД) при приеме ПВ, что уменьшает риск развития и прогрессирования атеросклеротических заболеваний [5].

Также коррекция микробиоты под влиянием ПВ способствует развитию иммунной системы, опосредует активацию иммунных клеток, пролиферацию Т-лимфоцитов и продукцию цитокинов, повышая защитные функции организма, что является особенно важным для пациентов, иммунная система которых ослаблена в силу прогрессирования СД2 [6].

Другим механизмом влияния ПВ на метаболизм и некоторые факторы сердечно-сосудистого риска является изменение физических и химических свойств пищевого содержимого желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Во-первых, этот механизм обеспечивает дополнительное влияние на состав и функции КМ, что также отражается на продукции КЦЖК [7], а во-вторых, способствует регуляции скорости пассажа пищи в ЖКТ. Замедление опорожнения желудка способствует усилению чувства насыщения и, соответственно, коррекции пищевого поведения в сторону уменьшения употребления пищи и снижения массы тела. Регуляция пассажа пищевого комка в кишечнике позволяет влиять на скорость и эффективность усвоения питательных веществ, также способствуя профилактике ожирения (рис. 1) [8].

УПРАВЛЕНИЕ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С ПОМОЩЬЮ ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН

Одним из ярких представителей ПВ является частично гидролизированный экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльничкового, который на российском рынке носит название «ОптиФайбер». Циамопсис четырехкрыльничковый (*Cyamopsis tetragonoloba*) выращивался в Индии с древних времен. С 1950-х гг. его плоды стали перерабатывать в гуаровую камедь (ГК) и использовать в качестве пищевой добавки [9]. Несмотря на большое количество положительных эффектов ГК, ее высокая вязкость представляла серьезное препятствие на пути к добавлению этого вида ПВ в продукты питания. Решением проблемы стала переработка ГК в частично гидролизированный вид путем ферментативного гидролиза. «ОптиФайбер» не задерживает воду

из пищи и не обладает вкусом и запахом [10]. По этим причинам добавление частично гидролизованной ГК (ЧГК) в пищу не связано с рисками или изменением вкусовых характеристик пищи. В 1993 г. экспертами Американского общества экспериментальной биологии (American Society for Experimental Biology) было предложено повсеместное добавление ЧГК в продукты питания населения [11].

Положительное влияние приема ЧГК на углеводный обмен неоднократно проиллюстрировано в исследованиях на мышах [12], крысах [13], здоровых добровольцах [14], а также пациентах с инсулиннезависимым СД [15]. Исследование T. Takahashi et al. продемонстрировало снижение постпрандиальных уровней глюкозы у мышей через 15, 30, 45, 60 и 120 мин после приема ЧГК. Сравнивались результаты в группах обычного питания, не содержащего ЧГК, и питания с включением 3,0 и 6,0 г/л ЧГК. Снижение уровня глюкозы не зависело от дозы употребляемых ПВ, однако в группах мышей, получавших 3,0 и 6,0 г/л ЧГК, уровни глюкозы были ниже, чем в контрольной группе на протяжении всего исследования, а к 120-й мин оказались почти на 25% меньше, чем в контрольной группе. Исследователи объясняют эффективное снижение постпрандиальной гликемии при приеме ЧГК уменьшением всасывания глюкозы в тонком кишечнике благодаря вязкости ЧГК [16].

В исследовании V. Dall'Alba et al. ЧГК продемонстрировала положительное влияние на параметры углеводного обмена у пациентов с длительным стажем СД2. У 22 пациентов из контрольной группы и 23 пациентов, получавших по 10 г ЧГК в день, оценивали такие параметры углеводного обмена, как гликированный гемоглобин, окружность талии и масса тела в начале исследования, а затем через 4 и 6 нед. В группе пациентов, которые получали ЧГК, окружность талии уменьшилась со 103,5 см до 102,1 см, а через 6 нед. от начала терапии ЧГК составляла 102,3 см. Гликированный гемоглобин у этих же пациентов составлял 6,88% в начале исследования, к 4-й нед. уменьшился до 6,64%, а к 6-й составлял 6,57%. Также в этом исследовании оценивалась суточная экскреция альбумина у пациентов. В группе ЧГК этот показатель уменьшился с 6,8 до 4,5 мг за 4 нед. и состав-

лял 6,2 мг через 6 нед., что позволяет предположить наличие нефропротективных свойств ЧГГК. При этом единственным изменением, которое коснулось контрольной группы, стало небольшое снижение веса с 77 до 76,2 и 76,1 кг через 4 и 6 нед. соответственно [17].

В исследовании кратковременного влияния ЧГГК в сравнении с питанием без ПВ на углеводный обмен было обнаружено снижение глюкозы и инсулина через 4 ч после приема пищи у пациентов с СД2. Уровень глюкозы составлял $15,9 \pm 2,3$ ммоль/л в группе пациентов, получающих стандартную смесь для энтерального питания, содержащую сахарозу. Показатель глюкозы в группе получивших смесь для энтерального питания с фруктозой оказался равен $12,2 \pm 1,5$ ммоль/л. Значительно более низкие значения были у глюкозы крови в группе пациентов, которым к смеси для энтерального питания с фруктозой была добавлена ЧГГК в количестве 20 г, – $8,9 \pm 1,8$ ммоль/л. Аналогичные результаты наблюдались и в отношении инсулина: показатели составили 692 ± 128 , 556 ± 109 и 448 ± 60 в группах, получающих смесь с сахарозой, фруктозой и фруктозой с добавлением ЧГГК соответственно (рис. 2) [15].

Также в исследованиях отмечается значимое снижение экскреции глюкозы с мочой в группе пациентов, получающих 21 г/сут ЧГГК, по сравнению с плацебо как следствие более эффективного снижения глюкозы крови. В течение 3 мес. наблюдения в контрольной группе было выявлено повышение экскреции глюкозы с мочой с $30,3 \pm 10,2$ до $48,6 \pm 11,3$ г/сут, в то время как в группе ЧГГК было отмечено снижение экскреции глюкозы с мочой с $24,2 \pm 9,8$ до $19,4 \pm 7,0$ г/сут [18].

Опосредованное влияние на углеводный обмен ЧГГК оказывают с помощью модуляции состава и функций КМ. В исследовании M. Velázquez et al. человеческой фекальной микробиоты *in vitro* было продемонстрировано, что общая продукция КЦЖК при добавлении ЧГГК за 24 ч увеличилась в 9 раз (с $5,9 \pm 0,06$ до $54,6 \pm 0,7$ мг/мл), что в 2–4 раза превышает результат 8 других пребиотиков, участвовавших в исследовании. В первые 12 ч количество бутирата возросло в рекордные 17 раз, что также превысило в 2–4 раза подобную эффективность других пребиотиков. Пропионат за 24 ч возрос с $1,9 \pm 0,2$ до $19,8 \pm 0,03$ мг/мл [19]. Повышение

продукции КЦЖК во многих исследованиях было ассоциировано с улучшением параметров углеводного обмена за счет протективного эффекта в отношении инулин-секретирующих β -клеток поджелудочной железы [20] и повышения чувствительности к инсулину [21]. Особый интерес представляет повышение глюконеогенеза вследствие приема ПВ. Сукцинат, образующийся в результате преобразования ПВ микробиотой кишечника, в просвете кишечника превращается в глюкозу, запуская кишечный глюконеогенез, что способствует снижению глюконеогенеза в печени, повышает толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину [17].

ВЛИЯНИЕ ЧАСТИЧНО ГИДРОЛИЗОВАННОЙ ГУАРОВОЙ КАМЕДИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

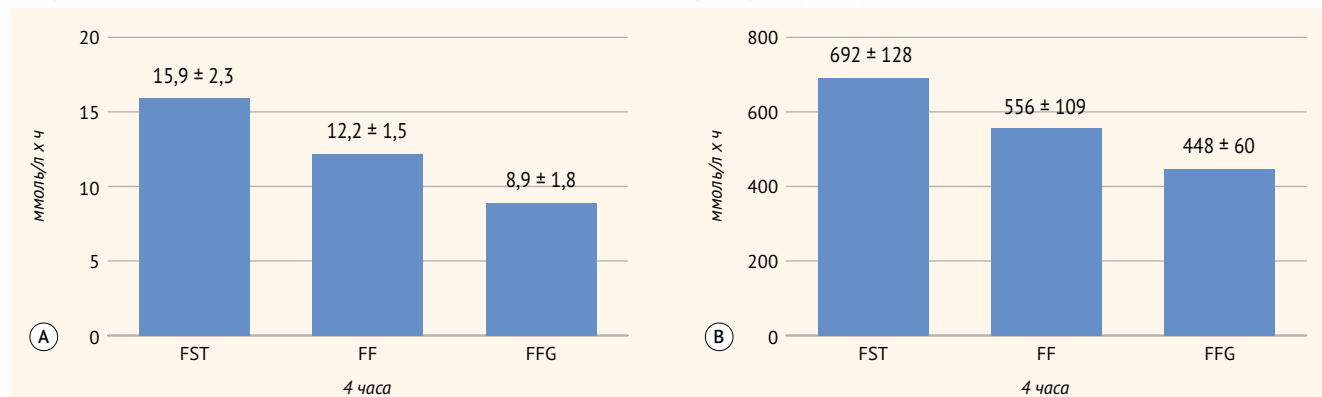
Наиболее очевидным и доказанным в большом количестве исследований механизмом влияния ПВ на сердечно-сосудистую систему является снижение риска и темпов прогрессирования атеросклеротических заболеваний посредством улучшения липидного профиля. Например, T. Yokozawa et al. продемонстрировали снижение общего холестерина и триглицеридов у мышей с нефропатией. Уровень общего холестерина был снижен с $138,0 \pm 17,6$ до $112,0 \pm 8,9$ мг/дл, а уровень триглицеридов снизился с $256,3 \pm 27,3$ до $202,4 \pm 33,9$ мг/дл и приближался, таким образом, к значению, полученному в группе здоровых мышей ($193,0 \pm 2,1$ мг/дл) [22].

В исследовании L.A. Simons et al., рассматривающем изменения липидного обмена у 19 пациентов с первичной гиперхолестеринемией при добавлении к рациону 6 г ГК в сутки, было обнаружено снижение уровня общего холестерина в среднем на 15% за первые 3 мес. (с $7,9 \pm 0,8$ до $6,7 \pm 1,0$ ммоль/л). Этот эффект сохранялся в течение последующих 9 мес. наблюдения. Помимо этого, было зафиксировано снижение холестерина липопротеидов низкой плотности на 20%. Изменений в уровне холестерина липопротеидов высокой плотности не отмечалось [23].

В аналогичном исследовании влияния различных дозировок ЧГГК на липидный обмен было продемонстрирова-

● **Рисунок 2.** Исследование постпрандиального эффекта частично гидролизованной гуаровой камеди

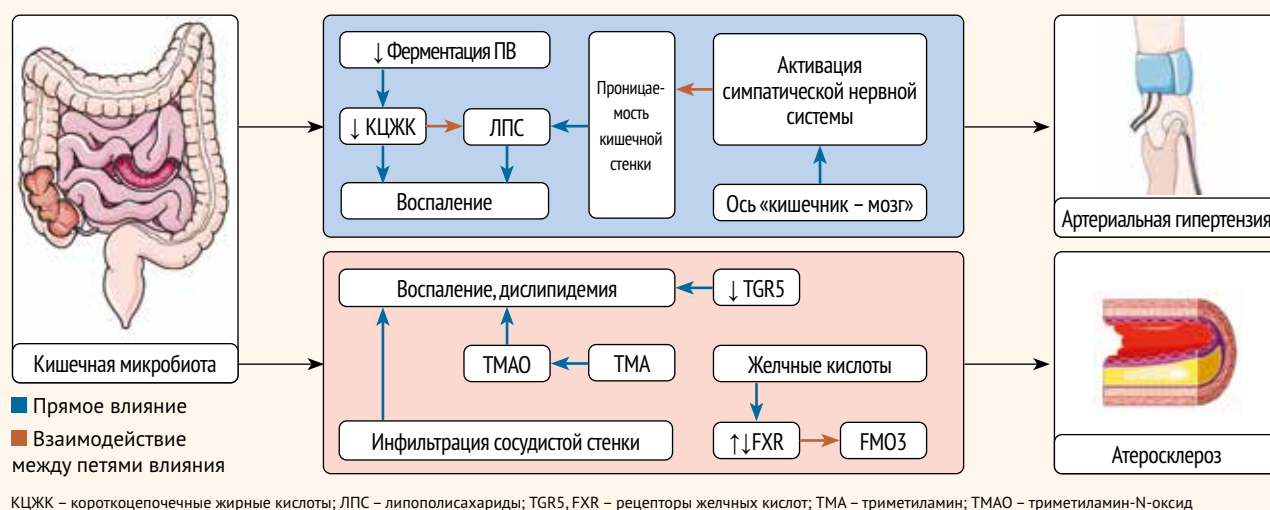
● **Figure 2.** Study of the postprandial effect of partially hydrolyzed guar gum (PHGG)



А) уровни глюкозы крови через 4 ч после приема пищи; В) уровни инсулина через 4 ч после приема пищи

FST – стандартная смесь для энтерального питания, содержащая глюкозу; FF – смесь для энтерального питания, содержащая фруктозу; FFG – смесь, содержащая фруктозу с добавлением 20 г частично гидролизованной гуаровой камеди.

● **Рисунок 3.** Эффекты модуляции кишечной микробиоты в отношении сердечно-сосудистой системы [29]
 ● **Figure 3.** Effects of CM modulation on the cardiovascular system [29]



но снижение уровня общего холестерина пропорционально повышению получаемого количества ПВ. Показатели общего холестерина составили $82,2 \pm 2,0$, $75,4 \pm 1,2$ и $64,0 \pm 4,3\%$ соответственно в контрольной группе, группе получающих 3 и 6% добавку ЧГК к пище [24].

В некоторых исследованиях подчеркивается роль ГК в снижении АД. Например, K. Landin et al. сделали вывод о снижении систолического АД на 5 ± 6 мм рт. ст. и диастолического на 3 ± 2 мм рт. ст. через 3 мес. от начала употребления ГК 25 здоровыми мужчинами, а также снижение систолического и диастолического АД на 6 ± 9 и 3 ± 2 мм рт. ст. соответственно через 6 мес. от начала приема ГК [25].

Интересным преимуществом добавления к рациону ЧГК стало повышение всасывания минералов, в частности кальция и магния. В эксперименте у крыс, которым к рациону добавили ЧГК в количестве 50 г/кг пищи, всасывание как кальция, так и магния было повышено на 10% [26]. Также было отмечено влияние ЧГК на всасывание железа. Исследователи связывают этот эффект с возможным улучшением состояния кишечных ворсинок и повышением их способности к всасыванию [27].

Кроме того, употребление ЧГК оказывает опосредованное влияние на сердечно-сосудистую систему через модуляцию КМ и повышение продукции КЦЖК. КЦЖК подавляют синтез холестерина в печени. Такой вывод был сделан на основании результатов 14-дневного исследования на мышах, которые употребляли в пищу жирные кислоты, в сравнении с группой, которая вообще не получала ПВ с питанием. У первой группы мышей был отмечен значительно сниженный синтез холестерина, а также сниженные плазменные концентрации липидов по сравнению со второй группой [28]. Помимо этого, нормализация состава и количества КМ может быть эффективна в профилактике атеросклероза на молекулярном уровне благодаря снижению синтеза метаболита КМ триметиламин-N-оксида, участвующего в продукции провоспалительных цитокинов, синтезе холестерина и процессах тромбообразования. Также важным кардиопротективным

механизмом является снижение АД вследствие воздействия метаболитов КМ на ось «кишечник – мозг» (рис. 3) [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема приверженности пациентов к модификации образа жизни при СД находится на одном из первых мест в современной эндокринологии. Особенно остро эта проблема ощущается среди пациентов с коморбидной патологией. Наиболее часто СД2 сопутствуют сердечно-сосудистые заболевания, что объясняет высокую смертность среди пациентов с СД2. Прием достаточного количества ПВ демонстрирует широкий спектр положительных свойств, включая управление СД2, снижение массы тела, нормализацию процессов пищеварения, коррекцию состава и функций КМ, а также протективные свойства в отношении как сердечно-сосудистой системы, так и почек. Экстракт плодов циамописа четырехкрыльничкового «ОптиФайбер» представляет собой перспективное дополнение к рекомендациям по изменению образа жизни. Не обладающий посторонним вкусом и запахом и не задерживающий воду в организме, препарат ЧГК «ОптиФайбер» состоит только из одного натурального ингредиента и не имеет побочных эффектов. Ежедневный прием экстракта плодов циамописа четырехкрыльничкового продемонстрировал свое положительное влияние на контроль гликемии и других параметров углеводного обмена, а также улучшение липидного профиля и профилактику атеросклеротических заболеваний. Учитывая все вышесказанное, добавление к рациону питания пациентов с СД2 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией источника частично гидролизованых ПВ «ОптиФайбер» может быть действенной терапевтической мерой наряду с медикаментозной терапией и другими аспектами коррекции образа жизни.



Поступила / Received 28.02.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2022
 Принята в печать / Accepted 20.03.2022

Список литературы / References

- Virani S, Alonso A, Aparicio H, Benjamin E, Bittencourt M, Callaway C. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>.
- Wang X, Li Y, Fan H. The associations between screen time-based sedentary behavior and depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1524. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7904-9>.
- Lavie C, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk P, Blair S. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019;124(5):799–815. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312669>.
- Tilg H, Moschen A. Microbiota and diabetes: An evolving relationship. *Gut*. 2014;63(9):1513–1521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928>.
- Zhang L, Du J, Yano N, Wang H, Zhao Y, Dubielecka P. et al. Sodium Butyrate Protects Against High Fat Diet-Induced Cardiac Dysfunction and Metabolic Disorders in Type II Diabetic Mice. *J Cell Biochem*. 2017;118(8):2395–2408. <https://doi.org/10.1002/jcb.25902>.
- Ардатская М.Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета. *ПМЖ*. 2020;(12):24–29. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Roly_pischevyh_volokon_v_korrekcii_narusheniy_mikrobioty_i_podderzhanii_immuniteta.
- Ardatskaya M.D. Role of dietary fiber in correcting microbiota disorders and maintaining immunity. *RMJ*. 2020;(12):24–29. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Roly_pischevyh_volokon_v_korrekcii_narusheniy_mikrobioty_i_podderzhanii_immuniteta.
- Silva Y, Bernardi A, Frozza R. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>.
- Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метаболиты в коррекции микробиотических нарушений кишечника. *Медицинский совет*. 2015;(13):94–99. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/343>.
- Ardatskaya M.D. Probiotics, prebiotics and metabolites in the management of microecological bowel disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(13):94–99. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/343>.
- Ellis P, Wang Q, Rayment P, Ren Y, Ross-Murphy S. Guar gum: agricultural and botanical aspects, physicochemical and nutritional properties, and its use in the development of functional foods. In: Cho S, Dreher M. (eds.). *Handbook of dietary fiber*. New York: Marcel Dekker; 2001, p. 613. Available at: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9780203904220-36/guar-gum-peter-ellis-qi-wang-phillipa-rayment-yilong-ren-simon-ross-murphy>.
- Greenberg N, Sellman D. Partially hydrolyzed guar gum as a source of fiber. *Cereal Foods World*. 1998;43(9):703–707. Available at: <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US1997084241>.
- Yoon S, Chu D, Raj Juneja L. Chemical and physical properties, safety and application of partially hydrolyzed guar gum as dietary fiber. *J Clin Biochem Nutr*. 2008;42(1):1–7. <https://doi.org/10.3164/jcbs.2008001>.
- Yamada K, Tokunaga Y, Ikeda A, Ohkura K, Kaku-Ohkura S, Mamiya S. et al. Effect of dietary fiber on the lipid metabolism and immune function of aged Sprague-Dawley rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2003;67(2):429–433. <https://doi.org/10.1271/bbb.67.429>.
- Maenaka T, Yokawa T, Ishihara N, Okubo T, Chu D, Nishigaki E. et al. Effects of partially hydrolyzed guar gum on postprandial blood glucose level and disaccharidase. *J Jpn Soc Med Use Func Foods*. 2007;(4):195–201.
- Gu Y, Yamashita T, Suzuki I, Juneja L, Yokawa T. Effect of enzyme hydrolyzed guar gum on the elevation of blood glucose levels after meal. *Med Biol*. 2003;142:19–24. Available at: https://www.researchgate.net/publication/304034095_Effect_of_enzyme_hydrolyzed_guar_gum_on_the_elevation_of_blood_glucose_levels_after_meal.
- Golay A, Schneider H, Bloise D, Vadas L, Assal J. The effect of a liquid supplement containing guar gum and fructose on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1995;(5):141–148.
- Takahashi T, Yokawa T, Ishihara N, Okubo T, Chu D.C., Nishigaki E. et al. Hydrolyzed guar gum decreases postprandial blood glucose and glucose absorption in the rat small intestine. *Nutr Res*. 2009;29(6):419–425. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.05.013>.
- Dall'Alba V, Silva F, Antonio J, Steemburgo T, Royer C, Almeida J. et al. Improvement of the metabolic syndrome profile by soluble fibre – guar gum – In patients with type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Br J Nutr*. 2013;110(9):1601–1610. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001025>.
- Aro A, Uusitupa M, Voutilainen E, Hersio K, Korhonen T, Siitonen O. Improved diabetic control and hypocholesterolaemic effect induced by long-term dietary supplementation with guar gum in type 2 (insulin-independent) diabetes. *Diabetologia*. 1981;21(1):29–33. <https://doi.org/10.1007/BF03216219>.
- Velázquez M, Davies C, Marett R, Slavin J, Feitrag J. Effect of oligosaccharides and fibre substitutes on short-chain fatty acid production by human faecal microflora. *Anaerobe*. 2000;6(2):87–92. <https://doi.org/10.1006/anae.1999.0318>.
- Hu S, Kuwabara R, de Haan B, Smink A, de Vos P. Acetate and Butyrate Improve β -cell Metabolism and Mitochondrial Respiration under Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1542. <https://doi.org/10.3390/ijms21041542>.
- Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward R, Martin R, Lefevre M, Cefalu W. et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. 2009;58(7):1509–1517. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>.
- Yokozawa T, Nakagawa T, Oya T, Okubo T, Juneja L. Green tea polyphenols and dietary fibre protect against kidney damage in rats with diabetic nephropathy. *J Pharm Pharmacol*. 2009;57(6):773–780. <https://doi.org/10.1211/0022357056154>.
- Simon L.A., Gayst S., Balasubramanian S., Ruys J. Long-term treatment of hypercholesterolaemia with a new palatable formulation of guar gum. *Atherosclerosis*. 1982;45(1):101–108. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(82\)90175-7](https://doi.org/10.1016/0021-9150(82)90175-7).
- Minekus M, Jelier M, Xiao J, Kondo S, Iwatsuki K, Kokubo S. et al. Effect of Partially Hydrolyzed Guar Gum (PHGG) on the Bioaccessibility of Fat and Cholesterol. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2005;69(5):932–938. <https://doi.org/10.1271/bbb.69.932>.
- Landin K, Holm G, Tengborn L, Smith U. Guar gum improves insulin sensitivity, blood lipids, blood pressure, and fibrinolysis in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(6):1061–1065. <https://doi.org/10.1093/ajcn/56.6.1061>.
- Hara H, Nagata M, Ohta A, Kasai T. Increases in calcium absorption with ingestion of soluble dietary fibre, guar gum hydrolysate, depend on the caecum in partially nephrectomized and normal rats. *Br J Nutr*. 1996;76(5):773–784. <https://doi.org/10.1079/bjn19960083>.
- De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Zitoun C, Duchampat A, Backhed F, Mithieux G. Microbiota-Produced Succinate Improves Glucose Homeostasis via Intestinal Gluconeogenesis. *Cell Metab*. 2016;24(1):151–157. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.013>.
- Jiamiao H, Shaoling L, Baodong Z, Cheung P. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;58(8):1243–1249. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1245650>.
- Verhaar B, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients*. 2020;12(10):2982. <https://doi.org/10.3390/nu12102982>.

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юлевна, 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

Короткова Татьяна Николаевна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической биохимии, аллергологии и иммунологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; tnisha@gmail.com

Кочина Анна Сергеевна, аспирант кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; anna_kochina@mail.ru

Information about the authors:

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

Tatiana N. Korotkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry, Allergology and Immunology, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustyinsky proezd, Moscow, 109240, Russia; tnisha@gmail.com

Anna S. Kochina, Postgraduate Student, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; anna_kochina@mail.ru

Аntenатальное применение глюкокортикостероидов: механизмы программирования здоровья детей

А.В. Шайтарова✉, <https://orcid.org/0000-0002-8632-3075>, annashaytarova@mail.ru

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

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

Резюме

Синтетические глюкокортикостероиды широко применяются в рутинной медицинской практике в случаях угрозы преждевременных родов и при подозрении на врожденную гиперплазию надпочечников. Доказано снижение показателей смертности недоношенных новорожденных под влиянием данной терапии, а также уменьшение вирилизации наружных гениталий и мозга у плодов женского пола с ВДКН. Врожденная дисфункция коры надпочечников, обусловленная дефицитом 21-гидроксилазы, является распространенным, потенциально летальным заболеванием. Частота заболевания, рассчитанная по данным скрининга новорожденных, составляет 1 случай на 14 000 живых новорожденных среди населения мира, 1 – на 9 638 в России. Дексаметазон проникает через плацентарный барьер, что снижает продукцию АКТГ плода и подавляет фетальную продукцию андрогенов. В то же время предродовое лечение не исключает потребности в пожизненном лечении в будущем и не является профилактикой синдрома потери соли в послеродовом периоде, а безопасность дексаметазона в отношении когнитивного развития детей, пренатально получавших дексаметазон, все еще остается предметом дискуссий. Беспокойство усугубляет тот факт, что дозы дексаметазона, воздействию которых подвергается плод, в 60 раз превышают нормальный уровень кортизола плода. Глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы высоко экспрессированы в гиппокампе, миндалевидном теле и префронтальной коре. Эти области, важные для исполнительной деятельности, эмоциональной регуляции, памяти, уязвимы для высоких доз глюкокортикостероидов. Результаты исследований демонстрируют, что антенатальное применение синтетических глюкокортикостероидов ассоциировано с повышенным риском развития метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, изменением поведения и когнитивных способностей.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, беременность, отдаленные последствия, поведение, дети

Для цитирования: Шайтарова А.В., Суплотова Л.А. Антенатальное применение глюкокортикостероидов: механизмы программирования здоровья детей. *Медицинский совет.* 2022;16(10):110–114. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-110-114>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antenatal glucocorticosteroids treatment: mechanisms of child healths programming

Anna V. Shaitarova✉, <https://orcid.org/0000-0002-8632-3075>, annashaytarova@mail.ru

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

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

Abstract

Synthetic glucocorticoids are widely used in pregnancies at risk of preterm delivery and in pregnant women at risk of having a child with severe 21-hydroxylase deficiency. The positive effects of reducing mortality in preterm and virilisation in girls with congenital adrenal hyperplasia are now unquestionable. The adrenogenital syndrome responding to 21-hydroxylase deficiency is a common, potential fatal disease. Its incidence calculated on the basis of neonatal screening data makes 1 case for 14000 live newborns among the worldwide population, 1 for 9638 – in Russia. DEX passes through the placenta and decreases fetal ACTH production thereby suppressing the fetal production of androgens. The prenatal treatment does not preclude from a life-long treatment in future and it is not prevention of a salt-losing syndrome at the postnatal period, and dexamethasone safety in relation to cognitive development of children prenatally treated with dexamethasone is still up for debate. Adding to the concern is the fact that the doses of DEX that the fetus is exposed to are estimated to be 60 times the normal fetal cortisol level. The glucocorticoid and the mineralocorticoid receptors are highly expressed in the hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. These areas, important for executive functioning, emotional regulation, and memory, are vulnerable to high doses of GCs. Most experimental data from animal have shown that prenatal exposure to synthetic glucocorticoids programs the foetal HPA and may lead to altered susceptibility to metabolic and cardiovascular disease i.e. metabolic syndrome, high blood pressure. Prenatal glucocorticoid exposure also leads to modification of HPA- associated behaviours and cognition.

Keywords: glucocorticoids, pregnancy, long-term outcome, behavior, children

For citation: Shaitarova A.V., Suplotova L.A. Antenatal glucocorticosteroids treatment: mechanisms of child healths programming. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(10):110–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-110-114>.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени у синтетических глюкокортикоидов во всем мире не было альтернатив в профилактике респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с риском преждевременных родов. При угрозе преждевременных родов на сроке гестации 23–34 нед. рекомендован курс дексаметазона или бетаметазона в курсовой дозе 24 мг. Многочисленные рандомизированные исследования подтвердили, что курс антенатальной глюкокортикостероидной терапии, назначаемой беременным женщинам с риском преждевременных родов, снижает частоту и тяжесть респираторного дистресс-синдрома и улучшает прогноз выживаемости [1]. Последующие исследования продемонстрировали, что антенатальная глюкокортикостероидная терапия также улучшает стабильность кровообращения у недоношенных новорожденных, что приводит к снижению частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и некротического энтероколита по сравнению с недоношенными новорожденными, не получавшими глюкокортикостероиды антенатально [2]. В то же время накопленный клинический опыт демонстрирует сложности в прогнозировании преждевременных родов у значительной части женщин (30%), получивших антенатальный курс ГКС, родовая деятельность не развивается в течение 7 дней [3]. Это привело к широкому назначению еженедельных (многократных) курсов глюкокортикостероидов беременным женщинам с угрозой преждевременных родов во многих медицинских центрах в конце 90-х – начале 2000-х гг. Также глюкокортикостероиды применяются у беременных женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников плода с целью предотвращения вирилизации наружных гениталий и влияния избытка андрогенов на половую дифференцировку головного мозга у плодов женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы [4]. Антенатальная терапия ВДКН эффективна при условии, что лечение дексаметазоном начато до 6-й нед. гестации. Дефицит 21-гидроксилазы является аутосомно-рецессивным заболеванием, и вероятность заболевания у плода составляет 12,5% в семье, в которой уже есть ребенок с таким заболеванием. Учитывая тот факт, что пренатальная диагностика возможна только на 10-й нед. беременности, в 87,5% случаев плод будет подвергаться воздействию высоких доз глюкокортикоидов без какого-либо эффекта от 4–6-й до 10-й нед. беременности. С начала 90-х гг. на отдельных территориях РФ синтетические глюкокортикоиды применялись у женщин при угрозе невынашивания беременности с целью профилактики репродуктивных потерь в соответствии с приказом МЗСР РФ от 10.03.2003 №50 (признан утратившим силу 29.04.2013, приказ МЗСР РФ №268). В связи с отсутствием единых стандартизованных нормативов маркеров адреналовой гиперандрогении с учетом их метаболизма в период гестации, возникла проблема гипердиагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у беременных женщин [5] и широкого применения глю-

кокортикоидов на ранних сроках гестации. Так, на территории Тюменской области за период 2002–2004 гг. у 17,7% беременных в общей популяции имело место назначение глюкокортикоидной терапии с целью профилактики репродуктивных потерь. Однако при исследовании влияния глюкокортикоидной терапии на угрозу невынашивания беременности в тюменской популяции беременных не было выявлено ее эффективности в улучшении прогноза беременности: у 70,7% женщин угроза сохранялась [6]. Исследования, изучающие влияние антенатальной глюкокортикостероидной терапии на здоровье детей в последующем, были затруднены наличием причин различной этиологии, провоцирующих преждевременные роды в исследуемых популяциях, разнообразием показаний для антенатальной терапии ГКС, вариативностью продолжительности периода между лечением и родами, сроков гестации, в которых была инициирована терапия, различием вводимых доз ГКС. Это привело к значительному разбросу результатов.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ПЛОД

В высоких концентрациях глюкокортикостероиды (ГКС) могут преодолевать ферментативный барьер плаценты, представленной, в частности, активной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой 2-го типа (11 β -ГСД 2), и в последующем связываться с глюкокортикоидными рецепторами (ГКР) плода, которые экспрессируются в цитоплазме большинства клеток, особенно в различных областях головного мозга, связанных с реакцией на стресс и определяющих формирование эмоций и когнитивных способностей, – область CA1 гиппокампа, зубчатая извилина, ядра миндалины, ядра гипоталамуса, медиальная префронтальная кора. После связывания с глюкокортикоидом гормон-рецепторный комплекс транслоцируется в ядро и связывается с ДНК. С помощью взаимодействия со специфическими регуляторными последовательностями ДНК, называемыми глюкокортикоид-чувствительными элементами (GRE), ГКР влияет на транскрипцию специфических генов и тем самым изменяет синтез в клетке специфических белков. ГКР не опосредует эти эффекты сам, но рекрутирует транскрипционные коактиваторы и корепрессоры, такие как активирующий протеин 1 (AP-1) и цитоплазматический фактор транскрипции (NF- κ B), для влияния на транскрипцию генов-мишеней [7–12].

АНТЕНАТАЛЬНАЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Существует большой и постоянно растущий объем доказательств, связывающий неблагоприятные пренатальные условия с программированием развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни [13–15]. Доказана связь между низкими показателями

массы тела при рождении и программированием развития гипертонии с нарушениями развития почек и регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [16], изменением структуры и функции сосудов [17], а также изменением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой [18] и симпатoadреналовой систем [19, 20]. Результаты недавних исследований демонстрируют, что сверхэкспрессия гена фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы (PNMT) в надпочечниках, сердце и стволе мозга вызывает изменение регуляции транскрипции и вносит вклад в их гипертензивный фенотип [21]. Ранее были опубликованы данные, свидетельствующие о том, что экспрессия надпочечникового PNMT повышается, когда потомство подвергается пренатальному воздействию высоких доз, что вызвано измененными механизмами транскрипции [22]. PNMT – это фермент, участвующий в биосинтезе катехоламинов, превращающий норадреналин в адреналин. Промотор гена PNMT регулируется чувствительными к стрессу факторами транскрипции, включая ранний ростовой ответ 1 (Egr-1), активирующий белок связывания энхансера 2 (FH-2), белок специфичности 1 (Sp-1) и рецептор глюкокортикоидов (GR). Гормональная регуляция осуществляется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [23]. Нейрорегуляция промотора PNMT запускается через симпатoadреналовую систему, где чревной нерв высвобождает ацетилхолин и полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP), активируя Egr-1 и Sp-1 в хромоаффинных клетках надпочечников через цАМФ/РКА, сигнальные пути PKC и MAPK [24, 25]. Все 4 фактора транскрипции могут независимо активировать транскрипцию PNMT и/или синергетически усиливать активность промотора PNMT сверх их индивидуальных эффектов [26].

АНТЕНАТАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ: ПОВЕДЕНИЕ И КОГНИТИВНЫЕ СПОСОБНОСТИ ДЕТЕЙ В ПОСЛЕДУЮЩЕМ

Аntenатальное применение синтетических глюкокортикостероидов оказывает влияние на нервную систему и поведение в последующем, как было показано в исследованиях на животных и людях [27–37]. Было проведено исследование интеллектуальных способностей школьников, родившихся недоношенными, которые получали терапию дексаметазоном в течение первой недели жизни по поводу синдрома дыхательной недостаточности, в сравнении с контрольной плацебо-группой. ДЕКС-группа продемонстрировала значительно худшее развитие моторики, более низкий показатель IQ, а также более низкие показатели по трем из четырех индексов WISC-III, таким как сенсорная организация, свобода повышенной отвлекаемости и скорость усвоения. Индекс вербального восприятия в обеих группах исследуемых детей не отличался [38]. По мнению многих исследователей, недоношенность представляет

собой основной фактор риска неблагоприятных исходов в области когнитивных способностей и поведения. В относительно небольшом количестве исследований изучались отсроченные эффекты антенатального применения глюкокортикостероидов у доношенных детей. В группе детей (6–10 лет), родившихся в срок и получивших 1 курс глюкокортикостероидов, наблюдалось уменьшение поясной коры – области, которая, как известно, вовлечена в аффективные расстройства [39]. Интересно, что в последующем исследовании показало существенную взаимосвязь между пренатальным применением ГКС и постнатальными социально-демографическими неблагоприятными факторами. Дети после антенатального курса ГКС (родившиеся доношенными) при воздействии неблагоприятных социально-экономических факторов продемонстрировали снижение производительности памяти, тогда как у детей, которые подвергались воздействию только пренатальных ГКС без постнатальных неблагоприятных факторов, не наблюдалось ухудшения функции памяти [40]. Недавнее ретроспективное исследование интеллектуальных показателей 395 детей от матерей с адреналовой гиперандрогенией демонстрирует взаимосвязь между сроком гестации, в котором была начата антенатальная глюкокортикостероидная терапия, и характером последствий. Было обследовано 283 ребенка, матери которых принимали дексаметазон во время беременности с целью профилактики репродуктивных потерь. В группу контроля вошли 107 детей от матерей с адреналовой гиперандрогенией, которые дексаметазон не принимали. Группа контроля была подобрана методом параконий: по данным гинекологического, акушерского анамнеза матери, особенностям течения беременности, сроку гестации и полу различий в исследуемых и контрольных группах не было. По данным анализа нервно-психического развития детей в раннем возрасте не установлено отличий развития в основной и контрольной группах. Однако по достижении школьного возраста у детей основной и контрольной групп выявлены значимые различия показателей интеллекта. В ходе исследования у школьников было установлено, что применение дексаметазона у беременных женщин в ранние сроки гестации приводит к значимым отсроченным негативным эффектам на интеллектуальные способности у детей в младшем школьном возрасте: снижению уровня речевого развития, вербально-логического мышления, сформированности произвольного внимания и способности организации, регуляции деятельности. Не было выявлено взаимосвязи между показателями интеллектуального развития детей и дозой дексаметазона [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным предметом исследований по антенатальной глюкокортикостероидной терапии был анализ долгосрочных последствий и механизмов программирования развития в последующем, при этом потомство обычно

исследуют в зрелом возрасте. Однако исследования, рассмотренные выше, подчеркивают важность понимания взаимосвязи между начальным фенотипом и фенотипом в более взрослой жизни. Исследование эпигенетических механизмов непосредственно во время первоначального воздействия дексаметазона и на всех этапах развития имеет важное значение для интерпретации метаболических и молекулярных фенотипов в последующем.

Необходимо изучить особенности здоровья и развития детей, подверженных антенатальному воздействию дексаметазона, как в ранние, так и в более поздние периоды развития, чтобы исключить неоднозначность интерпретации результатов.



Поступила / Received 14.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2022
Принята в печать / Accepted 05.03.2022

Список литературы / References

- McGoldrick E., Stewart F., Parker R., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>.
- Simhan H.M. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):155–164. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001711>.
- Murphy K.E., Hannah M.E., Willan A.R., Hewson S.A., Ohlsson A., Kelly E.N. et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9656):2143–2151. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61929-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61929-7).
- Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J., Baskin L.S., Conway G.S., Merke D.P. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043–4088. <https://doi.org/10.1210/je.2018-01865>.
- Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Макарова О.Б., Старкова О.Б., Кукарская И.И., Брынза Н.С., Фомина С.В. Скрининг беременных женщин на врожденную дисфункцию коры надпочечников: результаты и перспективы. *Проблемы эндокринологии.* 2005;(6):12–14. Режим доступа: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/10822>. Suplotova L.A., Khramova E.B., Makarova O.B., Kukarskaya I.I., Brynza N.S., Starkova O.B., Fomina S.V. Screening for congenital adrenal hyperplasia in pregnancy results and perspectives. *Problemy Endokrinologii.* 2005;(6):12–14. (In Russ.) Available at: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/10822>.
- Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Кукарская И.И., Брынза Н.С., Старкова О.Б., Макарова О.Б., Фомина С.В. Использование дексаметазона в терапии угрозы невынашивания беременности у женщин с неклассическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников. *Медицинская наука и образование Урала.* 2004;(4):93. Suplotova L.A., Khramova E.B., Makarova O.B., Kukarskaya I.I., Brynza N.S., Starkova O.B., Fomina S.V. Dexamethasone treatment of women with non-classical forms of congenital adrenal dysfunction. *Meditinskaya Nauka i Obrazovanie Urala.* 2004;(4):93. (In Russ.)
- Colciago A., Casati L., Negri-Cesi P., Celotti F. Learning and memory: Steroids and epigenetics. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;150:64–85. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.02.008>.
- Matsusue Y., Horii-Hayashi N., Kirita T., Nishi M. Distribution of corticosteroid receptor in mature oligodendrocytes and oligodendrocyte progenitors of the adult mouse brain. *J Histochem Cytochem.* 2014;62(3):211–226. <https://doi.org/10.1369/0022155413517700>.
- de Kloet E.R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(6):463–475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>.
- LeDoux J.E. Evotion Circuits In the Brain. *Annu Rev Neurosci.* 2000;23:155–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>.
- Funahashi S. Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res.* 2001;39:147–165. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(00\)00224-8](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(00)00224-8).
- Opitz B. Memory Function and the Hippocampus. *Front Neurol Neurosci.* 2014;(34):51–59. <https://doi.org/10.1159/000356422>.
- Vehaskari V.M., Woods L.L. Prenatal programming of hypertension: lessons from experimental models. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2545–2556. <https://doi.org/10.1681/Asn.2005030300>.
- Hoppe C.C., Evans R.G., Moritz K.M., Cullen-McEwen L.A., Fitzgerald S.M., Dowling J., Bertram J.F. Combined prenatal and postnatal protein restriction influences adult kidney structure, function, and arterial pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R462–R469. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00079.2006>.
- Seckl J.R., Holmes M.C. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal “programming” of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(6): 479–488. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0515>.
- Goyal R., Goyal D., Leitzke A., Gheorghe C.P., Longo L.D. Brain renin-angiotensin system: fetal epigenetic programming by maternal protein restriction during pregnancy. *Reprod Sci.* 2010;17(3):227–238. <https://doi.org/10.1177/1933719109351935>.
- Pladys P., Sennlaub F., Brault S., Checchin D., Lahaie I., Lè N.L. et al. Microvascular rarefaction and decreased angiogenesis in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low-protein diet in utero. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289(6):R1580–R1588. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00031.2005>.
- Boyne M.S., Woollard A., Phillips D.I., Taylor-Bryan C., Bennett F.I., Osmond C. et al. The association of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and blood pressure in an Afro-Caribbean population. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(5):736–742. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.12.005>.
- Young J.B. Programming of Sympathoadrenal function. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(9):381–385. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(02\)00661-6](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(02)00661-6).
- Johansson S., Norman M., Legnevall L., Dalmaz Y., Lagercrantz H., Vanpée M. Increased catecholamines and heart rate in children with low birth weight: perinatal contributions to sympathoadrenal overactivity. *J Intern Med.* 2007;261(5):480–487. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01776.x>.
- Peltsch H., Khurana S., Byrne C.J., Nguyen P., Khaper N., Kumar A., Tai T.C. Cardiac phenylethanolamine N-methyltransferase: localization and regulation of gene expression in the spontaneously hypertensive rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94(4):363–372. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0303>.
- Nguyen P., Khurana S., Peltsch H., Grandbois J., Eibl J., Crispo J. et al. Prenatal glucocorticoid exposure programs adrenal PNMT expression and adult hypertension. *J Endocrinol.* 2015;227(2):117–127. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0244>.
- Wong D.L., Siddall B., Wang W. Hormonal control of rat adrenal phenylethanolamine N-methyltransferase. Enzyme activity, the final critical pathway. *Neuropsychopharmacology.* 1995;13(3):223–234. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00066-M](https://doi.org/10.1016/0893-133X(95)00066-M).
- Wong D.L., Anderson L.J., Tai T.C. Cholinergic and peptidergic regulation of phenylethanolamine N-methyltransferase gene expression. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;971:19–26. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04428.x>.
- Tai T.C., Claycomb R., Siddall B.J., Bell R.A., Kvetnansky R., Wong D.L. Stress-induced changes in epinephrine expression in the adrenal medulla in vivo. *J Neurochem.* 2007;101(4):1108–1118. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04484.x>.
- Tai T.C., Claycomb R., Her S., Bloom A.K., Wong D.L. Glucocorticoid responsiveness of the rat phenylethanolamine N-methyltransferase gene. *Mol Pharmacol.* 2002;61(6):1385–1392. <https://doi.org/10.1124/mol.61.6.1385>.
- Moisiadis V.G., Matthews S.G. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(7):391–402. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.73>.
- Browne W.V., Hindmarsh P.C., Pasterski V., Hughes I.A., Acerini C.L., Spencer D. et al. Working memory performance is reduced in children with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 2015;67:83–91. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.11.014>.
- Stuart F.A., Segal T.Y., Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2005;90(5):500–506. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.041541>.
- Meyer-Bahlburg H.F., Dolezal C., Haggerty R., Silverman M., New M.I. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):103–110. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0789>.
- Hirvikoski T., Nordenström A., Lindholm T., Lindblad F., Ritzén E.M., Wedell A., Lajic S. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):542–548. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1340>.
- Hirvikoski T., Nordenström A., Wedell A., Ritzén M., Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: The Swedish experience and standpoint. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1881–1883. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1222>.

33. Colciago A., Casati L., Negri-Cesi P., Celotti F. Learning and memory: Steroids and epigenetics. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;150:64–85. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.02.008>.
34. Hamed S.A., Metwalley K.A., Farghaly H.S. Cognitive function in children with classic congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Pediatr.* 2018;177(11):1633–1640. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3226-7>.
35. Sewell R., Buchanan C.L., Davis S., Christakis D.A., Dempsey A., Furniss A. et al. Behavioral Health Diagnoses in Youth with Differences of Sex Development or Congenital Adrenal Hyperplasia Compared with Controls: A PEDSnet Study. *J Pediatr.* 2021;239:175–181.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.066>.
36. Sotiriadis A., Tsiami A., Papatheodorou S., Baschat A.A., Sarafidis K., Makrydimas G. Neurodevelopmental Outcome After a Single Course of Antenatal Steroids in Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1385–1396. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000748>.
37. Cheong J.L., Burnett A.C., Lee K.J., Roberts G., Thompson D.K., Wood S.J. et al. Association between postnatal dexamethasone for treatment of bronchopulmonary dysplasia and brain volumes at adolescence in infants born very preterm. *J Pediatr.* 2014;164(4):737–743.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.083>.
38. de Bie H.M., Oostrom K.J., Delemarre-van de Waal H.A. Brain development, intelligence and cognitive outcome in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(1):6–14. <https://doi.org/10.1159/000271911>.
39. Davis E.P., Sandman C.A., Buss C., Wing D.A., Head K. Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. *Biol Psychiatry.* 2013;74(9):647–655. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.009>.
40. Grant K.A., Sandman C.A., Wing D.A., Dmitrieva J., Davis E.P. Prenatal programming of postnatal susceptibility to memory impairments: a developmental double jeopardy. *Psychol Sci.* 2015;26(7):1054–1062. <https://doi.org/10.1177/0956797615580299>.
41. Шайтарова А.В., Суплотова Л.А., Храмова Е.Б. Особенности физического и нервно-психического развития детей, матери которых в период беременности принимали дексаметазон. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2013;(2):43–47. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2013/tom-12-nomer-21935/12546>. Shaitarova A.V., Suplotova L.A., Khranova Ye.B. Specificities of physical and nervous-mental development of children, whose mothers received dexamethasone during pregnancy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2013;(2):43–47. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2013/tom-12-nomer-21935/12546>.

Информация об авторах:

Шайтарова Анна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; annashaitarova@mail.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplovala@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Shaitarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics at the Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; edort72@gmail.com

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology course of the Department of Therapy of the Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplovala@mail.ru

Замена октреотида пролонгированного действия на ланреотид 120 мг у больных акромегалией в реальной клинической практике

У.А. Цой[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>, utsoi@mail.ru

Е.Н. Кравчук, <https://orcid.org/0000-0003-3124-1512>, kravchuke@gmail.com

А.Б. Далматова, <https://orcid.org/0000-0001-6077-7477>, dalmatova.anna@mail.ru

Л.В. Белоусова, <https://orcid.org/0000-0002-8616-1790>, belousova-vis@mail.ru

Е.Н. Гринева, <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>, grineva_e@mail.ru

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

Резюме

Введение. При неэффективности нейрохирургического лечения акромегалии показана медикаментозная терапия аналогами соматостатина (АС) октреотидом или ланреотидом. Эффективность АС ограничена наличием резистентности. Существует мнение, что вариантом преодоления частичной резистентности к этим препаратам может быть замена одного препарата на другой.

Цель. Сделать анализ собственного опыта перевода больных акромегалией с терапии препаратами октреотида пролонгированного действия на ланреотид 120 мг.

Материалы и методы. Были проанализированы истории болезни пациентов с акромегалией, которым была рекомендована замена терапии препаратами октреотида медленного высвобождения на терапию ланреотидом 120 мг. Была оценена динамика показателей ГР и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Целевыми значениями для ГР считали показатель менее 2,5 мкг/л, для ИФР-1 – превышение не более чем на 30% от верхней границы нормы.

Результаты. 24 пациентам был рекомендован перевод на терапию ланреотидом 120 мг. Из 19 пациентов с недостаточным снижением ГР и ИФР-1 на терапии препаратами октреотида пролонгированного действия в дозе 40 мг (ОКТ40) после перевода на терапию ланреотидом в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней (ЛАН120) целевые значения ГР и ИФР-1 были достигнуты в четырех (21%) случаях. У этих пациентов было не более чем двукратное превышение ИФР-1, а уровень ГР был меньше 2,5 мкг/л на фоне терапии ОКТ40. У 6 (32%) пациентов уровень ИФР-1 нормализовался или снизился, но ГР оставался вне целевых значений. В 9 (47%) случаях замена препарата АС не привела к значимой положительной динамике ГР и ИФР-1. Также в статье представлены результаты перевода пяти пациентов, получавших терапию октреотидом в дозе 20 мг (ОКТ20), на ланреотид в дозе 120 мг.

Выводы. Эффективная замена ОКТ40 на ЛАН120 возможна у части больных акромегалией. Предиктором успеха может быть небольшое повышение уровня ИФР-1 на фоне целевых значений ГР перед заменой АС.

Ключевые слова: акромегалия, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1, аналоги соматостатина первого поколения, октреотид, ланреотид, резистентность

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Для цитирования: Цой У.А., Кравчук Е.Н., Далматова А.Б., Белоусова Л.В., Гринева Е.Н. Замена октреотида пролонгированного действия на ланреотид 120 мг у больных акромегалией в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2022;16(10):115–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-115-122>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Replacement of prolonged-acting octreotide with lanreotide autogel 120 mg in patients with Acromegaly in real clinical practice

Uliana A. Tsoy[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>, utsoy@mail.ru

Ekaterina N. Kravchuk, <https://orcid.org/0000-0003-3124-1512>, kravchuke@gmail.com

Anna B. Dalmatova, <https://orcid.org/0000-0001-6077-7477>, dalmatova.anna@mail.ru

Lidia V. Belousova, <https://orcid.org/0000-0002-8616-1790>, belousova-vis@mail.ru

Elena N. Grineva, <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>, grineva_e@mail.ru

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

Abstract

Introduction. In the cases of neurosurgery failure in acromegaly treatment, drug therapy with somatostatin analogues (SSA) octreotide or lanreotide is indicated. The effectiveness of SSA is limited by the presence of resistance, there is an opinion that in some cases it can be overcome by replacing one drug with another.

Aim. Own experience analysis of transferring acromegaly patients from therapy with long-acting octreotide to lanreotide autogel 120 mg.

Materials and methods. The case histories of acromegaly patients who were recommended to replace long-acting octreotide therapy with lanreotide therapy 120 mg were analyzed. GH and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) dynamics was evaluated at least 6 months after the replacement of the drug. The target value for GH was considered to be less than 2.5 micrograms/l, for IGF-1 – an excess of no more than 30% of the upper normal limit.

Results. 24 patients were transferred to lanreotide therapy 120 mg. Of the 19 patients with insufficient reduction of GH and IGF-1 on prolonged-acting octreotide therapy at a dose of 40 mg every 28 days (OCT40) the prescription of lanreotide 120 mg every 28 days (LAN120) led to the target values of both GH and IGF-1 in 4 (21%) cases. These patients had no more than a two-fold excess of IGF-1, and the level of GH was less than 2.5 mcg/l on the background of OCT 40 therapy. In 6 (32%) patients, IGF-1 levels normalized or decreased, but GH remained outside the target values. In 9 (47%) cases, the replacement of the SSA did not lead to a significant positive dynamics in the levels of GH and IGF-1. The effects of lanreotide therapy 120 mg in another five patients initially treated with octreotide 20 mg are also described.

Conclusions. Replacement of OCT4 with LAN120 may be effective in some patients with acromegaly. A slight increase in the level of IGF-1 together with the target values of GH before replacing the SSA may be the predictor of success.

Keywords: acromegaly, growth hormone, insulin-like growth factor-1, first generation somatostatin analogues, octreotide, lanreotide, resistance

Acknowledgments. The study was conducted with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 of April 20, 2022).

For citation: Tsoy U.A., Kravchuk E.N., Dalmatova A.B., Belousova L.V., Grineva E.N. Replacement of prolonged-acting octreotide with lanreotide autogel 120 mg in patients with acromegaly in real clinical practice. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(10):115–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-115-122>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия – это хроническое, прогрессирующее и потенциально смертельное заболевание, которое развивается в результате избытка циркулирующих гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). В 98% случаев причиной акромегалии является аденома гипофиза, секретирующая ГР [1, 2]. Наиболее характерными проявлениями заболевания являются увеличение мягких тканей лица, рост костей лицевого черепа, особенно нижней челюсти, что приводит к нарушению прикуса, увеличение кистей и стоп, артриты, синдром обструктивного апноэ [1]. Метаболические нарушения, включающие резистентность к инсулину и повышение уровня гликированного гемоглобина, а также артериальная гипертензия увеличивают риск развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности [3]. Согласно анализу исследований, опубликованных до 2004 г., в 60% случаев причинами смерти при акромегалии были сердечно-сосудистые события, в 25% – респираторные нарушения и в 15% – онкологические заболевания [4]. До 1995 г. смертность при акромегалии в 2–3 раза превышала общепопуляционную [5–7]. В течение последних десятилетий после появления новых методов лечения риск смерти при этой патологии значительно снизился. По данным метаанализа исследований, опубликованных до 2008 г., смертность при акромегалии на 76% превышала смертность в общей популяции, после 2008 г. этот показатель снизился до 35% [8]. Основным условием для снижения риска

смерти при акромегалии является достижение адекватного контроля заболевания [9]. Результаты метаанализа, опубликованного I. Holdaway et al. в 2008 г., стали основой для современных критериев контроля акромегалии [10–14]. Хирургическое вмешательство, а именно транссфеноидальная аденомэктомия (ТСА), рекомендовано в качестве метода первой линии в лечении акромегалии [12, 14–16]. Именно этот способ позволяет достичь ремиссии акромегалии в короткие сроки. Однако успешная ТСА не всегда возможна. Так, по данным метаанализа D. Starnoni et al., в центрах, специализирующихся на лечении заболеваний гипофиза, ремиссия акромегалии после операции развивается в 77,9% микроаденом, в 52,7% макроаденом и в 29% инвазивных макроаденом, что в среднем составляет 54,8% случаев [17].

Таким образом, около половины больных акромегалией после нейрохирургического лечения нуждаются в дополнительной терапии. Лучевая терапия в настоящее время рассматривается в качестве способа третьего выбора, когда другие методы оказываются неэффективными, т. к. ее эффект развивается медленно, в течение нескольких лет, а наиболее частым осложнением является развитие недостаточности передней доли гипофиза [12, 14, 15]. При неэффективности ТСА большинство экспертов сегодня рекомендуют назначение медикаментозной терапии, в качестве препаратов первой линии предлагают использовать пролонгированные формы аналогов соматостатина (АС) первого поколения, а именно октреотида и ланреотида [12, 14–16]. Октреотид медленного высвобождения поставляется в виде порошка, рас-

творителя, шприца и двух игл. Перед введением необходима предварительная подготовка препарата, которую выполняет обученный медицинский персонал. Октреотид медленного высвобождения вводится 1 раз в 28 дней внутримышечно [16]. В Российской Федерации в настоящее время представлены два отечественных аналога этого препарата: Октреотид-лонг и Октреотид-депо. Ланреотид Аутожел представляет собой гель для подкожного введения пролонгированного действия, который выпускается в предварительно заполненном шприце, вводится 1 раз в 28 дней подкожно. Этот препарат пациент или его близкие могут вводить самостоятельно в домашних условиях [16]. Крупные многоцентровые прямые рандомизированные сравнительные исследования Октреотида ЛАР и Ланреотида Аутожел отсутствуют. Согласно результатам различных непрямых клинических исследований эффективность Октреотида ЛАР и Ланреотида Аутожел в достижении контроля акромегалии сопоставима [18–24]. По данным различных исследований, на фоне терапии АС первого поколения биохимический контроль акромегалии достигается только в 25–45% случаев, а уменьшение размеров аденомы гипофиза > 20% происходит более чем в половине случаев [12, 14, 25–28]. Известно, что некоторые пациенты могут быть частично резистентны к терапии АС. Предложены различные пути преодоления этой резистентности, а именно: увеличение дозы Октреотида ЛАР до 60 мг 1 раз в 28 дней, увеличение дозы Ланреотида Аутожел до 180 мг 1 раз в 28 дней или сокращение интервалов между инъекциями Ланреотида Аутожел до 21 дня [14, 29, 30]. Кроме этого, ряд авторов предполагают наличие индивидуальной чувствительности к одному из АС первого поколения, это позволяет при нецелевых значениях ГР и ИФР-1 при помощи замены одного препарата на другой достичь биохимического контроля акромегалии [16, 20].

Целью настоящего исследования было проанализировать собственный опыт перевода больных акромегалией с терапии препаратами октреотида пролонгированного действия (Октреотид-лонг/Октреотид-депо) на Ланреотид Аутожел 120 мг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках наблюдательного ретроспективного когортного исследования были проанализированы истории болезни пациентов с акромегалией, которые наблюдались и лечились в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» с 2006 по 2021 г., среди них были отобраны и включены в дальнейший анализ истории болезни тех пациентов, которым была рекомендована замена терапии препаратами октреотида медленного высвобождения (Октреотид-лонг или Октреотид-депо) на терапию Ланреотидом Аутожел 120 мг. Диагноз акромегалии устанавливали на основании сочетания следующих параметров: наличие характерной клинической карты; значение ИФР-1, превышающее референсный диапазон для данного пола и возраста; отсутствие снижения ГР в оральном глюкозо-

толерантном тесте (ОГТТ) и наличие аденомы гипофиза по данным МРТ ХСО. ОГТТ выполняли по стандартному протоколу: натошак пероральный прием раствора 75 г глюкозы с забором крови на ГР на 0, 30, 60, 90, 120 мин, значение ГР $\geq 1,0$ нг/мл в любой точке считали соответствующим его автономной продукции.

В рамках исследования были проанализированы показания для перевода с терапии октреотидом пролонгированного действия на терапию Ланреотидом Аутожел. Была оценена динамика показателей ГР и ИФР-1 как минимум через 6 мес. после замены препарата. Целевыми значениями для ГР считали показатель менее 2,5 мкг/л. Для ИФР-1 – превышение не более чем на 30% от верхней границы нормы ($1,3 \times \text{ВГН}$) [10]. Если на фоне введения Ланреотида Аутожел в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней (ЛАН120) уровень ИФР-1 снижался более чем на 30% от значения ИФР-1, полученного на фоне введения пролонгированных форм октреотида в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней (ОКТ40), ЛАН120 считали более эффективным по сравнению с ОКТ40. Уровень ИФР-1 в сыворотке крови определяли количественным иммуноферментным методом (OCTEIA IGF-1, IDS Ltd., Boldon, U.K.); единицы измерения – нг/мл; референсный диапазон: 18–20 лет: 141–483, 21–25 лет: 116–358, 26–30 лет: 117–329, 31–35 лет: 115–307, 36–40 лет: 109–284, 41–45 лет: 101–267, 46–50 лет: 94–252, 51–55 лет: 87–238, 56–60 лет: 81–225, 61–65 лет: 75–212, 66–70 лет: 69–200, 71–75 лет: 64–188, 76–80 лет: 59–177, 81–85 лет: 55–166. Для определения концентрации ГР в сыворотке крови использовали электрохемилюминесцентный метод (ECLIA, Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), единицы измерения – нг/мл, диапазон измерений: 0,03–50,00 нг/мл.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с использованием программы SPSS версии 17,0 для Windows. Количественные данные представлены в виде медианы, квартилей (25; 75) и минимального и максимального значений (мин-макс.). Для межгруппового сравнения количественных данных оценка достоверности различий производилась с помощью U-критерия Манна – Уитни. Значимость различий считали достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было проанализировано 412 электронных историй болезни, из них в соответствии с целями исследования были отобраны и включены в анализ истории болезни 24 пациентов. Из них 14 женщин, 10 мужчин, медиана возраста 34 года (29; 54,5; 16–61). Медиана длительности акромегалии составила 7,5 года (5; 11; 3–24). Наряду с этим, 23 пациентам была выполнена ТСА, в 7 случаях потребовалось повторное нейрохирургическое вмешательство. У одной пациентки аденома гипофиза расположена в кавернозном синусе, в связи с этим по заключению нейрохирурга хирургическое лечение ей не было показано. В одном случае была выполнена дистанционная гамма-терапия на аппарате «АГАТ-С» на область гипо-

физа, одному пациенту была проведена стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования на аппарате Cyber Knife G4 (три сеанса). Показанием для назначения АС у 23 пациентов была сохраняющаяся активность акромегалии после ТСА, в одном случае терапия была первичной. Уровень ГР до назначения терапии АС был известен у 14 пациентов и составил 6,14 мкг/л (3,13; 11,47; 1,39–34), а ИФР-1 – у 16 больных. Превышение ИФР-1 от верхней границы нормы составило 1,8 (11,63; 2,52; 1,13–4,4). Перевод на терапию ЛАН120 был рекомендован 19 пациентам в связи с недостаточным снижением ГР и ИФР-1 на терапии препаратами ОКТ40. На фоне терапии ОКТ40 медиана ГР составила 2,53 нг/мл (1,65; 7,45; 0,64–22,97), а медиана превышения уровня ИФР-1 от ВГН – 1,57 (1,47; 2,0; 1,08–2,9). На фоне терапии ЛАН120 медиана ГР оказалась 3,5 (1,86; 5,92; 0,7; 13,6),

а превышение уровня ИФР-1 от ВГН – 1,45 (1,04; 1,64; 0,47–3,3). Таким образом, медиана ГР и медиана превышения уровня ИФР-1 не изменились после перевода на терапию ЛАН120. Из 19 пациентов одновременно целевые значения ГР и ИФР-1 были достигнуты в 4 (21%) случаях. У этих пациентов превышение ИФР-1 на фоне терапии ОКТ40 было не более чем в два раза от ВГН, а уровень ГР был меньше 2,5 мкг/л. У 2 (11%) пациентов нормализовался уровень ИФР-1, но ГР оставался вне целевых значений. У 4 (21%) пациентов уровень ИФР-1 снизился на 30% и более, но оставался выше целевых значений, так же как и уровень ГР. В 9 (47%) случаях замена препарата АС не привела к значимой положительной динамике уровней ГР и ИФР-1. Данные пациентов и динамика показателей ГР и ИФР-1 представлены в *табл. 1*.

● **Таблица 1.** Клинические данные и показатели гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 пациентов, которые были переведены с терапии октреотидом пролонгированного действия 40 мг на Ланреотид Аутогель 120 мг

● **Table 1.** Clinical findings and growth hormone and insulin-like growth factor 1 levels in patients switched from the therapy with long-acting octreotide 40 mg to Lanreotide Autogel 120 mg

№	Пол	Возраст на момент постановки диагноза, лет	Длительность заболевания на 2021 г., лет	Лечение	ГР до назначения АС, мкг/л	% ИФР-1 от ВГН до назначения АС	ГР на фоне терапии ОКТ40	% ИФР-1 от ВГН на фоне терапии ОКТ40	ГР на фоне терапии ЛАН120, мкг/л	% ИФР-1 от ВГН на фоне терапии ЛАН120
1	м	46	9	ТСА 2013, 2014	3,13	173%	1,67	156%	1,99	104%
2	м	25	6	ТСА 2015	12,4	252%	1,63	160%	1,2	120%
3	ж	20	8	ТСА 2014	-	135%	2,23	108%	2,33	99%
4	м	34	24	ТКА 1997	7,36	333%	0,84	157%	0,72	96%
5	ж	16	21	ТСА 2001, 2012 ДГТ 2013	-	227%	7,45	147%	5,92	47%
6	ж	30	9	ТСА 2012, 2015	11,47	136%	5,46	113%	3,5	95%
7	м	36	7	ТСА 2015, 2017	4,92	260%	2,53	210%	4,47	125%
8	ж	61	13	АС	18,5	404%	4,27	249%	5,68	167%
9	м	19	3	ТСА 2019 СТЛТ (кибернож) 2020	-	160%	9,73	200%	5,22	149%
10	ж	44	5	ТСА 2017	8,18	177%	10,32	190%	11,31	160%
11	ж	59	11	ТСА 210	-	-	0,64	160%	0,7	150%
12	м	29	12	ТСА 2009, 2017, 2020	-	-	22,97	290%	13,6	330%
13	ж	28	5	ТСА 2016	-	-	6,91	139%	8,12	128%
14	ж	54	5	ТСА 2016	-	440%	-	246%	-	295
15	м	58	7	ТСА 2014	1,41	206%	2,4	150%	2,03	166%
16	м	33	5	ТСА 2018	34,4	250%	9,79	150%	7,09	145%
17	м	34	8	ТСА 2013	2,63	190%	2,53	147%	2,58	150%
18	ж	55	9	ТСА 2013	-	-	2,47	169%	1,86	164%
19	м	53	5	ТСА 2016, 2017	4,64	163%	1,4	140%	1,56	142%

ГР – гормон роста, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, ТСА – трансфеноидальная аденома, ТКА – транскраниальная аденома, ВГН – верхняя граница нормы, АС – аналоги соматостатина, ОКТ40 – препараты октреотида пролонгированного действия 40 мг 1 раз в 28 дней, ЛАН120 – Ланреотид Аутогель 120 мг 1 раз в 28 дней, ДГТ – дистанционная гамма-терапия, СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия.

Три пациента получали препараты октреотида пролонгированного действия в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней (ОКТ20) до того, как были переведены на терапию ЛАН120. После перевода на ЛАН120 у двух из них ГР и ИФР-1 были в целевых значениях. В одном случае, несмотря на то, что произошло снижение уровня ИФР-1, ГР оставался вне целевых значений. Данные пациентов и динамика показателей ГР и ИФР-1 представлены в *табл. 2*.

Двум пациентам с целевыми показателями ГР и ИФР-1 на фоне терапии препаратами октреотида пролонгированного действия в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней и на фоне терапии Ланреотидом Аутожел 120 мг 1 раз в 28 дней был рекомендован переход на терапию Ланреотидом Аутожел 120 мг 1 раз в 42 дня. После этого уровни ГР и ИФР-1 у них оставались в целевых значениях. Данные пациентов и динамика показателей ГР и ИФР-1 представлены в *табл. 3*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на успехи трансфеноидальной аденомэктомии в лечении акромегалии, у примерно половины пациентов сохраняется активность заболевания после нейрохирургического лечения и они нуждаются в медикаментозном лечении [17]. В большинстве случаев препаратами первого выбора являются АС первого поколения [12, 14–16]. Эти препараты имеют большое преимущество при лечении акромегалии, однако актуальной

остается проблема резистентности к этой терапии [12, 14, 25–27]. Предлагаются различные способы ее преодоления, но многие из них, а именно увеличение дозы или сокращение интервала между введениями, не указаны в инструкциях к препаратам и требуют заключения врачебной комиссии [29, 30]. В Федеральных клинических рекомендациях по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии (ФКР по акромегалии) при недостаточной эффективности одного из препаратов АС первого поколения предложено переключение на другой из этой группы [16]. Учитывая то, что в Российской Федерации чаще в качестве препаратов первого выбора назначаются пролонгированные формы препаратов октреотида, основной задачей нашего исследования было оценить эффективность перевода на ЛАН120 на основании собственного опыта. В большинстве случаев показанием для перевода на ЛАН120 было отсутствие достижения целевых показателей ГР и ИФР-1 на фоне терапии ОКТ40 (максимальная доза, рекомендованная в ФКР по акромегалии). Несмотря на то, что медиана ГР и медиана превышения ИФР-1 не изменились после перевода с ОКТ40 на ЛАН120, в 21% случаев были достигнуты целевые значения ГР и ИФР-1, а в 32% случаев произошло снижение ИФР-1 без достижения целевых значений ГР. Следует отметить, что в двух случаях перевод с ОКТ40 на ЛАН120 привел к повышению ИФР-1. Это свидетельствовало в пользу большей чувствительности

● **Таблица 2.** Клинические данные и показатели гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 пациентов, которые были переведены с терапии октреотидом пролонгированного действия 20 мг на Ланреотид Аутожел 120 мг

● **Table 2.** Clinical findings and growth hormone and insulin-like growth factor 1 levels in patients switched from the therapy with long-acting octreotide 20 mg to Lanreotide Autogel 120 mg

№	Пол	Возраст на момент постановки диагноза, лет	Длительность заболевания на 2021 г., лет	Лечение	ГР до назначения АС, мкг/л	% ИФР-1 от ВГН до назначения АС	ГР на фоне терапии ОКТ20	% ИФР-1 от ВГН на фоне терапии ОКТ20	ГР на фоне терапии ЛАН120, мкг/л	% ИФР-1 от ВГН на фоне терапии ЛАН120
1	ж	56	4	ТСА 2018	1,39	165%	0,73	97%	0,27	84%
2	ж	33	16	ТСА 2006, 2012	-	-	5,13	212%	3,56	112%
3	ж	31	4	ТСА 2018	11,33	163%	4,6	122%	1,59	64%

ГР – гормон роста, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, ТСА – трансфеноидальная аденомэктомия, ВГН – верхняя граница нормы, АС – аналоги соматостатина, ОКТ20 – препараты октреотида пролонгированного действия 20 мг 1 раз в 28 дней, ЛАН120 – Ланреотид Аутожел 120 мг 1 раз в 28 д.

● **Таблица 3.** Клинические данные и показатели гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 пациентов, которые были переведены с терапии октреотидом пролонгированного действия 20 мг на терапию Ланреотидом Аутожел 120 мг один раз в 42 дня

● **Table 3.** Clinical findings and growth hormone and insulin-like growth factor 1 levels in patients switched from the therapy with long-acting octreotide 20 mg to Lanreotide Autogel 120 mg administered every 42 days

№	Пол	Возраст на момент постановки диагноза, лет	Длительность заболевания на 2021 г., лет	Лечение	ГР до назначения АС, мкг/л	% ИФР-1 от ВГН до назначения АС	ГР на фоне терапии ОКТ20	% ИФР-1 от ВГН на фоне терапии ОКТ20, %	ГР на фоне терапии ЛАН120 1 раз в 42 дня, мкг/л	% ИФР-1 от ВГН на фоне терапии ЛАН120 1 раз в 42 дня
1	ж	57	11	ТСА 2010	-	-	0,16	66%	0,77	71%
2	ж	29	5	ТСА 2016	4,66	113%	1,36	74%	0,8	61%

ГР – гормон роста, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, ТСА – трансфеноидальная аденомэктомия, ВГН – верхняя граница нормы, АС – аналоги соматостатина, ОКТ20 – препараты октреотида пролонгированного действия 20 мг 1 раз в 28 дней, ЛАН120 – Ланреотид Аутожел 120 мг один раз в 28 д.

этих пациентов к октреотиду. Сходные результаты были получены в небольшом исследовании, опубликованном М. Andries et al. [20]. Десять больных акромегалией были рандомизированы на терапию октреотидом или ланреотидом, которую получали в течение 6 мес. Через 6 мес. была произведена замена препарата (октреотида на ланреотид и наоборот), лечение продолжалось 6 мес. У двух из десяти пациентов ИФР-1 оставался в норме только на фоне терапии ланреотидом, а у одного – только на фоне терапии октреотидом. Эти данные позволили авторам сделать вывод о том, что замена октреотида на ланреотид и наоборот может дать положительный эффект у части пациентов при недостаточной эффективности терапии [20]. Таким образом, эффективная замена октреотида пролонгированного действия на Ланреотид Аутожель возможна в небольшой группе пациентов с частичной резистентностью к АС первого поколения. Спрогнозировать, у кого из пациентов замена приведет к достижению целевых значений ГР и ИФР-1, довольно сложно. По данным *post hoc*-анализа исследования PRIMARYS, Ланреотид Аутожель оказался более эффективен у женщин старшего возраста с меньшим превышением ИФР-1 [31]. В нашей группе из четырех пациентов, более чувствительных к ЛАН120, чем к ОКТ40, было трое мужчин и одна женщина. Все заболели акромегалией в молодом возрасте, превышение ИФР-1 у них на фоне терапии ОКТ40 было не более чем в два раза от ВГН, а уровень ГР был меньше 2,5 мкг/л. Поиск предикторов эффективности замены одного АС первого поколения на другой остается предметом научных исследований. При решении вопроса о целесообразности перевода с одного препарата АС первого поколения на другой следует учитывать не только биохимическую эффективность, но и особенности введения препаратов октреотида пролонгированного действия и Ланреотида Аутожель. По данным исследования А. Boyd et al., в медицинских центрах только 52% внутримышечных инъекций препаратов Октреотида-депо было выполнено правильно, а если толщина подкожной жировой клетчатки у пациента была больше 3,8 см, количество выполненных технически правильно введений уменьшалось до 36% [32]. Неправильное введение препарата приводит к потере эффективности лечения. Ланреотид Аутожель в отличие от препаратов октреотида пролонгированного действия выпускается в виде предварительно заполненного шприца, готового к применению, препарат вводится глубоко подкожно. Такой способ введения препарата позволяет уменьшить частоту проявления таких местных побочных эффектов, как боль и отечность в месте инъекции [18]. Результаты исследований, посвященных изучению оценке различных способов введения АС первого поколения медсестрами, показали, что большинство из них отдают предпочтение Ланреотиду Аутожель [33, 34]. По данным Т. Adelman et al., по мнению большинства опрошенных медработников, осуществляющих инъекции АС, преимуществами Ланреотида Аутожель являются: наличие предзаполненного шприца; уверенность в том, что препарат введен полностью; низкий риск закупорки шприца; про-

стога приготовления и введения препарата; сокращение времени инъекции [33]. Эти особенности, а также подкожный путь введения делают возможным самостоятельное введение Ланреотида Аутожель в домашних условиях. Эффективность и безопасность самостоятельного введения Ланреотида Аутожель пациентом или его близкими подтверждена в ряде клинических исследований [35–37]. Так, по данным исследования R. Salvatori et al., 100% больных акромегалией и членов их семей правильно вводили Ланреотид Аутожель в домашних условиях. Большинство пациентов в этой работе отметили меньшую болезненность инъекций Ланреотида Аутожель по сравнению с введениями Октреотида ЛАР. В свою очередь, 81% пациентов отдали предпочтение Ланреотиду Аутожель для продолжения лечения [35]. Возможность вводить препарат дома увеличивает приверженность пациентов к терапии, особенно тех, кто живет далеко от медицинского учреждения или в силу особенностей профессиональной деятельности не всегда может позволить себе ежемесячные визиты в поликлинику для выполнения инъекций.

Еще одним способом увеличения приверженности к терапии, а также улучшения качества жизни пациентов является уменьшение количества введений препарата. Среди наших больных две пациентки с целевыми показателями ГР и ИФР-1 на фоне терапии ОКТ20 были переведены на Ланреотид Аутожель 120 мг с целью увеличения междозового интервала. На фоне введения препарата 1 раз в 42 дня у обеих сохранялись целевые значения ГР и ИФР-1. Это подтвердили данные исследования LEAD, в котором было показано, что пациенты с хорошим контролем акромегалии на фоне терапии 10 или 20 мг октреотида пролонгированного действия могут быть переведены на терапию Ланреотидом Аутожель в дозе 120 мг 1 раз в 6 или 8 нед. [38]. Из 70 пациентов, переведенных на введение Ланреотида Аутожель в дозе 120 мг 1 раз в 6 нед., у 88,7% через 24 нед. сохранялся нормальный уровень ИФР-1. А среди 26 пациентов, переведенных на кратность введения препарата 1 раз в 8 нед., нормальный уровень ИФР-1 был в 75,8% случаев через 24 нед. терапии. Уровень ГР был $\leq 2,5$ мкг/л более чем у 90% пациентов, получавших препарат с кратностью 1 раз в 6 и 8 нед. [38]. После завершения исследования 88% пациентов предпочли терапию Ланреотидом Аутожель с междозовым интервалом 1 раз в 6 нед. и 92,3% предпочли терапию с междозовым интервалом 8 нед. по сравнению с введением Октреотида ЛАР 1 раз в 28 дней [38].

К недостаткам нашей работы можно отнести небольшое количество включенных пациентов, что может быть объяснено ограниченной доступностью Ланреотида Аутожель в период, за который проводился анализ, и ретроспективный характер исследования. Вместе с тем в литературе нам удалось найти единичные оригинальные работы, в которых авторы оценивали динамику ГР и ИФР-1 на фоне замены одного препарата АС первого поколения на другой при отсутствии контроля акромегалии [20].

ВЫВОДЫ

Эффективная замена октреотида пролонгированного действия в максимальных дозах на Ланреотид Аутожел в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней возможна у части больных акромегалией. Предиктором успеха может быть небольшое повышение уровня ИФР-1 при целевых значениях ГР. Необходимы дополнительные исследования, посвященные поиску других маркеров эффективности перево-

да с одного АС первого поколения на другой с целью преодоления частичной резистентности к этим препаратам. При хорошем ответе на терапию небольшими дозами октреотида пролонгированного действия увеличение промежутка между инъекциями может быть показанием для перевода на Ланреотид Аутожел в дозе 120 мг.

Поступила / Received 18.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2022

Принята в печать / Accepted 15.05.2022

Список литературы / References

1. Ben-Shlomo A., Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):101–122. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.002>.
2. 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):20. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>.
3. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102–152. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0022>.
4. 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. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.21>.
5. Wright A.D., Hill D.M., Lowy C., Fraser T.R. Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 1970;39(153):1–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5427331>.
6. Alexander L., Appleton D., Hall R., Ross W.M., Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980;12(1):71–79. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1980.tb03135.x>.
7. Rajasoorya C., Holdaway I.M., Wrightson P., Scott D.J., Ibbertson H.K. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(1):95–102. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb03789.x>.
8. Bolf 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. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0255>.
9. Alhawyan F.S. Mortality in Acromegalic Patients: Etiology, Trends, and Risk Factors. *Cureus.* 2021;13(4):e14265. <https://doi.org/10.7759/cureus.14265>.
10. Holdaway I.M., Bolland M.J., Gamble G.D. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):89–95. <https://doi.org/10.1530/eje-08-0267>.
11. Giustina A., Chanson P., Bronstein M.D., Klibanski A., Lamberts S., Casanueva F.F. et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3141–3148. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2670>.
12. Giustina A., Barkhoudarian G., Beckers A., Ben-Shlomo A., Biermasz N., Biller B. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):667–678. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>.
13. Flerseriu M., Biller B.M.K., Freda P.U., Gadelha M.R., Giustina A., Katznelson L. et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>.
14. Melmed S., Bronstein M.D., Chanson P., Klibanski A., Casanueva F.F., Wass J.A.H. et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):552–561. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>.
15. Katznelson L., Laws E.R.Jr., Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H., Utz A., Wass J.A., Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933–3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>.
16. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы эндокринологии.* 2013;59(6):4–18. <https://doi.org/10.14341/probl20135964-18>.
17. Dedov I.I., Molitvoslova N.N., Rozhinskaya L.Ya., Melnichenko G.A. Federal clinical guidelines for the clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment of acromegaly. *Problemy Endokrinologii.* 2013;59(6):4–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl20135964-18>.
18. Starnoni D., Daniel R.T., Marino L., Pitteloud N., Levivier M., Messerer M. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir.* 2016;158:2109–2121. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2903-4>.
19. Alexopoulou O., Abrams P., Verhelst J., Poppe K., Velkeniers B., Abs R. et al. Efficacy and tolerability of lanreotide autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(3):317–324. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510317>.
20. Amato G., Mazziotti G., Rotondi M., Iorio S., Doga M., Sorvillo F. et al. Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2002;56(1):65–71. <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.b2001.01438.x>.
21. Andries M., Glintborg D., Kvistborg A., Hagen C., Andersen M. A 12-month randomized crossover study on the effects of lanreotide autogel and octreotide longacting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2008;68(3):473–480. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03067.x>.
22. Schopohl J., Strasburger C.J., Caird D., Badenhop K., Beuschlein F., Droste M. et al. Efficacy and acceptability of lanreotide autogel 120 mg at different dose intervals in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119(3):156–162. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267244>.
23. Strasburger C.J., Karavitaki N., Stormann S., Trainer P.J., Kreitschmann-Andermahr I., Droste M. et al. Patient-reported outcomes of parenteral somatostatin analogue injections in 195 patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):355–362. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1042>.
24. Tutuncu Y., Berker D., Isik S., Ozuguz U., Akbaba G., Kucukler F.K. et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary.* 2012;15(3):398–404. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0335-y>.
25. Thiel S.W., Romijn J.A., Biermasz N.R., Ballieux B.E.P.M., Frölich M., Smit J.W. et al. Octreotide long-acting repeatable and lanreotide autogel are equally effective in controlling growth hormone secretion in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(4):489–495. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1500489>.
26. Mercado M., Borges F., Bouterfa H., Chang T.-C., Chervin A., Farrall A.J. et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2007;66(6):859–868. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02825.x>.
27. Melmed S., Cook D., Schopohl J., Goth M.I., Lam K.S.L., Marek J. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebocontrolled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary.* 2010;13:18–28. <https://doi.org/10.1007/s11102-009-0191-1>.
28. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0027>.
29. Colao A., Renata S., Auriemma R.S., Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2016;19(2):210–221. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0677-y>.
30. Giustina A., Bonadonna S., Bugari G., Colao A., Cozzi R., Cannavo S. et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(2):331–338. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0372>.
31. Giustina A., Mazziotti G., Cannavo S., Castello R., Arnaldi G., Bugari G. et al. High-dose and high-frequency lanreotide autogel in acromegaly: a randomized, multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2454–2464. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00142>.
32. Petersenn S., Houchard A., Sert C., Caron P.J., PRIMARYS Study Group. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARYS study. *Pituitary.* 2020;23(2):171–181. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01020-3>.

32. Boyd A.E., DeFord L.L., Mares J.E., Leary C.C., Garriss J.L., Dagohoy C.G. et al. Improving the success rate of gluteal intramuscular injections. *Pancreas*. 2013;42(5):878–882. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318279d552>.
33. Adelman D.T., Burgess A., Davies P.R. Evaluation of long-acting somatostatin analog injection devices by nurses: a quantitative study. *Med Devices (Auckl)*. 2012;5:103–109. <https://doi.org/10.2147/MDER.S37831>.
34. Adelman D.T., Truong-Thanh X., 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. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01255-8>.
35. Salvatori R., Nachtigall L.B., Cook D.M., Bonert V., Molitch M.E., Blethen S., et al. 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. <https://doi.org/10.1007/s11102-009-0207-x>.
36. 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;17:13–21. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0460-2>.
37. Witek P., Mucha S., Ruchala M. Patient satisfaction and preferences of lanreotide autogel treatment in acromegaly. *Endokrynologia Polska*. 2016;67(6):572–579. <https://doi.org/10.5603/EP.2016.0066>.
38. Neggers S.J., Pronin V., Balcere I., Lee M.-K., Rozhinskaya L., Bronstein M.D. et al. Lanreotide autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: The LEAD study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):313–323. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0215>.

Информация об авторах:

Цой Ульяна Александровна, к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией нейроэндокринных опухолей Центра персонализированной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; utsoi@mail.ru

Кравчук Екатерина Никодимовна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей Центра персонализированной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; kravchuke@gmail.com

Далматова Анна Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; dalmatova.anna@mail.ru

Белюсова Лидия Викторовна, заведующая эндокринологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; belousova-vis@mail.ru

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей Центра персонализированной медицины, директор Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; grineva_e@mail.ru

Information about the authors:

Uliana A. Tsoy, Cand. Sci. (Med.), Head of Research Laboratory of Neuroendocrine Tumours, Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; utsoi@mail.ru

Ekaterina N. Kravchuk, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumours, Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; kravchuke@gmail.com

Anna B. Dalmatova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Endocrinology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; dalmatova.anna@mail.ru

Lidia V. Belousova, Head of Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia; belousova-vis@mail.ru

Elena N. Grineva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Associate, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumours, Centre for Personalized Medicine, Director of Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; grineva_e@mail.ru

Особенности кишечного микробиома у пациентов с заболеваниями щитовидной железы

М.В. Соловьев, <https://orcid.org/0000-0001-6832-0498>, mvsol@mail.ru

К.П. Раевский[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>, sicarius001@gmail.com

А.Н. Сорокин, <https://orcid.org/0000-0001-7921-667X>, arsenysorokin@mail.ru

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

Резюме

Введение. Поиск и разработка новых методов диагностики органической либо функциональной патологии щитовидной железы с бессимптомным или клинически неспецифическим течением – актуальная задача эндокринологии и терапии в целом на сегодняшний день. Функционирование щитовидной железы и состояние кишечного микробиома человека динамически взаимосвязаны. Одним из рассматриваемых перспективных методов является масс-спектрометрия микробных маркеров микробиоты кишечника человека.

Цель исследования – изучить микробный спектр и особенности биотической среды кишечника у больных с заболеваниями щитовидной железы.

Материалы и методы. Обследован 21 пациент: 8 мужчин и 13 женщин, медиана возраста составила 40,5 [31,75; 54] года, 15 чел. с заболеванием щитовидной железы и 6 без заболевания щитовидной железы. Больным, помимо стандартного клинического и лабораторно-инструментального обследования, проводилось исследование содержимого толстой кишки методом хромато-масс-спектрометрии микробных материалов. В работе использовалась описательная непараметрическая статистика с последующей интерпретацией. Средние значения показателей и их дисперсия представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля. В отношении представителей фекальной микробиоты, помимо абсолютных значений, учитывали частоту встречаемости микроорганизма в пределах референсного диапазона, умеренного либо выраженного отклонения. Определение статистической значимости различий относительной величины частоты осуществлялось с использованием точного критерия Фишера. Презентация результатов реализована в виде диаграмм размаха, компактно изображающих одномерное распределение вероятностей, таблиц.

Результаты. Выявлены различия в составе микробиоты группы контроля и исследуемой группы по *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius*.

Выводы. Развитие патологии щитовидной железы сопровождается значимыми отклонениями в составе фекальной микробиоты, определяемыми методом масс-спектрометрии микробных маркеров. У лиц с тиреоидной патологией при отсутствии клинически значимых внешних воздействий на кишечный микробиом выявляется выраженное снижение уровня *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, определяется тенденция к снижению уровня *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius*. Требуется дальнейшее дифференцированное изучение состава микробиома кишечника у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в зависимости от нозологической принадлежности и характера нарушения эндокринной функции.

Ключевые слова: микробиота кишечника, кишечный микробиом, заболевания щитовидной железы, масс-спектрометрия, микробные маркеры

Для цитирования: Соловьев М.В., Раевский К.П., Сорокин А.Н. Особенности кишечного микробиома у пациентов с заболеваниями щитовидной железы. *Медицинский совет*. 2022;16(10):124–131. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-124-131>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the intestinal microbiome in patients with thyroid diseases

Mikhail V. Solovev, <https://orcid.org/0000-0001-6832-0498>, mvsol@mail.ru

Kirill P. Raevskiy[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>, sicarius001@gmail.com

Arseny N. Sorokin, <https://orcid.org/0000-0001-7921-667X>, arsenysorokin@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Today the search and development of new methods for diagnosing organic or functional pathology of the thyroid gland with an asymptomatic or clinically nonspecific course is an urgent task of endocrinology and therapy. The functioning of the thyroid gland and the state of the human intestinal microbiome are dynamically interrelated. One of the considered promising methods is mass spectrometry of microbial markers of the human intestinal microbiota.

The purpose of the study. To study the microbial spectrum and characteristics of the biotic environment of the intestine in patients with thyroid diseases.

Materials and methods. 21 patients were examined (8 men and 13 women, median age 40.5 [31.75; 54] years, respectively; 15 with thyroid disease, 6 without thyroid disease). In addition to the standard clinical and laboratory-instrumental examination, patients' colon contents were examined by chromatography-mass spectrometry of microbial materials. The work used descriptive non-para-

metric statistics with subsequent interpretation. Mean values of indicators and their variance are presented as median, upper and lower quartiles. In relation to representatives of the fecal microbiota, in addition to absolute values, the frequency of occurrence of the microorganism within the reference range, moderate or pronounced deviations was taken into account. The determination of the statistical significance of differences in the relative frequency value was carried out using Fisher's exact test. The presentation of the results is implemented in the form of range diagrams, compactly depicting a one-dimensional probability distribution, tables.

Results. Differences in the composition of the microbiota of the control group and the experimental group for *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius* were revealed.

Conclusions. The development of thyroid gland pathology is accompanied by significant deviations in the composition of the fecal microbiota, determined by mass spectrometry of microbial markers. In persons with thyroid pathology, in the absence of clinically significant external influences on the intestinal microbiome, a pronounced decrease in the level of *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, is detected, a tendency to a decrease in the level of *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius* is determined. Further differentiated study of the composition of the intestinal microbiome in patients with thyroid diseases is required, depending on the nosological affiliation and the nature of the endocrine dysfunction.

Keywords: gut microbiota, gut microbiome, thyroid diseases, mass spectrometry, microbial markers

For citation: Solovov M.V., Raevskiy K.P., Sorokin A.N. Features of the intestinal microbiome in patients with thyroid diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(10):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-124-131>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) являются серьезной проблемой современной эндокринологии ввиду тяжести течения, частоты осложнений и летальности. Согласно литературным данным, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) встречается примерно у 5% представителей европейской расы [1]. На территории Российской Федерации в период с 2009 по 2019 г. отмечен статистически значимый рост заболеваний ЩЖ, распространенности зоба и синдрома врожденной йодной недостаточности [2–4]. Ежегодная заболеваемость первичным гипотиреозом равна 3,5 на 1 тыс. женщин и 0,6 на 1 тыс. мужчин, частота возникновения значительно растет с возрастом [5].

Распространенность гипотиреоза в популяции составляет от 2 до 8% [6]. С возрастом частота гипотиреоза увеличивается, может достигать 12–21% у женщин старших возрастных групп, частота же встречаемости колеблется от 1,2 до 15% и зависит от пола и возраста. Гипотиреоз диагностируется у женщин в 3–10 раз чаще, чем у мужчин [7].

В регионах с адекватным и повышенным уровнем потребления йода развитие гипотиреоза объясняют влиянием АИТ [7, 8]. Данные об обеспечении йодом взрослого населения в Санкт-Петербурге свидетельствуют о дефиците йода легкой степени тяжести у лиц обоих пола в возрасте 25–44 года и женщин в возрасте 18–24 года. У остального контингента йодное обеспечение соответствует норме [9].

Эпидемиология тиреоидной патологии уникальна: она определяется не только уровнем потребления йода в определенной популяции, но и аутоиммунной патологией в организме человека, частота возникновения и причины которой до конца неясны [10].

Другой не менее важной проблемой являются злокачественные новообразования ЩЖ. Выявлен рост частоты выявления узловых новообразований ЩЖ, из которых на долю рака ЩЖ приходится до 5% [11].

Нередки ситуации, когда недостаточно клинических данных, чтобы заподозрить у человека заболевание, ассоциированное с дисфункцией ЩЖ. Гипотиреоз может

маскироваться под многие заболевания и синдромы, например, хронические запоры, ожирение. Проведение же всем пациентам со сходной симптоматикой специфической лабораторной диагностики функций ЩЖ нерационально, дорогостояще, иногда малоинформативно [12].

Ультразвуковое исследование ЩЖ как неинвазивный метод заболеваний ЩЖ обладает рядом преимуществ: имеет высокую чувствительность, используется в качестве ультразвукового контроля при проведении верификации диагноза с помощью тонкоигльной пункционной аспирационной биопсии [13]. Однако данный метод имеет и отрицательные стороны: необходимость наличия дорогостоящей аппаратуры, субъективность, операторозависимость [14].

Поиск новых методов диагностики дисфункций ЩЖ с бессимптомным или клинически неспецифическим течением – актуальная задача на сегодняшний день [15–17].

Известно, что функционирование ЩЖ и состояние кишечного микробиома человека динамически взаимосвязаны [18–23]. Одним из рассматриваемых перспективных методов оценки кишечного микробиома является масс-спектрометрия микробных маркеров микробиоты кишечника человека [24–27].

Целью исследования являлось изучение микробного спектра и особенностей биотической среды кишечника у пациентов с заболеваниями ЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 21 пациент (8 мужчин и 13 женщин) в возрасте 40,5 [31,75; 54] года, наблюдавшийся специалистами клиники госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова по поводу хронических заболеваний гастроэнтерологического профиля. Из них у 15 пациентов имелось сопутствующее заболевание ЩЖ, у 6 больных заболевания ЩЖ отсутствовали. Группы были сопоставимы по фоновой (гастроэнтерологической) патологии, у обследованных лиц были исключены клинически значимые заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и прочих систем.

В основную группу включены испытуемые, соответствующие следующим критериям: возраст старше 18 лет, наличие болезни ЩЖ (E00 – E07 по МКБ-10), наличие функционального или органического заболевания органов пищеварения (хронический гастрит, гастродуоденит в фазе ремиссии, функциональное расстройство желчного пузыря либо сфинктера Одди, синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональная диарея, дивертикулез кишечника), согласие испытуемого на участие в исследовании.

К контрольной группе причисляли подходящих по критериям включения: возраст старше 18 лет, отсутствие болезни ЩЖ (E00 – E07 по МКБ-10), наличие функционального или органического заболевания органов пищеварения (хронический гастрит, гастродуоденит в фазе ремиссии, функциональное расстройство желчного пузыря либо сфинктера Одди, синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональная диарея, дивертикулез кишечника), согласие испытуемого на участие в исследовании. Патологию ЩЖ целенаправленно исключали посредством изучения жалоб, анамнеза, маркеров нарушения тиреоидного статуса, а также проведения физикального и ультразвукового исследования эндокринного органа.

Критериями исключения из исследования служили следующие признаки: возраст младше 18 лет; наличие анамнеза кардиоваскулярных проявлений (энцефалопатия, перенесенный инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака или мозговой инсульт, клинически значимые нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь), заболеваний дыхательной (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, опухоли легких), пищеварительной (язвенная болезнь, хронический панкреатит, хронический гепатит, язвенный колит, болезнь Крона, опухоли пищеварительного тракта), мочевыделительной системы (хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, мочекаменная болезнь, хроническая болезнь почек), эндокринная патология (сахарный диабет, синдром и болезнь Иценко – Кушинга, синдром Конна), тяжелые системные заболевания (сепсис, туберкулез, ВИЧ-инфекция), системные заболевания соединительной ткани, предварительный (в течение 1 мес. до индексного анализа кала на дисбиоз) прием анти-, про-, пре-, сим-, метабитиков, отказ пациента от участия в исследовании. Особое внимание уделялось исключению иной синдромосходной патологии, в том числе аутоиммунной, эндокринной (в том числе сахарного диабета 1-го и 2-го типа), способной значимо повлиять на качественные и количественные характеристики кишечного микробиома – именно это определило малый объем контрольной группы.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол №255 от 26.10.2021 г.). Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал форму добровольного информированного согласия на участие в нем.

Наличие болезни ЩЖ, функционального или органического заболевания органов пищеварения устанавлива-

ли на основании комплексной оценки жалоб, данных анамнеза заболевания, физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов, в том числе морфологического подтверждения диагноза в анамнезе или на момент включения в исследование.

Больные при амбулаторном либо стационарном лечении получали терапию, соответствующую актуальным федеральным стандартам либо локальным протоколам.

Пациентам, помимо стандартного клинического и лабораторно-инструментального обследования, проводилось исследование содержимого толстой кишки методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров.

Ввиду ограниченного объема выборки в работе использовалась описательная непараметрическая статистика с последующей интерпретацией. Средние значения показателей и их дисперсия представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля. В отношении представителей фекальной микробиоты, помимо абсолютных значений, учитывали частоту встречаемости микроорганизма в пределах референсного диапазона, умеренного отклонения (снижения либо повышения соответственно от нижней либо верхней границы нормы на величину в пределах одного референсного диапазона) либо выраженного отклонения (снижения либо повышения соответственно от нижней либо верхней границы нормы на величину двух и более референсных диапазонов). Определение статистической значимости различий относительной величины частоты осуществлялось с использованием точного критерия Фишера. Презентация результатов реализована в виде диаграмм размаха, компактно изображающих одномерное распределение вероятностей, таблиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таксономический спектр патологии ЩЖ и органов пищеварения у обследованных лиц представлен в *табл. 1*.

Микробиологические показатели, характеризующие обследованные группы пациентов, в отношении которых выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) в группах исследования и контроля, приведены в *табл. 2*.

Отмечено статистически значимое различие в составе микробиоты кишечника двух групп по следующим показателям:

- *Alcaligenes spp.* (pus. 1) и *Staphylococcus spp.* (pus. 2);
- *Megamonas hypermegale* (pus. 3) и *Peptostreptococcus anaerobius* (pus. 4).

Alcaligenes spp. и *Staphylococcus spp.*

В исследуемой группе 12 из 15 чел. имели выраженное снижение показателей *Alcaligenes spp.* и *Staphylococcus spp.* В группе контроля 1 из 6 пациентов имел сходную лабораторную картину (pus. 1, 2).

Megamonas hypermegale и *Peptostreptococcus anaerobius*

В исследуемой группе 8 из 15 чел. имели снижение показателей *Megamonas hypermegale* и *Peptostreptococcus anaerobius*. В группе контроля 0 из 6 пациентов имели сходную лабораторную картину (pus. 3, 4).

● **Таблица 1.** Нозологическая характеристика групп пациентов
● **Table 1.** Nosological characteristics of the patients' group

Показатель		Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)
Характер поражения щитовидной железы	Аутоиммунный тиреоидит	9	0
	Диффузно-узловой зоб	2	0
	Узловой зоб	4	0
Характер нарушения функций щитовидной железы	Эутиреоз	3	6
	Субклинический гипотиреоз	6	0
	Манифестный гипотиреоз	2	0
	Субклинический гипертиреоз	3	0
	Манифестный гипертиреоз	1	0
Наличие функционального или органического заболевания органов пищеварения	Хронический гастрит	7	4
	Функциональное расстройство сфинктера Одди	3	2
	Функциональное расстройство желчного пузыря	5	3
	Дивертикулез толстой кишки	1	1
	Синдром раздраженного кишечника	2	1
	Функциональный запор	2	3
	Функциональная диарея	2	1

● **Таблица 2.** Различия в составе фекальной микробиоты у пациентов с наличием и отсутствием заболеваний щитовидной железы

● **Table 2.** Differences in the composition of the fecal microbiota in patients with and without thyroid disease

Показатель	Основная группа (n = 15), Ме [Q25; Q75]	Группа контроля (n = 6), Ме [Q25; Q75]	Референсный диапазон, кл/г × 10 ⁵
<i>Alcaligenes spp.</i>	0 [0; 29,25]	54,5 [13,5; 117,25]	64–108
<i>Staphylococcus spp.</i>	0 [0; 0]	520,5 [93,5; 689,5]	274–682
<i>Megamonas hypermegale</i>	6 [0; 28,25]	34 [11,5; 72,25]	3–69
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	277 [0; 1633,25]	1369,5 [769,75; 2657,75]	216–7760

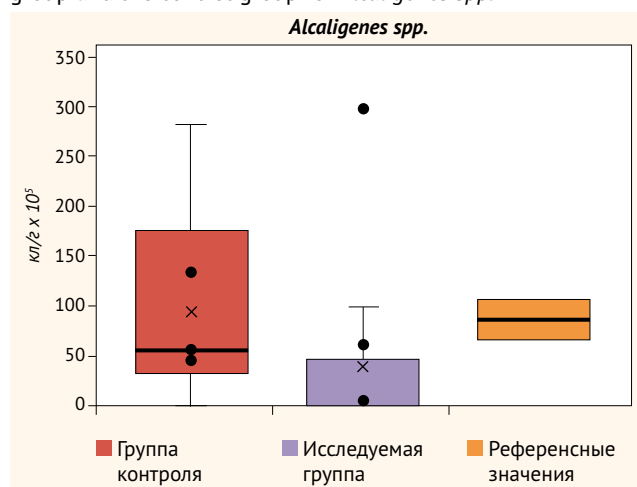
Количество наблюдаемых случаев детекции микроорганизмов в исследуемых группах в границах ранее определенных интервалов приведены в табл. 3–7.

Оценить состав микробиоты кишечника человека возможно с использованием следующих методов.

Бактериологический метод представляет собой один из лабораторных методов исследования, суть которого заключается в посеве биоматериала испытуемого на питательные среды, выделении чистой культуры возбудителя, его идентификации. Преимущество данного метода заключается в доступности, низкой стоимости, определении не только вида микроорганизма, но и его чувствительности

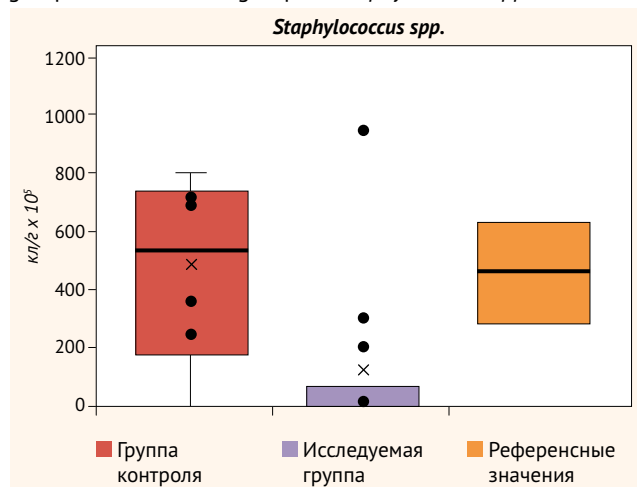
● **Рисунок 1.** Сравнение микробиоты толстой кишки исследуемой группы и группы контроля по *Alcaligenes spp.*

● **Figure 1.** Comparison of the colonic microbiota of the study group and the control group for *Alcaligenes spp.*



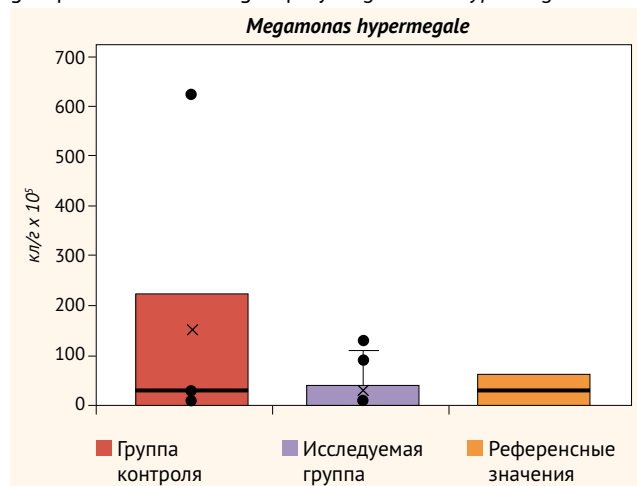
● **Рисунок 2.** Сравнение микробиоты толстой кишки исследуемой группы и группы контроля по *Staphylococcus spp.*

● **Figure 2.** Comparison of the colonic microbiota of the study group and the control group for *Staphylococcus spp.*

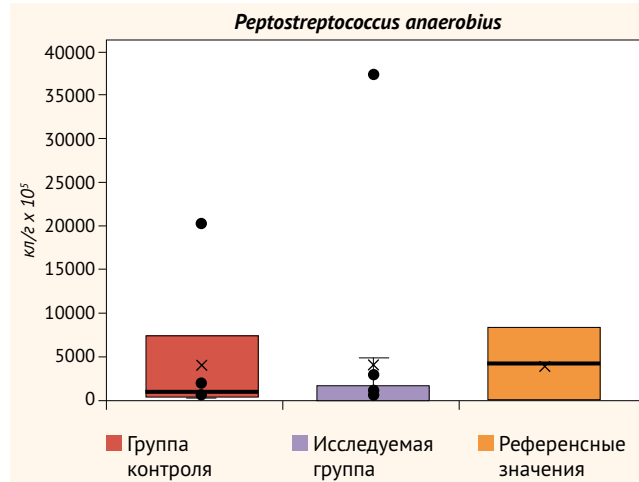


● **Рисунок 3.** Сравнение микробиоты толстой кишки исследуемой группы и группы контроля по *Megamonas hypermegale*

● **Figure 3.** Comparison of the colonic microbiota of the study group and the control group by *Megamonas hypermegale*



- **Рисунок 4.** Сравнение микробиоты толстой кишки исследуемой группы и группы контроля по *Peptostreptococcus anaerobius*
- **Figure 4.** Comparison of the colonic microbiota of the study group and the control group for *Peptostreptococcus anaerobius*



к антибиотикам. Недостатками метода являются длительность выполнения, выявление лишь незначительной части присутствующих в образце микроорганизмов [28].

Генетический метод. В настоящее время все большую популярность приобретает секвенирование гена 16S рРНК (рибосомные рибонуклеиновые кислоты) в оценке микробиоты кишечника человека. Суть метода заключается в определении нуклеотидной последовательности фрагментов генов изучаемого образца. Преимущество метагеномного исследования – отсутствие выделения, культивирования микроорганизмов, возможность определения широкого спектра грибов, простейших, вирусов и бактерий, их идентификация. К недостаткам можно отнести высокую стоимость исследования, малую доступность метода, длительность выполнения [29, 30].

В настоящей работе использовалась **методика масс-спектрометрии микробных маркеров**, представляющая собой относительно новый вариант микробиологического исследования без культивирования микроорганизмов, использования генетических праймеров, разработанный отечественными учеными [24–27]. Оценка микробиоты кишечника человека происходит с помощью извлечения высших жирных кислот из исследуемого образца, разделению их на хроматографе, дальнейшего анализа состава в динамическом режиме на масс-спектрометре. Преимуществом данного метода являются универсальность (определение любого микроба, имеющего в составе вещество-маркер, отличное от химических веществ фоновой биологической жидкости) и экспрессность (не более 3 часов на 1 образец, 7 часов на серию из 5 проб), чувствительность (10^4 – 10^5 клеток в пробе в зависимости от содержания маркера в клетке), сравнительно невысокая стоимость анализа. Следует упомянуть, что метод одинаково эффективен как для аэробных, так и для анаэробных микроорганизмов, что особенно важно при оценке воспалительных процессов. Получение в реальном времени расширенной информации о более чем 50 микробных маркерах обеспечивает достаточно

- **Таблица 3.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах в рамках референсных значений

● **Table 3.** The frequency of occurrence of representatives of the fecal microbiota in the studied groups within the reference values

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референсный диапазон, кл/г × 10 ⁵
<i>Alcaligenes spp.</i>	2	0	64–108
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2	274–682
<i>Megamonas hypermegale</i>	4	4	3–69
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	6	5	216–7760

- **Таблица 4.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах ниже нормы в пределах дополнительно одного референсного диапазона

● **Table 4.** The frequency of occurrence of representatives of the fecal microbiota in the study groups is below the norm within an additional one reference range

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референсный диапазон, кл/г × 10 ⁵	Точный критерий Фишера, р двустороннее
<i>Alcaligenes spp.</i>	0	3	64–108	< 0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	1	274–682	–
<i>Megamonas hypermegale</i>	8	0	3–69	< 0,065
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	8	0	216–7760	< 0,065

- **Таблица 5.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах выше нормы в пределах дополнительно одного референсного диапазона

● **Table 5.** The frequency of occurrence of representatives of the fecal microbiota in the study groups is above the norm within an additional one reference range

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референсный диапазон, кл/г × 10 ⁵
<i>Alcaligenes spp.</i>	0	0	64–108
<i>Staphylococcus spp.</i>	0	2	274–682
<i>Megamonas hypermegale</i>	1	1	3–69
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0	0	216–7760

полное понимание микробноассоциированного компонента этиопатогенеза заболевания. Использование же метода в динамике позволяет произвести оценку проводимых лечебных мероприятий, в том числе влияние антибиотиков и пробиотиков на микробиоту кишечника. К недостаткам можно отнести малую доступность метода, невозможность выявления чувствительности микроорганизма к антибиотикам [24–27].

Несмотря на выраженный прогресс в разработке современных диагностических методов определения количества и идентификации составляющих микробиоты

● **Таблица 6.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах ниже нормы в пределах дополнительно двух и более референсных диапазонов

● **Table 6.** The frequency of occurrence of representatives of the fecal microbiota in the study groups is below the norm within an additional two or more reference ranges

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референсный диапазон, кл/г × 10 ⁵	Точный критерий Фишера, р двустороннее
<i>Alcaligenes spp.</i>	12	1	64–08	< 0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	12	1	274–682	< 0,05
<i>Megamonas hypermegale</i>	0	0	3–69	–
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0	0	216–7760	–

● **Таблица 7.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах выше нормы в пределах дополнительно двух и более референсных диапазонов

● **Table 7.** The frequency of occurrence of representatives of the fecal microbiota in the study groups is above the norm within an additional two or more reference ranges

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референсный диапазон, кл/г × 10 ⁵
<i>Alcaligenes spp.</i>	1	2	64–108
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	0	274–682
<i>Megamonas hypermegale</i>	2	1	3–69
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1	216–7760

толстой кишки человека, изучать взаимосвязь между заболеваниями ЩЖ и микробиотой толстой кишки человека начали недавно зарубежные коллеги, на территории России данная проблема либо не освещена, либо малоизучена [18–23]. В рамках настоящего исследования выявлены различия по составу микробиоты группы контроля и исследуемой группы по *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius*.

Известно, что *Alcaligenes spp.* играет значимую роль в лимфоидных компартментах кишечного-ассоциированной лимфоидной ткани (GALT), в отсутствие В-лимфоцитов и мукозальных антител в пейеровых бляшках снижается количество данного микроорганизма [31]. В исследуемой группе выявлено выраженное снижение количества *Alcaligenes spp.* По данным литературы известно, что при АИТ активируются В-лимфоциты [32], следовательно, в исследуемой группе возможна мобилизация данной субпопуляции лимфоцитов с развитием локального дефицитарного состояния. Имеются литературные данные, указывающие на повышение содержания *Alcaligenes spp.* в кишечнике при АИТ [19].

Количество *Staphylococcus spp.* в исследуемой группе также снижено по сравнению с группой контроля. Литературные данные сообщают, что кишечное носитель-

ство *Staphylococcus spp.*, в частности *Staphylococcus aureus*, снижается при многообразии кишечных микроорганизмов, обеспечивающем защиту от колонизации желудочно-кишечного тракта экзогенными микроорганизмами [33]. Остается неизвестным, с чем может быть связано иное количество данного микроорганизма в микробиоте кишечника группы контроля.

Одними из бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты в толстой кишке, являются *Megamonas hypermegale* [34]. В исследуемой группе по сравнению с группой контроля выявлена тенденция к снижению *Megamonas hypermegale*. Согласно литературным источникам, снижение концентрации короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике может быть причиной повышения активности клеток Th-17 [35, 36]. Избыточная активность Th-17 является частью патогенеза АИТ [36, 37]. Имеются данные, свидетельствующие о снижении *Megamonas hypermegale* при АИТ [19], наши собственные данные их подтверждают.

В исследуемой группе также выявлена тенденция к снижению *Peptostreptococcus anaerobius*, в то время как в группе контроля подобная ситуация не встречалась. Известно, что повышение *Peptostreptococcus anaerobius* в микробиоте кишечника связывают с колоректальным раком [38]. Однако остается неизвестным, с чем может быть связано снижение количества данного микроорганизма в микробиоте кишечника. Необходимы дальнейшие исследования.

В исследовании выявлена связь между заболеванием ЩЖ и изменениями микробиоты кишечника. Полученные результаты являются предварительными и нуждаются в уточнении при изучении более репрезентативной выборки. При всей многофакторности этиологии и патогенеза заболеваний ЩЖ представляется убедительным наличие влияния микробиоты кишечника на возникновение и развитие эндокринных заболеваний. Нерешенным остается вопрос о направленности причинно-следственной связи между изменениями кишечного микробиома и тиреоидной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Развитие патологии ЩЖ сопровождается отклонениями в составе фекальной микробиоты, определяемым методом масс-спектрометрии микробных маркеров.

2. У лиц с тиреоидной патологией при отсутствии клинически значимых внешних воздействий на кишечный микробиом выявляется выраженное снижение уровня *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, определяется тенденция к снижению уровня *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius*.

3. Требуется дальнейшее дифференцированное изучение состава микробиома кишечника у пациентов с заболеваниями ЩЖ в зависимости от нозологической принадлежности и характера нарушения эндокринной функции. 

Поступила / Received 18.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2022
Принята в печать / Accepted 18.03.2022

Список литературы / References

- Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res.* 2015;979167. <https://doi.org/10.1155/2015/979167>.
- Смелов П.А., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н. и др. (ред.). *Здравоохранение в России. 2021: стат. сб.* М.: Росстат; 2021. 171 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/media-bank/Zdravoohran-2021.pdf>.
Smelov P.A., Nikitina S.Yu., Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Kirillova G.N. et al. (eds.). *Health care in Russia. 2021.* Moscow: Rosstat; 2021. 171 p. (In Russ.) Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/media-bank/Zdravoohran-2021.pdf>.
- Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Рыбакова А.А., Абдулхабилова Ф.М., Бостанова Ф.А. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат). *Consilium Medicum.* 2019;21(4):14–20. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190337>.
Melnichenko G.A., Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A., Rybakova A.A., Abdulkhabirova F.M., Bostanova F.A. Iodine deficiency thyroid disease in the Russian Federation: the current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat). *Consilium Medicum.* 2019;21(4):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190337>.
- Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(2):10–19. <https://doi.org/10.14341/probl12433>.
Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(2):10–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12433>.
- Бирюкова Е.В., Килейников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы. *Медицинский совет.* 2020;(7):96–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-96-107>.
Biryukova E.V., Kileynikov D.V., Solovyeva I.V. Hypothyroidism: current state of the problem. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(7):96–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-96-107>.
- Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения. *Медицинский совет.* 2016;(3):79–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-3-79-81>.
Morgunova T.B., Fadeev V.V. Hypothyroidism: current diagnostic and treatment principles. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(3):79–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-3-79-81>.
- Платонова Н.М., Маколина Н.П., Рыбакова А.А., Трошина Е.А. Аутоиммунный тиреоидит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах. *Проблемы репродукции.* 2020;26(1):29–38. <https://doi.org/10.17116/repro20202601129>.
Platonova N.M., Makolina N.P., Rybakova A.A., Troshina E.A. Autoimmune thyroiditis and pregnancy: changes in the modern diagnostic and therapeutic paradigms. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(1):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20202601129>.
- Герасимов Г.А. Квадратура круга. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2016;12(3):6–11. <https://doi.org/10.14341/ket201636-11>.
Gerasimov G.A. Quadrature of the circle. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2016;12(3):6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket201636-11>.
- Соболева Д.Е., Дора С.В., Каронова Т.Л., Волкова А.Р., Гринева Е.Н. Обеспеченность йодом взрослого населения Санкт-Петербурга. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2017;13(4):23–29. <https://doi.org/10.14341/ket9478>.
Soboleva D.E., Dora S.V., Karonova T.L., Volkova A.R., Grineva E.N. Iodine status of Saint Petersburg adult residents. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2017;13(4):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket9478>.
- Ramos-Leví A.M., Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(8):421–429. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.04.003>.
- Качко В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Абросимов А.Ю. Диагностика новообразований щитовидной железы. *Эндокринная хирургия.* 2018;12(3):109–127. <https://doi.org/10.14341/serg9977>.
Kachko V.A., Semkina G.V., Platonova N.M., Vanushko V.E., Abrosimov A.Yu. Diagnosis of thyroid neoplasms: state of the art on 2018. *Endocrine Surgery.* 2018;12(3):109–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg9977>.
- Хвостовой В.В., Киселев И.Л., Сычев М.Д., Коннов Д.А., Серегин С.С., Минаков А.А. Особенности течения, диагностики и лечения опухолей щитовидной железы на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. *Опухоли головы и шеи.* 2011;(4):5–11. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17055579>.
Khvostovoy V.V., Kiselev I.L., Sychev M.D., Konnov D.A., Seregin S.S., Minakov A.A. The course, diagnosis, and treatment of thyroid tumors in the presence of chronic autoimmune thyroiditis. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2011;(4):5–11. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17055579>.
- Позднякова О.Ф., Поздняков А.В., Малеков Д.А., Гостимский А.В., Старикова Е.Ю., Макаров Л.Н. и др. Лучевая диагностика узловых новообразований щитовидной железы. *Визуализация в медицине.* 2020;2(1):25–31. Режим доступа: https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Visualization/Bizualizaciya_!!!!_1_2020_korrekt.pdf.
Pozdnyakova O.F., Pozdnyakov A.V., Malekov D.A., Gostimsky A.V., Starikova E.Yu., Makarov L.M., Puzyrev V.G. Radiologic diagnosis of nodular neoplasms of the thyroid glands. *Visualization in Medicine.* 2020;2(1):25–31. (In Russ.) Available at: https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Visualization/Bizualizaciya_!!!!_1_2020_korrekt.pdf.
- Александров Ю.К., Сергеева Е.Д., Сенча А.Н. Пересмотр показаний для биопсии узлов щитовидной железы. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2015;174(1):23–25. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-1-23-25>.
Alexandrov Yu.K., Sergeeva E.D., Sencha A.N. Restatement of indications for thyroid nodules biopsy. *Vestnik Khirurgii imeni I.I. Grekova.* 2015;174(1):23–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-1-23-25>.
- Аметов А.С., Дзюпю Т.И., Позднякова Н.В., Чемеркова А.Р., Филатова Г.А. Генетические маркеры в диагностике рака щитовидной железы. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2018;7(1):42–49. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-00004>.
Ametov A.S., Depui T.I., Pozdnyakova N.V., Chemekova A.R., Filatova G.A. Genetic markers in the diagnosis of thyroid cancer. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2018;7(1):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-00004>.
- Качко В.А., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Шифман Б.М. Роль молекулярной диагностики при опухолях щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(3):33–46. <https://doi.org/10.14341/probl12491>.
Kachko V.A., Platonova N.M., Vanushko V.E., Shifman B.M. The role of molecular testing in thyroid tumors. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(3):33–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12491>.
- Kurimoto C., Inaba H., Ariyasu H., Iwakura H., Ueda Y., Uraki S. et al. Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Sci.* 2020;111(5):1468–1477. <https://doi.org/10.1111/cas.14363>.
- Bargiel P., Szczuko M., Stachowska L., Prowans P., Czapla N., Markowska M. et al. Microbiome metabolites and thyroid dysfunction. *J Clin Med.* 2021;10(16):3609. <https://doi.org/10.3390/jcm10163609>.
- Docimo G., Cangiano A., Romano R.M., Pignatelli M.F., Offi C., Paglionico V.A. et al. The human microbiota in endocrinology: implications for pathophysiology, treatment, and prognosis in thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:586529. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.586529>.
- Knezevic J., Starchl C., Tmava Berisha A., Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients.* 2020;12(6):1769. <https://doi.org/10.3390/nu12061769>.
- Zhang J., Zhang F., Zhao C., Xu Q., Liang C., Yang Y. et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with thyroid cancer and thyroid nodules and correlated with clinical index of thyroid function. *Endocrine.* 2019;64(3):564–574. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1831-x>.
- Zhou H., Yuan Y., Wang H., Xiang W., Li S., Zheng H. et al. Gut microbiota: A potential target for cancer interventions. *Cancer Manag Res.* 2021;13:8281–8296. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S328249>.
- Zhu Q., Hou Q., Huang S., Ou Q., Huo D., Vázquez-Baeza Y. et al. Compositional and genetic alterations in Graves' disease gut microbiome reveal specific diagnostic biomarkers. *ISME J.* 2021;15(11):3399–3411. <https://doi.org/10.1038/s41396-021-01016-7>.
- Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минускин О.Н. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, Комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;(5):13–50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23702018>.
Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N. et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2015;(5):13–50. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23702018>.
- Красаков И.В., Литвиненко И.В., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В. Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(4):23–29. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.4.3>.
Krasakov I.V., Litvinenko I.V., Rodionov G.G., Shantyr I.I., Svetkina E.V. Evaluation of gut microbiota in Parkinson's disease using gas chromatography with mass spectrometric detection. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2018;12(4):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.4.3>.
- Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В., Сарьян Э.С., Вавилова Т.В. Оценка пристеночной микробиоты кишечника здоровых людей методом

- газовой хромато-масс-спектрометрии. *Трансляционная медицина*. 2017;4(6):34–42. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-34-42>.
- Rodionov G.G., Shantyr I.I., Svetkina E.V., Sar'yan E.S., Vavilova T.V. Evaluation of the wall intestinal microbiota of healthy people by gas chromatography – mass spectrometry method. *Translational Medicine*. 2017;4(6):34–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-34-42>.
27. Платонова А.Г., Осипов Г.А., Бойко Н.Б., Кириллова Н.В., Родионов Г.Г. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микробных жирных кислот в биологических жидкостях человека и их клиническая значимость. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;60(12):46–55. Режим доступа: <https://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/2015/issue-12/1169-hromato-mass-spektrometricheskoe-issledovanie-mikrobnnyh-zhirnyh-kislot-v-biologicheskikh-zhidkostyah-cheloveka-i-ih-klinicheskaya-znachimost/>.
- Platonova A.G., Osipov G.A., Boiko N.B., Kirillova N.V., Rodionov G.G. The chromatography-mass spectrometry analysis of microbial fatty acids in human biological fluids and their clinical significance. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015;60(12):46–55. (In Russ.) Available at: <https://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/2015/issue-12/1169-hromato-mass-spektrometricheskoe-issledovanie-mikrobnnyh-zhirnyh-kislot-v-biologicheskikh-zhidkostyah-cheloveka-i-ih-klinicheskaya-znachimost/>.
28. Ворошилова Е.С., Зорников Д.Л., Паначева Е.А. Сравнительное исследование микробиоты эякулята методом количественной ПЦР и культуральным методом. *Вестник РГМУ*. 2019;1(1):44–49. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.009>.
- Voroshilova E.S., Zornikov D.L., Panacheva E.A. Comparative study of the ejaculate microbiota by quantitative PCR and culture. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2019;1(1):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.009>.
29. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф. Метагеномные исследования и диагностика инфекционных заболеваний. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2015;2(2):81–89. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25592702>.
- Alekseeva A.E., Brusningina N.F. Metagenomic research and diagnostics of infectious diseases. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2015;2(2):81–89. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25592702>.
30. Малышев В.В., Разумова Д.Н., Шаяхметов Л.К. Метагеномный анализ микробных контаминантов больничной среды и ген 16S рРНК. *Медицина: теория и практика*. 2019;4(5):333–334. Режим доступа: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/843/845>.
- Malyshev V.V., Razumova D.N., Shayahmetov L.K. Metagenomic analysis of microbial contaminants in the hospital environment and the 16S gene. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(5):333–334. (In Russ.) Available at: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/843/845>.
31. Бурмистрова А.Л., Филиппова Ю.Ю., Нохрин Д.Ю., Тимофеева А.В. Микробный социум экологической ниши: ротовая полость здоровых детей. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(1):54–60. <https://www.readcube.com/articles/10.15789%2F2220-7619-2018-1-54-60>.
- Burmistrova A.L., Filippova Yu.Yu., Nokhrin D.Yu., Timofeeva A.V. Society of environmental niche: oral cavity of the healthy children. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(1):54–60. (In Russ.) Available at: <https://www.readcube.com/articles/10.15789%2F2220-7619-2018-1-54-60>.
32. Кукина Е.М., Смирнова Е.Н., Некрасова И.В., Балашова Т.С. Роль В-лимфоцитов в презентации аутоантигенов CD4+Т-лимфоцитам при аутоиммунном тиреоидите. *Доклады Академии наук*. 2015;464(4):508–511. <https://doi.org/10.7868/S0869565215280270>.
- Kuklina E.M., Smirnova E.N., Nekrasova I.V., Balashova T.S. The role of B-lymphocytes in the presentation of autoantigens to CD4+T-lymphocytes in autoimmune thyroiditis. *Doklady Akademii nauk*. 2015;464(4):508–511. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0869565215280270>.
33. Raineri E.J.M., Altulea D., van Dijk J.M. Staphylococcal trafficking and infection from 'nose to gut' and back. *FEMS Microbiol Rev*. 2022;46(1):fuab041. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab041>.
34. Shimizu J., Suzuki N. Associations of intestinal dysbiosis and T cell dysfunctions in patients with collagen related diseases, such as Behcet's disease and relapsing polychondritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2019;14(4):130–133. Available at: <https://www.openaccessjournals.com/articles/associations-of-intestinal-dysbiosis-and-t-cell-dysfunctions-in-patients-with-collagen-related-diseases-such-as-behcets-pdf>.
35. Shimizu J., Kubota T., Takada E., Takai K., Fujiwara N., Arimitsu N. et al. Relative abundance of Megamonas hypermegale and Butyrivibrio species decreased in the intestine and its possible association with the T cell aberration by metabolite alteration in patients with Behcet's disease (210 characters). *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1437–1445. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-04419-8>.
36. Здор В.В. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2017;13(2):45–56. <https://doi.org/10.14341/ket2017245-56>.
- Zdor V.V. Correlation of hormonal and cytokines regulation in case of autoimmune thyroiditis. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2017;13(2):45–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket2017245-56>.
37. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С. Вклад центральных регуляторов иммунного ответа в развитие заболеваний щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(6):458–465. <https://doi.org/10.14341/probl10304>.
- Troshina E.A., Senyushkina E.S. The value of central regulators of the immune response in the development of autoimmune thyroid diseases. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):458–465. <https://doi.org/10.14341/probl10304>.
38. Mizutani S., Yamada T., Yachida S. Significance of the gut microbiome in multistep colorectal carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2020;111(3):766–773. <https://doi.org/10.1111/cas.14298>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Соловьев Михаил Викторович, к.м.н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; mvsol@mail.ru

Раевский Кирилл Павлович, студент 6-го курса, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; sicarius001@gmail.com

Сорокин Арсений Николаевич, курсант 6-го курса, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; arsenysorokin@mail.ru

Information about the authors:

Mikhail V. Solovlev, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Hospital Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; mvsol@mail.ru

Kirill P. Raevskiy, 6th Year Student, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; sicarius001@gmail.com

Arseny N. Sorokin, 6th Year Cadet, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; arsenysorokin@mail.ru

Селективный активатор рецепторов витамина Д (парикальцитол) и его потенциальные преимущества у гемодиализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом

Л.В. Егшатын^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>, lilit.egshatyan@yandex.ru

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

² Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

³ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

В настоящее время количество больных хронической болезнью почек (ХБП) ежегодно растет во всем мире, а вместе с этим увеличивается риск возникновения недостаточности или дефицита витамина Д и вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Изначально ВГПТ носит компенсаторный характер, но в конечном счете при отсутствии адекватного лечения происходит декомпенсация процесса в ответ на снижение почечной функции, биоактивации витамина Д, нарушения экскреции фосфатов и развитии гипокальциемии. ВГПТ характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) и системным нарушением минерального и костного обмена. Поддержание уровней витамина Д и ПТГ в пределах целевых значений улучшает качество жизни пациентов, снижает частоту развития сердечно-сосудистых, костных и почечных осложнений. В связи с этим необходимы строгий контроль за показателями фосфорно-кальциевого обмена и своевременное лечение ВГПТ для снижения смертности в когорте диализных пациентов. По основным клиническим рекомендациям цели лечения ВГПТ у пациентов с ХБП направлены на предотвращение прогрессирования заболевания и подавление активности околощитовидных желез с помощью модуляции рецепторов к витамину Д и кальций-чувствительных рецепторов. Однако традиционные методы лечения имеют ряд ограничений, связанных с развитием гиперкальциемии и гиперфосфатемии при подавлении гиперсекреции ПТГ. Продемонстрировано, что терапия селективным активатором рецепторов витамина Д – парикальцитолом – эффективно ингибирует синтез ПТГ, таргетно влияя на рецепторы витамина Д в околощитовидных железах с минимальным влиянием на абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, на метаболизм костной ткани. Также применение парикальцитолом ассоциировано с рядом преимуществ, выходящих за рамки ВГПТ, что связано с ингибированием синтеза ренина, снижением протеинурии, артериального давления, положительным влиянием на сердечно-сосудистую заболеваемость и выживаемость, что подкрепляется результатами большинства исследований, проведенных за последние десятилетия. Данная работа посвящена проблеме лечения ВГПТ у пациентов с ХБП на заместительной почечной терапии программным гемодиализом.

Ключевые слова: гемодиализ, парикальцитол, активаторы рецепторов витамина Д, вторичный гиперпаратиреоз, витамин Д, паратгормон, клото

Для цитирования: Егшатын Л.В. Селективный активатор рецепторов витамина Д (парикальцитол) и его потенциальные преимущества у гемодиализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом. *Медицинский совет*. 2022;16(10):132–139. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-132-139>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Selective vitamin D receptor activator Paricalcitol and its potential benefits in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism

Lilit V. Egshatyan^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>, lilit.egshatyan@yandex.ru

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

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

³ National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Currently, the incidence and prevalence of chronic kidney disease (CKD) are increasing annually worldwide, and clinical data show that CKD patients commonly experience relative vitamin D insufficiency or deficiency. Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a common complication in patients with end-stage renal disease and it is also common in hemodialysis patients. SHPT is an adaptive and in many cases ultimately maladaptive process that develops in response to declining kidney function, impaired

phosphate excretion, failure to bioactivate vitamin D and hypocalcemia. SHPT is characterized by persistently elevated levels of parathyroid hormone (PTH) and complicated by important disturbances in mineral metabolism. Maintaining the level of vitamin D and parathyroid hormone concentrations in the target range reduce its associated complications (e.g., fractures, chronic kidney disease and cardiovascular calcification). Effective therapeutic interventions are highly desirable if the morbidity and mortality associated with uncontrolled SHPT are to be reduced. Major renal guidelines recommend use of vitamin D for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. However, because of the difficulties associated with lowering PTH while simultaneously controlling serum levels of calcium and phosphorous, traditional therapies for managing SHPT have several limitations. Selective vitamin D receptor activator paricalcitol mainly targets vitamin D receptors (VDR) in the parathyroid glands, has less effect on VDR in the intestine and other tissues, inhibits PTH strongly, triggers less hypercalcemia, and has less effect on intestinal absorption of calcium, phosphorus and bone metabolism and significantly lowers renin levels, albuminuria and blood pressure, which is supported by the results of most studies conducted over these decades. The article is devoted to the problem of treatment of patients with SHPT inpatient with renal replacement therapy with program hemodialysis.

Keywords: hemodialysis, paricalcitol, vitamin D receptor activators, secondary hyperparathyroidism, vitamin D, parathyroid hormone, Klotho

For citation: Egshatyan L.V. Selective vitamin D receptor activator Paricalcitol and its potential benefits in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-132-139>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин Д был открыт в 1928 г. немецким биохимиком Адольфом Виндаусом, получившим за это Нобелевскую премию по химии. С тех пор прошло более 90 лет, а изучение витамина Д все еще продолжается: постоянно обновляются данные о наличии его взаимосвязи с кальцием, фосфором и костной тканью, появляются доказательства о множественных его плейотропных эффектах с детальным описанием патогенетических путей их реализации. Также рассматривается связь витамина Д с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, болезнями почек, нарушениями иммунной и нервной систем, старением, онкологией и т. д. [1, 2].

Дефицит витамина Д в настоящее время представляет собой глобальную проблему для здравоохранения не только из-за распространенности, но и в связи с его участием в многочисленных физиологических процессах. На сегодняшний день примерно 1 млрд человек в мире находятся в состоянии гиповитаминоза Д [3].

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) помимо недостаточной инсоляции и неадекватного потребления витамина Д с пищей появляются дополнительные факторы, влияющие на снижение его концентрации: гиперфосфатемия, повышение фактора фибробластов-23 (ФФ23), морфологические изменения паренхимы почек, включая клетки канальцев, имеющих 1 α -гидроксилазную активность, повышение потери витамин-Д-связывающего протеина при протеинурии, нарушение тубулярной реабсорбции витамина Д в результате снижения мегалина почек и др. [4, 5]. Уровень кальцитриола по мере прогрессирования ХБП снижается медленно, но постоянно. К сожалению, проведено ограниченное число исследований, оценивающих статус витамина Д у пациентов с ХБП. По данным R. Mehrotra et al. субоптимальные значения обнаружены у 64% из 3 011 пациентов на диализных стадиях ХБП, что ассоциировано

с повышением риска смертности от всех причин в сравнении с пациентами с уровнем витамина Д >30 нг/мл [6]. По собственным данным, уже на ранних стадиях ХБП (1–3 ст.) у 84,7% пациентов диагностируется дефицит или недостаточность витамина Д [7].

Конечная точка приложения кальцитриола и его аналогов связана с генетически детерминированными свойствами рецепторов витамина Д (ВДР), которые обнаружены во многих тканях, включая околощитовидные железы (ОЩЖ), костно-мышечную систему, желудочно-кишечный тракт, мочеполовую систему. При дефиците кальцитриола снижается экспрессия гена *ВДР* и активация ВДР в клетках ОЩЖ, абсорбция кальция в кишечнике, экспрессия кальций-чувствительного рецептора (КЧР) и чувствительность клеток ОЩЖ к экзогенному кальцию, что еще больше стимулирует экспрессию гена *ПТГ* и пролиферацию клеток ОЩЖ, что приводит к усилению синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ) и развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [8, 9]. На пролиферацию ОЩЖ и гиперсекрецию ПТГ влияет также положительный баланс фосфора через снижение экспрессии натрий-зависимого фосфатного котранспортера Pit-1 (фактор транскрипции-1) [10]. Пролиферативные процессы, происходящие в ОЩЖ, по мере прогрессирования ВГПТ сопровождаются снижением чувствительности и экспрессии КЧР и ВДР, что формирует невосприимчивость клеток ОЩЖ к проводимой терапии [11].

На начальных стадиях ХБП и недлительном течении ВГПТ компенсация колекальциферолом дефицита витамина Д нормализует синтез ПТГ, предотвращая формирование узловой гиперплазии ОЩЖ, регулирует костный метаболизм и уменьшает сердечно-сосудистые риски. При отсутствии эффекта от терапии нативными препаратами необходимо рассмотреть терапию активными метаболитами или аналогами витамина Д. Многолетний опыт применения витамина Д показал достаточно хороший результат в лечении ВГПТ, увеличении количества и чувствительности ВДР и КЧР, уменьшении гипертрофии и гиперплазии

ОЩЖ, улучшении микроархитектоники и уменьшении переломов костей [12, 13]. Основным препятствием в терапии являются гиперкальциемия и гиперфосфатемия, усугубляющие внескелетную кальцификацию. В популяции пациентов с ХБП именно кальцификация сосудов и медиа артериол является основным патофизиологическим аспектом сердечно-сосудистых заболеваний [14].

Создание селективного активатора ВДР – парикальцитола – стало ответом на этот вызов в клинической практике, где требовался препарат с широким терапевтическим воздействием, позволяющим эффективно подавлять синтез ПТГ и сводить к минимуму возможность повышенной абсорбции кальция и фосфора в кишечнике. Парикальцитол обеспечивает широкое терапевтическое воздействие (большой интервал безопасных доз) именно за счет различной степени аффинности к ВДР, расположенных на ОЩЖ, энтероцитах и костях [15].

КАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ

Парикальцитол, синтезированный в 1985 г. и активно применяющийся с 1998 г. для лечения ВГПТ на фоне ХБП, относится к третьему поколению синтетических аналогов витамина Д, представляющих собой соединения на основе 1-, 25-гидроксивитамина Д со структурной модификацией. Наличие в молекуле парикальцитола связи с гидроксильной группой в 1-м и 25-м положениях обеспечивает его высокоаффинное связывание с ВДР. Парикальцитол (19-нор-1 α , 25-дигидроксивитамин Д₂) был разработан путем удаления метиленовой группы из 19-й позиции углеводородной цепи и имеет боковую цепь, аналогичную эргокальциферолу. Такие изменения химического строения ассоциированы с селективной активацией и разной степенью влияния на ВДР, которое максимально в ОЩЖ и значительно меньше в кишечнике и костях [16]. Селективность парикальцитола также обусловлена различными с кальцитриолом эффектами на синтез ферментов цитохром Р450(СYP)3A9 и СYP24A1, меньшей стимуляцией экспрессии кальциевого транспортера-1 (CaT1) на люминальной мембране энтероцитов, кальций-связывающего белка (кальбиндина D9k) в цитозоле и кальциевого насоса (кальциевой аденозинтрифосфатазы-1 плазматической мембраны, PMCA1) [17].

В одноцентровом рандомизированном двойном слепо-активно-контролируемом перекрестном исследовании с участием 22 гемодиализных пациентов с уровнем ПТГ >200 пг/мл, потребляющих 2 г кальция в день, сравнивалась абсорбция кальция в кишечнике при приеме кальцитриола (2 мкг/сут) и парикальцитола (6 мкг/сут). На терапии парикальцитолом абсорбции была на 14% меньше, чем кальцитриолом (средняя фракционная абсорбция – $0,135 \pm 0,006$ по сравнению с кальцитриолом – $0,158 \pm 0,006$, $p = 0,022$) без ухудшения эффектов на ПТГ. Существенная разница в абсорбции может приводить к дополнительному ежедневному накоплению 46 мг кальция с последующей кальцификацией мягких тканей и сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) на терапии

кальцитриолом [18]. По данным W.G. Goodman et al. [19] почти 90% молодых пациентов на гемодиализе в возрасте 20–30 лет имеют кальцификацию коронарных артерий, в то время как при сохранной функции почек она наблюдается лишь у 3 из 60 добровольцев того же возраста. При повторном обследовании через 18–24 мес. степень кальцификации возрастала практически вдвое. Безусловно, у пациентов с ХБП имеются множественные патогенетические пути развития внескелетной кальцификации, которые не ограничиваются только влиянием кальция и фосфора, но исключать существенную роль минерального обмена невозможно. Следовательно, необходим строгий контроль при применении препаратов на основе кальция, неселективных активаторов ВДР, однако предпочтение необходимо отдавать селективным препаратам с меньшим кальциемическим эффектом. В исследовании X. Li et al. [20] показана прямая защита сосудов от кальцификации при использовании парикальцитола и его воздействие на белки, участвующие в кальцификации СГМК, в т. ч. на костный морфогенетический белок-2, фактор некроза опухоли- α и остеопонтин. Преимуществом парикальцитола по сравнению с кальцитриолом является также более высокий кальцитриол-неклассический потенциал, например, в регулировании ренин-ангиотензиновой системы (снижает концентрации мРНК ангиотензиногена, ренина, рецепторов ренина, ингибирует локальную экспрессию гена PAC) [21], в ингибировании сосудистого эндотелиального фактора роста и пролиферации СГМК, также в значительном снижении гломерулосклеротического индекса [22].

Как уже было сказано, парикальцитол в отличие от кальцитриола в меньшей степени влияет на ремоделирование костной ткани (в основном за счет меньшего эффекта на резорбцию). Он в меньшей степени активирует провоспалительный цитокин суперсемейства фактора некроза опухоли – лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL), который стимулирует остеокластогенез, активно ингибирует трансформацию преостеокластов в остеокласты, тем самым уменьшая высвобождение циклооксигеназы-2 и простагландина-2, также индуцирует трансформацию преостеобластов в остеобласты и восстанавливает поверхность остеобластов, объем костной ткани и остеоида [23, 24]. Известно, что при гиперпаратиреозе увеличивается количество и активность остеокластов, активируется костный метаболизм и снижается масса кости с повышением щелочной фосфатазы (ЩФ), кальция и фосфора в крови. Некоторые исследователи считают, что повышение ЩФ связано с более высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний, что является одной из основных причин высокой смертности пациентов на гемодиализе [25]. С. Хiu считает, что пациенты на диализе могут извлечь дополнительную выгоду от терапии парикальцитолом, поскольку в его исследовании уровни ЩФ значительно снизились через 24 нед. лечения, что указывает на парикальцитол-ассоциированную коррекцию ВГПТ-индуцированных изменений гистоморфологии костной ткани [26].

Таким образом, вышеперечисленные особенности строения парикальцитола обуславливают меньшие гипер-

кальциемические, гиперфосфатемические и различные плейотропные эффекты по сравнению с кальцитриолом и увеличивают выживаемость пациентов с ХБП. В различных обсервационных исследованиях с включением большого количества пациентов на гемодиализе (7 731 чел. в исследовании F. Tentori) продемонстрирована лучшая (до 36 мес.) выживаемость пациентов, получавших парикальцитол, по сравнению с кальцитриолом, доксеркальциферолом даже у пациентов с низким уровнем ПТГ [27–29].

Ретроспективный анализ пациентов с ХБП и ВГПТ на терапии парикальцитолом и кальцитриолом (по 1 266 пациентов) сравнил исходы, обусловленные инфекциями, и показал, что количество противомикробных препаратов и общее количество препаратов, которые пациенты принимали в течение года, количество амбулаторных приемов и госпитализаций по поводу инфекций и других причин было меньше в группе парикальцитолола [30].

ВЛИЯНИЕ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА НА ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН

Сегодня эффективность парикальцитолола в отношении снижения синтеза ПТГ и лечения ВГПТ не вызывает сомнений, а число исследований, демонстрирующих успешное достижение целевых значений ПТГ у пациентов с ХБП, увеличивается с каждым годом. Результатами многочисленных экспериментальных и клинических сравнительных исследований, систематических обзоров с применением крупных метаанализов (13 исследований с участием 112 695 пациентов в исследовании Y. Liu, проведенном в 2019 г. [31], и 14 исследований с участием 110 544 пациентов в исследовании X. Geng, опубликованном в 2020 г. [32]) является вывод об эффективности и безопасности применения парикальцитолола в коррекции ВГПТ у пациентов с ХБП. Важными являются также данные, указывающие на более быстрое, чем у кальцитриолола (в 1,5 раза) достижение целевых значений ПТГ (100–300 пг/мл) и его снижение на >50% с поддержанием стабильного уровня в течение всего периода наблюдения (24 мес.) [33], и, безусловно, возможность коррекции кальцитриол-резистентного ВГПТ [34].

При лечении ВГПТ даже у диализных пациентов нельзя нивелировать вклад нативного витамина Д, однако существуют ограничения эффективности его применения начиная с 3-й стадии ХБП. Показано, что сочетание даже маленьких доз колекальциферола (5000 МЕ/нед) с парикальцитолом дает результат лучше, чем монотерапия парикальцитолом [35]. На додиализных стадиях парикальцитол не оказывает воздействия на экскрецию кальция с мочой, что также важно для пациентов с ХБП, поскольку повышенная кальциурия влияет на кальцификацию почечной паренхимы, ускоряя прогрессирование ХБП [36]. На основании собственных данных применения комбинированной терапии для компенсации ВГПТ у пациентов с ХБП 3-й и 4-й стадий, резистентных к терапии колекальциферолом, можно уверенно говорить об эффективности добавления к терапии парикальцитолола в отношении нормализации ПТГ без риска ухудшения

минерального обмена. Динамический контроль в течение 16 нед. не выявил эпизодов гиперкальциемии, гиперфосфатемии и, что также важно, гиперкальциурии [37].

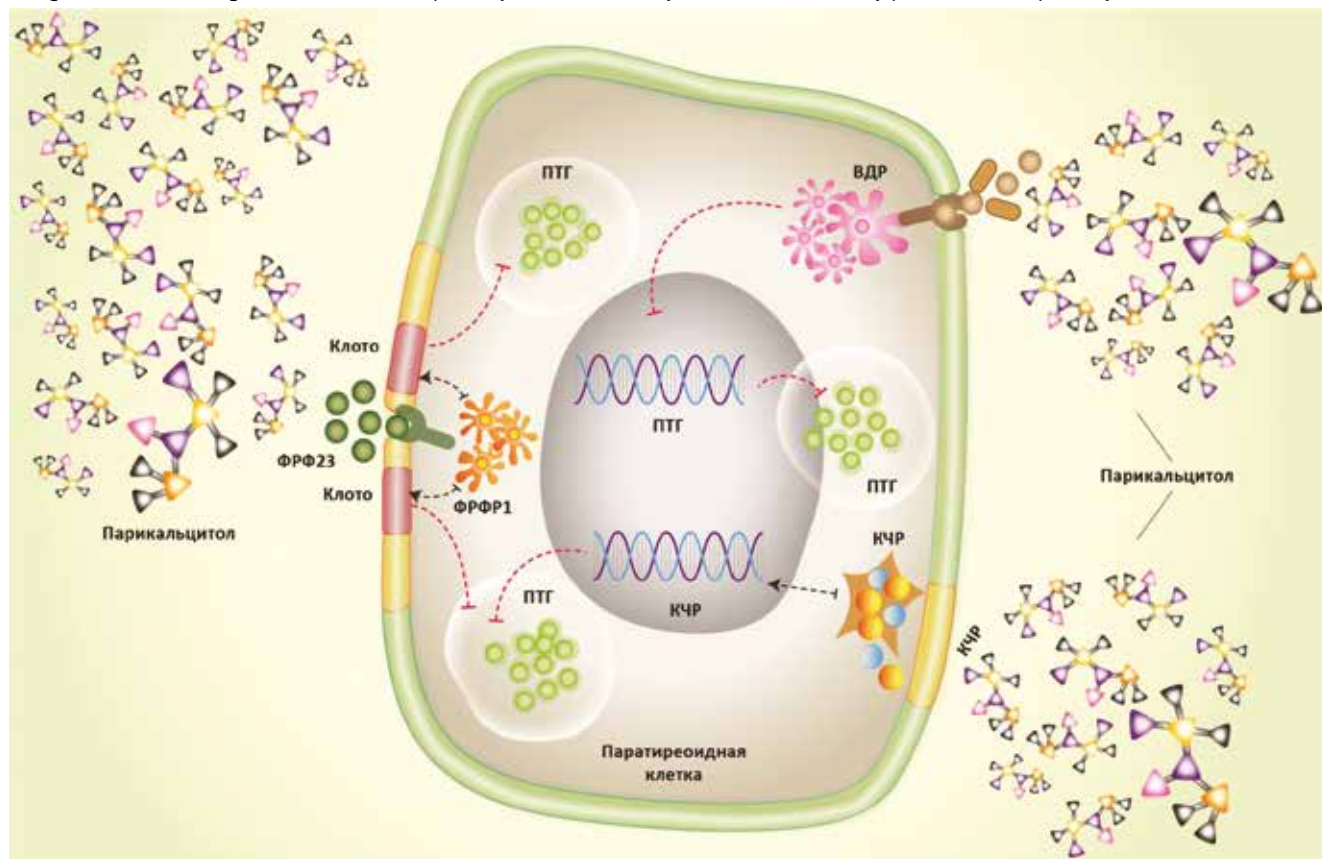
Фармакологический механизм ингибирования синтеза ПТГ парикальцитолом заключается в снижении синтеза мРНК препро-ПТГ, экспрессии гена *PTH* путем связывания с ВДР в главных клетках ОЩЖ, также в повышении экспрессии гена *KCH* и количества *KCH* на мембране главных клеток ОЩЖ, связывании ФРФ-23 с рецептором фактора роста фибробластов 1 (ФРФР1) и увеличении количества белка клото (*rus.*) [38].

ВЛИЯНИЕ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА НА ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 И БЕЛОК КЛОТО

ФРФ23 (фосфатурический гормон) вырабатывается остеокитами и его основной функцией является снижение реабсорбции фосфора в почках, стимуляция фосфатурии и восстановление нормофосфатемии. Повышение ФРФ23 в ответ на гиперфосфатемию приводит к снижению синтеза и к повышению инактивации кальцитриолола со снижением кишечной абсорбции фосфора. Биологические эффекты ФРФ23 проявляются через активацию ФРФР1 и корцептора белка клото, который преобразует ФРФР1 в специфический рецептор для ФРФ23 [39, 40]. Клото экспрессируется преимущественно в дистальных канальцах почек, ОЩЖ, сосудистом сплетении головного мозга, сосудах [41–43]. Фосфорная нагрузка, увеличивающая выработку ФРФ23, запускает спираль снижения экспрессии почечного клото, однако до сих пор малоизучено изменение концентраций клото в других тканях [44]. Повышение ФРФ23, снижение клото ассоциированы с сосудистой кальцификацией и являются факторами неблагоприятного прогноза для диализных пациентов [45, 46]. Препараты витамина Д через повышение экспрессии гена *ФРФ23* и концентраций ФРФ23 снижают канальцевую реабсорбцию фосфатов, нивелируя собственный эффект развития гиперфосфатемии. Однако данный механизм ограничен у диализных пациентов. Установлено, что все активаторы ВДР (доксеркальциферол, кальцитриол, альфакальцидол и парикальцитол) повышают ФРФ23. Это общий эффект активаторов ВДР, обусловленный прямой стимуляцией и/или косвенным эффектом через изменения концентраций фосфора и кальция [47–49]. Очень важно то, что имеются данные о влиянии ВДР на экспрессию гена *клото* [50]. В экспериментальной работе S. Cynthia et al. [51] в условиях уремии была обнаружена ткань-зависимая экспрессия клото и влияние парикальцитолола на его концентрации. Выявлено также, что уремия не меняет экспрессию клото в ОЩЖ, значительно уменьшает ее в почках (66%), в интим-медальном слое аорты (69%) и значительно увеличивает ее в наружной оболочке аорты (67%) в сравнении с контрольной группой. При этом назначение парикальцитолола предотвращает снижение клото в почках, повышает его экспрессию в ОЩЖ (31%), не оказывает влияния на внутренние оболочки аорты, останавливает увеличение в наружной оболочке. S. Cynthia и et al. пока-

● **Рисунок.** Фармакологический механизм ингибирования синтеза паратиреоидного гормона парикальцитолом в клетках околощитовидных желез

● **Figure.** Pharmacological mechanism of parathyroid hormone synthesis inhibition by paricalcitol in parathyroid cells



ПТГ – паратиреоидный гормон; ВДР – рецептор витамина Д; КЧР – кальций-чувствительный рецептор; ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23; ФРФР1 – рецептор фактора роста фибробластов 1

зали, что у пациентов с уремией содержание клото в оксифильных клетках гиперплазированных ОЩЖ выше, чем в главных.

Положительный опыт повышения парикальцитолом экспрессии гена *клото* и белка клото, компенсации третичного гиперпаратиреоза (ПТГ >100 пг/мл) был получен у пациентов после трансплантации почки, несмотря на умеренное повышение ФРФ23 [52]. Таким образом, несмотря на повышение ФРФ23, парикальцитол осуществляет свою органопroteкцию за счет повышения экспрессии клото, влияя на индукцию резистентности к оксидативному стрессу, замедляя прогрессирование ХБП (тубулоинтерстициального фиброза), уменьшая кальцификацию сердца и сосудов [53].

ПРИМЕНЕНИЕ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 началась в ноябре 2019 г. в Китае и распространилась по всему миру. Наиболее подвержены тяжелой форме заболевания люди старшего возраста и пациенты, имеющие хронические заболевания. Доказано, что иммунные клетки, отвечающие за противовирусный ответ, имеют ВДР, и у людей с дефицитом витамина Д чаще встречаются респираторные инфекции [54], а у пациентов с COVID-19

он связан с тяжелой острой дыхательной недостаточностью и плохим прогнозом [55]. Таким образом, коморбидное состояние и гиповитаминоз Д у диализных пациентов являются предикторами худшего исхода COVID-19 [56]. По данным поперечного ретроспективного обсервационного исследования у 288 гемодиализных пациентов не обнаружена взаимосвязь между витамином Д и исходами COVID-19, однако наблюдалось улучшение выживаемости при использовании парикальцитола, кальцимитетиков или их комбинацию. Примечательно, что только пациенты, получавшие парикальцитол, но не кальцитриол или кальцифедиол, показали более низкую смертность [56]. Необходимо отметить, что число пациентов, получавших кальцитриол и кальцифедиол, было небольшим.

ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПАРИТЕОИДНОГО ГОРМОНА И МЕСТО ПАРИКАЛЬЦИТОЛА В КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАТИРЕОЗА

Стратегия диагностики и лечения ВГПТ, применяемая в России, в целом соответствует европейским и американским клиническим рекомендациям.

В условиях уремии и дефицита кальцитриола развитие резистентности скелета к кальциемическому действию ПТГ обуславливает увеличение референсных значений ПТГ, начиная с 3-й стадии ХБП. Однако до сих пор опти-

мальный уровень ПТГ для пациентов додиализных стадий не установлен. Начинать терапию рекомендуется при отчетливой тенденции к росту ПТГ за пределами верхней границы нормы или при персистировании его выше 2 норм [57]. Учитывая вышеописанные классические и плейотропные эффекты парикальцитоло, его назначение пациентам 3–4-й стадии ХБП характеризуется более высокой эффективностью в отличие от кальцитриола и позволяет отсрочить переход пациентов на диализ.

В клинических рекомендациях KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) от 2017 г. было предложено у диализных пациентов поддерживать целевой диапазон ПТГ в интервале 2–9-кратного превышения верхней границы нормы (130–585 пг/мл) [58]. Однако в крупных наблюдательных исследованиях, методология которых основана на регрессионных анализах, предполагающих нелинейные связи между ПТГ и смертностью, продемонстрирована тенденция к увеличению рисков фатальных событий при увеличении ПТГ в диапазоне 250–600 пг/мл, максимальные риски были отмечены при ПТГ более 600 пг/мл. Таким образом, запоздалое назначение терапии при ориентировании на более широкий диапазон нормы может привести к формированию резистентности ОЩЖ к терапии, выраженным осложнениям ВГПТ и повышению смертности [57]. Необходимо отметить, что более ранние клинические рекомендации, предложенные рабочими группами по улучшению исходов почечных заболеваний, как, например, рекомендации KDOQI, опубликованные в 2003 г., и Японской ассоциации по диализной терапии, изданные в 2008 г., указывали на более узкие диапазоны ПТГ: 150–300 и 60–180 пг/мл соответственно [59, 60].

Национальные клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек», разработанные Ассоциацией неф-

рологов в 2021 г., рекомендуют у диализных пациентов с ВГПТ начать лечение при уровне ПТГ $\approx$ 260 пг/мл с целью достижения целевых значений в пределах $\approx$ 130–260 пг/мл. При отсутствии противопоказаний рекомендуется назначать базовую терапию альфакальцитолом, кальцитриолом или парикальцитолом (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1) [57].

Таким образом, более выраженный эффект в отношении контроля ВГПТ и снижения смертности позволяет включить парикальцитол в базовую терапию. Необходимо отметить также, что парикальцитол является препаратом выбора при сочетании ВГПТ с внескелетной кальцификацией, диабетической нефропатией, кальциемией, близкой к верхней границе целевого диапазона, гиперкальциемией на фоне терапии неселективными активаторами ВДР или же при формировании ВГПТ, резистентного к ним.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что появление парикальцитоло, который с высокой селективностью связывается с ВДР в клетках ОЩЖ, сохраняет эффективность и безопасность традиционных препаратов витамина Д в отношении фосфорно-кальциевого обмена в сочетании с огромным количеством плейотропных эффектов (снижение белка в моче, снижение воспаления, уменьшение сосудистой кальцификации, фиброза почек и т.д.), расширяет область применения препарата в клинической практике эндокринолога и нефролога.



Поступила / Received 28.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2022

Принята в печать / Accepted 22.02.2022

Список литературы / References

1. Егшатын Л.В. Неклассические эффекты витамина D. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):12–18. <https://doi.org/10.14341/OMET2018112-18>.
2. Egshatyan L.V. Non-classical effects of vitamin D. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/OMET2018112-18>.
3. Parker J., Hashmi O., Dutton D., Mavrodaris A., Stranges S., Kandala N.B. et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65(3):225–236. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.12.013>.
4. Qu Y., Wu Y., Jiang H. Research progress in the pharmacological actions of the multiple effects and selectivity of the vitamin D analogue paricalcitol: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2021;10(10):11177–11190. <https://doi.org/10.21037/apm-21-2249>.
5. Silva M.I.B., Cavalieri V.V., Lemos C.C.S., Klein M.R.S.T., Bregman R. Body adiposity predictors of vitamin D status in nondialyzed patients with chronic kidney disease: A cross-sectional analysis in a tropical climate city. *Nutrition*. 2017;33:240–247. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.06.012>.
6. Ye J.J., Zhou T.-B., Zhang Y.F., Wang Q., Su Y.-Y., Tang J.-M., Li H.-Y. Levels of vitamin D receptor and CYP24A1 in patients with end-stage renal disease. *Afr Health Sci*. 2016;16(2):462–467. <https://doi.org/10.4314/ahs.v16i2.14>.
7. Mehrotra R., Kermah D.A., Salusky I.B., Wolf M.S., Thadhani R.I., Chiu Y.-W. et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int*. 2009;76(9):977–983. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.288>.
8. Аляев Ю.Г., Егшатын Л.В., Рапопорт Л.М., Ларцова Е.В. Гормонально-метаболические нарушения как системный фактор формирования мочевого камня. *Урология*. 2014;(5):35–39. Режим доступа: <https://urologyjournal.ru/archive/article/30321>.
9. Аляев Ю.Г., Егшатын Л.В., Рапопорт Л.М., Ларцова Е.В. Гормонально-метаболические нарушения как системный фактор формирования мочевого камня. *Урология*. 2014;(5):35–39. (In Russ.) <https://urologyjournal.ru/archive/article/30321>.
10. Drüeke T.B. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(6):1141–1152. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1161141>.
11. Kumar R., Thompson J.R. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):216–224. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010020186>.
12. Jiang Y., Wang M. Overexpression of parathyroid pituitary-specific transcription factor (Pit)-1 in hyperphosphatemia-induced hyperparathyroidism of chronic renal failure rats. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(12):1566–1570. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20819513/>.
13. Rodriguez M., Nemeth E., Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288(2):253–264. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00302.2004>.
14. Andress D.L. Vitamin D treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2005;18(4):315–221. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2005.18408.x>.
15. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1730–1737. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.16.1730>.
16. Yildiz A., Memisoglu E., Oflaz N., Yazici H., Pusuroglu H., Akkaya V. et al. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(4):760–767. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh611>.
17. Волгина Г.В., Михайлова Н.А. Двадцать лет применения парикальцитоло в нефрологической практике: доказанные преимущества. *Эффективная*

- фармакотерапия. 2021;17(3):48–56. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-3-48-56>.
- Volgina G.V., Mikhaylova N.A. Twenty Years of Paricalcitol Use in Nephrological Practice: Proven Benefits. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(3):48–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-3-48-56>.
16. Brown A.J., Finch J., Takahashi F., Slatopolsky E. Calcemic activity of 19-Nor-1,25(OH)₂D₂ decreases with duration of treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(11):2088–2094. <https://doi.org/10.1681/ASN.V11112088>.
 17. Brown A.J., Finch J., Slatopolsky E.J. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D₂ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med*. 2002;139(5):279–284. <https://doi.org/10.1067/mlc.2002.122819>.
 18. Lund R.J., Andress D.L., Amdahl M., Williams L.A., Heaney R.P. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2010;31(2):165–170. <https://doi.org/10.1159/000266204>.
 19. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D., Yoon C., Gales B., Sider D. et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1478–1483. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422003>.
 20. Li X., Speer M.Y., Yang H., Bergen J., Giachelli C.M. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):321–326. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.196576>.
 21. Li Y.C., Kong J., Wei M., Chen Z.-F., Liu S.Q., Cao L.-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110(2):229–238. <https://doi.org/10.1172/JCI15219>.
 22. Cardús A., Gallego C., Muray S., Marco M.P., Parisi E., Aldea M., Fernández E. Differential effect of vitamin D analogs on the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Nefrologia*. 2003;23 Suppl 2:117–121. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12778867/>.
 23. Coyne D.W., Grieff M., Ahya S.N., Giles R., Norwood K., Slatopolsky E. Differential effects of acute administration of 19-Nor-1,25-dihydroxyvitamin D₂ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(6):1283–1288. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.36899>.
 24. Negrea L. Active vitamin D in chronic kidney disease: getting right back where we started from? *Kidney Dis (Basel)*. 2019;5(2):59–68. <https://doi.org/10.1159/000495138>.
 25. Wang T.N., Xu B., Jia F.Y., Zhang H.T., Gong D.H., Liu Z.H. Treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients by paricalcitol with a medium initial dosage: a prospective observational study. *Chi J Neph Dial Transpl*. 2015;24(1):1–5. Available at: <http://www.njncndt.com/EN/Y2015/V24/I1/1>.
 26. Chen X., Zhao F., Pan W.-J., Di J.-M., Xie W.-N., Yuan L., Liu Z. Paricalcitol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism and its potential benefits. *World J Clin Cases*. 2021;9(33):10172–10179. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i35.10172>.
 27. Cozzolino M., Brancaccio D., Cannella G., Messa P., Gesualdo L., Marangella M. et al. VDRa therapy is associated with improved survival in dialysis patients with serum intact PTH ≤ 150 pg/mL: results of the Italian FARO Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):3588–3594. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs108>.
 28. Teng M., Wolf M., Lowrie E., Ofsthun N., Lazarus J.M., Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 2003;349(5):446–456. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022536>.
 29. Tentori F., Hunt W.C., Stidley C.A., Rohrscheib M.R., Bedrick E.J., Meyer K.B. et al. Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*. 2006;70(10):1858–1865. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001868>.
 30. Marx S.E., Frye C., Khan S., Harshaw Q., Audhya P., Deering K., Sterz R. 186: Comparative Effectiveness of Paricalcitol Versus Calcitriol Treatment in Chronic Kidney Disease [CKD] Patients With Secondary Hyperparathyroidism [SHPT]. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):B78. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.02.193>.
 31. Liu Y., Liu L.-Y., Jia Y., Wu M.-Y., Sun Y.-Y., Ma F.-Z. Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:999–1009. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S176257>.
 32. Geng X., Shi E., Wang S., Song Y. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2020;15(5):e0233705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233705>.
 33. Sprague S.M., Llach F., Amdahl M., Taccetta C., Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2003;63(4):1483–1490. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00878.x>.
 34. Tonbul H.Z., Solak Y., Atalay H., Turkmen K., Altintepe L. Efficacy and tolerability of intravenous paricalcitol in calcitriol-resistant hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: 12-month prospective study. *Ren Fail*. 2012;34(3):297–303. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.647298>.
 35. Zheng J.-Q., Hou Y.-C., Zheng C.-M., Lu C.-L., Liu W.-C., Wu C.-C. et al. Cholecalciferol Additively Reduces Serum Parathyroid Hormone and Increases Vitamin D and Cathelicidin Levels in Paricalcitol-Treated Secondary Hyperparathyroid Hemodialysis Patients. *Nutrients*. 2016;8(11):708. <https://doi.org/10.3390/nu8110708>.
 36. Coyne D., Acharya M., Qiu P., Abboud H., Battle D., Rosansky S. et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(2):263–276. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.007>.
 37. Егшатын Л.В., Мокришева Н.Г. Эффективность нативных препаратов витамина D и селективного агониста рецепторов витамина D в коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(2):12–22. <https://doi.org/10.14341/osteo9879>.
 38. Егшатын Л.В., Мокришева Н.Г. The effectiveness of nutritional vitamin D supplementation and selective vitamin D receptor agonists treatment on secondary hyperparathyroidism in chronic kidney diseases patients. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(2):12–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo9879>.
 39. Qu Y., Wu Y., Jiang H. Research progress in the pharmacological actions of the multiple effects and selectivity of the vitamin D analogue paricalcitol: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2021;10(10):11177–11190. <https://doi.org/10.21037/apm-21-2249>.
 40. Goetz R., Nakada Y., Hu M.C., Kurosu H., Wang L., Nakatani T. et al. Isolated C-terminal tail of FGF23 alleviates hypophosphatemia by inhibiting FGF23-FGFR-Klotho complex formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(1):407–412. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902006107>.
 41. Kurosu H., Ogawa Y., Miyoshi M., Yamamoto M., Nandi A., Rosenblatt K.P. et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem*. 2006;281(10):6120–6123. <https://doi.org/10.1074/jbc.C500457200>.
 42. Hu M.C., Shi M., Zhang J., Pastor J., Nakatani T., Lanske B. et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J*. 2010;24(9):3438–3450. <https://doi.org/10.1096/fj.10-154765>.
 43. Ben-Dov I.Z., Galitzer H., Lavi-Moshayoff V., Goetz R., Kuro-o M., Mohammadi M. et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007;117(12):4003–4008. <https://doi.org/10.1172/JCI32409>.
 44. Lim K., Lu T.-S., Molostvov G., Lee C., Lam F.T., Zehnder D., Hsiao L.-L. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation*. 2012;125(18):2243–2255. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053405>.
 45. Sakan H., Nakatani K., Asai O., Imura A., Tanaka T., Yoshimoto S. et al. Reduced renal α-Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e86301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086301>.
 46. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease – what's new? *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):1705–1708. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp069>.
 47. Jean G., Terrat J.-C., Vanel T., Hurot J.-M., Lorrain C., Mayor B., Chazot C. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(9):2792–2796. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp191>.
 48. Nishi H., Nii-Kono T., Nakanishi S., Yamazaki Y., Yamashita T., Fukumoto S. et al. Intravenous calcitriol therapy increases serum concentrations of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract*. 2005;101(2):c94–c99. <https://doi.org/10.1159/000086347>.
 49. Wesseling-Perry K., Pereira R.C., Wang H., Elashoff R.M., Sahney S., Gales B. et al. Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and bone mineralization in children with renal failure on peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):511–517. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0326>.
 50. Hansen D., Rasmussen K., Pedersen S.M., Rasmussen L.M., Brandt L. Changes in fibroblast growth factor 23 during treatment of secondary hyperparathyroidism with alfacalcidol or paricalcitol. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2263–2269. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr668>.
 51. Forster R.E., Jurutka P.W., Hsieh J.-C., Haussler C.A., Lowmiller C.L., Kaneko I. et al. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;414(3):557–562. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.09.117>.
 52. Ritter C.S., Zhang S., Delmez J., Finch J.L., Slatopolsky E. Differential expression and regulation of Klotho by paricalcitol in the kidney, parathyroid, and aorta of uremic rats. *Kidney Int*. 2015;87(6):1141–1152. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.22>.
 53. Donate-Correa J., Henríquez-Palop F., Martín-Núñez E., Pérez-Delgado N., Muros-de-Fuentes M., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Effect of Paricalcitol on FGF-23 and Klotho in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2016;100(11):2432–2438. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001339>.
 54. Yoon H.E., Ghee J.Y., Piao S., Song J.-H., Han D.H., Kim S. et al. Angiotensin II blockade upregulates the expression of Klotho, the anti-ageing gene, in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):800–813. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq537>.

54. Bergman P, Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e65835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065835>.
55. Carignano G.E., Di Lecce V., Quaranta V.N., Zito A., Buonomico E., Capozza E. et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(4):765–771. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>.
56. Jimenez M.D.A., González-Parra E., Riera M., Bello A.R., López-Herradón A., Cao H. et al. Mortality in Hemodialysis Patients with COVID-19, the Effect of Paricalcitol or Calcimimetics. *Nutrients*. 2021;13(8):2559. <https://doi.org/10.3390/nu13082559>.
57. Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В., Голубев Р.В., Горелова Е.А. и др. *Хроническая болезнь почек: клинические рекомендации*. М.; 2021. 233 с. Режим доступа: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf
58. Bobkova I.N., Vatazin A.V., Vetchinnikova O.N., Volgina G.V., Golubev R.V., Gorelova E.A. et al. *Chronic kidney disease (CKD: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 233 p. (In Russ.) Available at: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf.
59. National Kidney Foundation. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>.
60. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4 Suppl 3):S1–201. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14520607>.
61. Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical Practice Guideline for the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Dialysis Patients. *Ther Apher Dial*. 2008;12(6):514–524. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00648.x>.

Информация об авторе:

Егшатын Лилит Ваниковна, к.м.н., врач-эндокринолог, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; старший научный сотрудник отдела эндокринологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; lilit.egshatyan@yandex.ru

Information about the author:

Lilit V. Egshatyan, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Assistant of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Medical Faculty, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Senior Researcher of Department of Endocrinology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Senior Researcher of Department of Pathology of the Parathyroid Glands, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; lilit.egshatyan@yandex.ru

Эффективность применения сибутрамина при различных типах нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением

Г.А. Матвеев, <https://orcid.org/0000-0002-2695-4924>, matveev_ga@almazovcentre.ru

А.Ю. Бабенко[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina_babenko@mail.ru

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

Резюме

Введение. Одним из ключевых факторов, способствующих развитию и прогрессированию ожирения, является нарушение пищевого поведения (ПП). Поэтому медикаментозная терапия ожирения должна не только снижать чувство голода, способствуя снижению веса, но и уменьшать выраженность нарушений ПП.

Цель. Оценить представленность различных типов ПП у пациентов с ожирением, влияние терапии сибутрамином на динамику выраженности нарушений ПП с помощью Голландского опросника пищевого поведения (The Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ) и на чувство голода/сытости по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Также оценивались качество жизни пациентов, приверженность к лечению больных ожирением и их динамика веса при различных типах ПП в процессе терапии сибутрамином.

Материалы и методы. В исследование были включены 36 пациентов (30 женщин и 6 мужчин) с ожирением, средний возраст составил $38,7 \pm 10,8$ года, средняя масса тела (сМТ) – $102,8 \pm 16,4$ кг, индекс массы тела (ИМТ) – $36,8 \pm 4,6$ кг/м², существенные патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет отсутствовали. Все пациенты получали ежедневную терапию препаратом сибутрамин в дозе 10 мг/сут однократно утром до еды в сочетании с умеренным гипокалорийным питанием.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования у пациентов было выявлено преобладание эмоциогенного типа нарушения пищевого поведения. При этом было отмечено, что терапия препаратом сибутрамин в сочетании с гипокалорийным питанием показало свою эффективность при любом типе нарушения ПП. Также была выявлена положительная динамика тревоги/депрессии в процессе терапии сибутрамином при субклинических состояниях.

Заключение. Таким образом, терапия препаратом сибутрамин может быть рекомендована для выработки новой модели ПП у пациентов с ожирением, поскольку она является эффективной в снижении веса при любом типе нарушений ПП.

Ключевые слова: ожирение, сибутрамин, пищевое поведение, голландский опросник пищевого поведения, HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), ВАШ (визуально-аналоговая шкала чувства голода/сытости)

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Для цитирования: Матвеев Г.А., Бабенко А.Ю. Эффективность применения сибутрамина при различных типах нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением. *Медицинский совет.* 2022;16(10):140–147. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-140-147>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of sibutramine in different types of eating behavior in obese patients

Georgii A. Matveev, <https://orcid.org/0000-0002-2695-4924>, matveev_ga@almazovcentre.ru

Alina Yu. Babenko[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina_babenko@mail.ru

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

Abstract

Introduction. One of the key factors contributing to the development and progression of obesity is impairment eating behavior (EB). Therefore, drug therapy for obesity should not only reduce hunger, contributing to weight loss, but also reducing the severity of EB disorders.

Aim. Assess the representation of different types of EB in obese patients, the effect of sibutramine therapy on dynamics EB by The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) and for hunger/satiety on a visual analog scale (VAS). Quality life of patients, adherence to treatment of obese patients and their weight dynamics in different types of EB during therapy with sibutramine was also assessed.

Materials and methods. The study included 36 obese patients (30 women and 6 men), mean age 38.7 ± 10.8 years, mean body weight 102.8 ± 16.4 kg, body mass index (BMI) 36.8 ± 4.6 kg/m², receiving therapy with sibutramine at a dose of 10 mg per day once in the morning before meals in combination with hypocaloric nutrition.

Results and discussion. The study showed the prevalence of the emotiogenic type of eating disorders in patients. However, it was pointed out that sibutramine therapy combined with hypocaloric nutrition proved its efficacy in any type of eating disorders. Positive dynamics anxiety/depression in subclinical conditions during treatment with sibutramine was also revealed.

Conclusion. Sibutramine treatment may be recommended for the development of a new EB model in obese patients because it is effective in reducing weight in any type of EB disorder.

Keywords: obesity, sibutramine, eating behavior, The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), VAS (visual analogue scale of hunger/fullness)

Acknowledgments. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

For citation: Matveev G.A., Babenko A.Yu. Efficacy of sibutramine in different types of eating behavior in obese patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(10):140–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-140-147>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации ожирением страдает почти 30% населения. Показатели заболеваемости ожирением среди мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет составляют 26,9 и 30,8% соответственно [1, 2]. Ожирение представляет угрозу здоровью, является основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [3]. Ожирение является одной из ведущих причин инвалидности и смертности во всем мире [4, 5]. Таким образом, снижение массы тела представляется актуальной задачей. Краеугольным камнем в лечении ожирения является коррекция неправильного образа жизни, питания и введение физических нагрузок [6, 7]. Однако расстройства пищевого поведения и нарушение регуляции аппетита, которые часто встречаются при ожирении, резко снижают соблюдение этих мер [8]. Следовательно, большинству пациентов требуется эффективная медикаментозная терапия как для снижения массы тела, так и для коррекции неправильного пищевого поведения (ПП). Между тем нарушения ПП носят гетерогенный характер и подходы к его коррекции различаются.

На основании данных Голландского опросника пищевого поведения (The Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ) выделяют ограничительный, экстернальный и эмоциогенный тип пищевого поведения. Ограничительное пищевое поведение (ОПП) характеризуется попытками пищевого самоограничения, но периоды ограничительного пищевого поведения сменяются периодами переедания с повторным интенсивным набором веса. Этот тип ПП характеризуется повышенным чувством голода. Экстернальное пищевое поведение (ЭксПП) проявляется повышенной реакцией не на внутренние гомеостатические стимулы к приему пищи (уровень глюкозы и свободных жирных кислот в крови, наполнение желудка, голодная моторика и т. д.), а на внешние стимулы: вид аппетитной еды, принимающий пищу человек, реклама пищевых продуктов и т. д. Практически у всех пациентов с ожирением в той или иной степени присутствует данный вид

пищевого поведения [9, 10]. При эмоциогенном пищевом поведении (ЭмПП) стимулом к приему пищи становится не голод, а эмоциональный дискомфорт. Эмоциогенный тип ПП, по данным ряда исследований, ассоциирован как с высокой частотой развития ожирения (примерно 60% пациентов с ожирением имеют высокий балл по шкале ЭмПП), так и с худшим ответом на снижающие вес вмешательства, включая бариатрическую хирургию. Характерен и более частый и значимый возврат веса после его потери. Так, в исследовании М.Е. Tucker, опубликованном в 2022 г., описан худший ответ на агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) лираглутид именно у пациентов с ожирением и ЭмПП [11]. В свою очередь, этот тип ПП в наибольшей степени характерен для пациентов с импульсивным характером, эпизодами депрессии [12]. Его негативное влияние на эффективность снижения веса, возможно, связано с тем, что эти пациенты также характеризуются импульсивностью и низким уровнем самодисциплины.

Ограничительный тип ПП характеризуется попытками пациента контролировать свое питание, осознанным пониманием факта переедания, что несомненно способствует как меньшей частоте развития ожирения у пациентов с этим типом ПП, так и лучшему ответу на различные вмешательства по снижению веса. В ряде работ продемонстрирована связь ограничительного типа ПП с более здоровым рационом питания [13].

В процессе снижающих вес вмешательств характеристики ПП пациентов могут меняться. Уменьшение количества баллов по тем типам ПП, которые ассоциированы с худшей потерей веса и удержанием потери (эмоциогенное и экстернальное), может быть важным показателем эффективности проводимой терапии [14, 15]. В частности, препараты с центральным механизмом действия, способные модулировать активность центров голода/насыщения, могут не только облегчать потерю веса у пациентов с ограничительным типом ПП, но и снижать балл по шкале DEBQ для этого типа ПП.

Модуляция эмоциогенного типа ПП представляет собой важную, но более сложную задачу, т. к. прием пищи

определяется эмоциональными стимулами, поэтому воздействовать на них возможно скорее с помощью психологических методик и препаратов, обладающих антидепрессивными, серотонинергическими свойствами. Учитывая высокую частоту ЭМПП при ожирении, когнитивно-поведенческая терапия и внутриличностная терапия стали стандартными методами лечения расстройств пищевого поведения, однако в РФ их доступность и частота использования невысоки. Это делает полезным использование тех вариантов фармакотерапии, которые влияют на эти механизмы [16, 17]. Дефицит серотонина и потребность в стимуляции его продукции является одной из причин выраженной прибавки веса у пациентов с ЭМПП. В исследовании J.J. Wurtman и R.J. Wurtman было показано, что потребление богатой легкоусвояемыми углеводами пищи вызывает повышение уровня глюкозы и гиперинсулинемию. Последняя повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера для триптофана и увеличивает его уровень в центральной нервной системе (ЦНС), что ведет к усилению синтеза серотонина. Серотонин является нейромедиатором мозга, который участвует в формировании и насыщения, и эмоционального комфорта. Поэтому пациенты с эмоциогенным ПП склонны заедать стресс «легкими» углеводами, что и является причиной прибавки веса. Соответственно, препараты с серотонинергической активностью могут быть более эффективны у пациентов с ЭМПП. В 24-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что сибутрамин (ингибитор обратного захвата моноамина) эффективен в снижении веса и коррекции нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением: уменьшает чувство голода, нормализует чувство насыщения [18]. В исследовании О.В. Логвиновой и Е.А. Трошиной, проведенном в 2018 г., было показано, что лираглутид не оказывает статистически значимого влияния на характеристики пищевого поведения. Терапия лираглутидом в дозе 3,0 мг проводилась в сочетании с коррекцией образа жизни, характеристики пищевого поведения оценивались с помощью Голландского опросника пищевого поведения (DEBQ). Согласно полученным данным статистически значимых различий с исходной выраженностью ограничительного, эмоциогенного и/или экстерналистического типов выявлено не было ($p > 0,017$) [19].

Препарат Редуксин входит в перечень препаратов для снижения веса, зарегистрированных в РФ, в его составе в т. ч. сибутрамин и микрокристаллическая целлюлоза. Сибутрамин, будучи ингибитором обратного захвата серотонина, норадреналина и, в меньшей степени, дофамина в синапсах ЦНС, с одной стороны, ускоряет чувство насыщения, снижая количество потребляемой пищи, с другой стороны – увеличивает энергозатраты организма, что в совокупности приводит к отрицательному балансу энергии. Препарат обеспечивает эффективное снижение массы тела вне зависимости от пола, возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Чем выше исходный индекс массы тела (ИМТ), тем более интенсивного снижения массы тела можно ожидать. Сибутрамин

обеспечивает эффективную и устойчивую потерю массы тела, улучшает метаболические показатели [20, 21]. Наличие у препарата адренергических эффектов ограничивает его использование у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) (при артериальном давлении (АД) выше 145/90 мм рт. ст.), ишемической болезни сердца (ИБС), декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, нарушением ритма сердца, цереброваскулярными заболеваниями и у пациентов старше 65 лет [22]. Однако применение для пациентов с ожирением без сопутствующих серьезных патологий со стороны сердечно-сосудистой системы, а также на фоне контролируемой АГ может быть рекомендовано [23]. В тоже время следует отметить, что влияние различных типов ПП на эффективность Редуксина и динамика нарушений ПП в процессе лечения препаратом изучена мало.

Таким образом, **цель** настоящего исследования – оценить представленность различных типов ПП у пациентов с ожирением в обследованной группе, влияние терапии Редуксином на динамику веса в группах с различными типами ПП, на качество жизни больных ожирением, на их приверженность к лечению, а также на динамику характеристик пищевого поведения (Голландский опросник пищевого поведения – DEBQ) и чувства голода/сытости по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Данное исследование является частью большого проекта, зарегистрированного на ClinicalTrials.gov (идентификатор: NCT01170364).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 36 пациентов (30 женщин и 6 мужчин) с ожирением, средний возраст – $38,7 \pm 10,8$ года, средняя масса тела (сМТ) – $102,8 \pm 16,4$ кг, индекс массы тела (ИМТ) – $36,8 \pm 4,6$ кг/м², 1-я степень ожирения была выявлена у 13 пациентов (36,1%), 2-я степень ожирения – у 14 пациентов (38,9%), 3-я степень ожирения – у 9 пациентов (25%).

Критерии включения в настоящее исследование:

- мужчины и женщины старше 18 лет с ИМТ ≥ 30 кг/м²;
- готовность к выполнению рекомендаций по питанию, физической активности и терапии;
- документально оформленное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- существенная патология сердечно-сосудистой системы: АГ с нецелевыми уровнями АД, наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) выше 2-го функционального класса (ФК) согласно функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), аритмий высокого риска;
- наличие СД;
- наличие заболеваний, сопровождающихся изменением функции щитовидной железы;
- хроническая патология почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин;

■ печёночная недостаточность, более чем 3-кратное повышение печёночных трансаминаз (АЛТ, АСТ);

■ получаемая по любому поводу на момент начала исследования терапия иммуносупрессорами, иммуномодуляторами, биологическими препаратами, другими снижающими вес препаратами.

Детальная характеристика исходных данных пациентов представлена в *табл. 1*. Выраженность ожирения в среднем соответствовала 2-й степени, 13% пациентов получали гипотензивную терапию на момент осмотра, 5 пациентов имели нарушение толерантности к глюкозе или нарушенную гликемию натощак.

Все пациенты получали ежедневную терапию препаратом Редуксин в дозе 10 мг/сут однократно утром до еды в сочетании с умеренным гипокалорийным питанием из расчета 15 ккал/кг (углеводы составляли 45–55% рациона, белки – 15–20%, жиры – 20–35%, клетчатка – 35 г/сут) или из расчета на идеальную массу тела по формуле Миффлина-Сан Жеора с коррекцией на уровень физических нагрузок. У всех пациентов оценивались параметры, характеризующие вес тела: масса тела, индекс массы тела (ИМТ), объем талии (ОТ), окружность бедер (ОБ).

Лабораторное обследование пациентов включало оценку состояния углеводного обмена (уровень глюкозы и инсулина крови натощак, расчет индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, расчет индекса секреции инсулина НОМА-В) и липидного обмена (оценка уровня общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ). Оценку биохимических параметров проводили с использованием автоматического анализатора (Cobas c311, автоматизированный биохимический анализатор, Германия) и коммерческих наборов (наборы реагентов, Roshe, Швейцария). Референсные значения для различных биохимических параметров:

■ глюкоза в плазме натощак (3,30–6,10 ммоль/л) с диапазоном измерения 0,11–41,1 ммоль/л;

■ ОХС с диапазоном измерения 0,1–20,7 ммоль/л и нормальным значением 3,50–5,00 ммоль/л;

■ ТГ сыворотки с диапазоном измерения 0,1–10,0 ммоль/л и нормальным значением <1,77 ммоль/л;

■ ЛПВП с диапазоном измерения 0,08–3,12 ммоль/л и нормальным значением >1,20 ммоль/л.

Уровень инсулина в сыворотке крови измеряли с использованием автоматического анализатора (Cobas e 411, Roche, полностью автоматизированный биохимический анализатор, Швейцария) и коммерческих наборов Insulin Elecsys, cobas e (Roche, Швейцария) с диапазоном измерения 1,39–6945 МкМЕ/мл и нормальным значением 17,8–173,0 пмоль/л. Коэффициент пересчета пмоль/л х 0,144 = мкМЕ/мл.

Индекс НОМА-ИР (индекс резистентности инсулина) был использован для расчета по *формуле*:

$$\text{НОМА ИР} = \frac{\text{Глюкоза} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) * \text{Инсулин} \left(\frac{\text{мкМЕ}}{\text{мл}} \right)}{22,5}$$

● **Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов с ожирением

● **Table 1.** Initial characteristics of obese patients

Исследуемые параметры		Пациенты, n = 36	Референсные или целевые интервалы (где применимо)
Возраст, лет		38,7 ± 10,8	NA
Масса тела, кг		102,8 ± 16,4	NA
ИМТ, кг/м ²		36,8 ± 4,6	<25
ОТ, см	М+Ж	107,0 ± 10,6	
	М	115,5 ± 8,7	<90
	Ж	105,3 ± 10,3	<84
ОБ, см	М+Ж	120,0 ± 10,2	
	М	113,5 ± 6,7	NA
	Ж	121,3 ± 10,3	NA
Глюкоза натощак, ммоль/л		5,34 ± 0,69	3,3–6,1
Инсулин натощак, пмоль/л		170,7 ± 106,6	17,8–173,0
НОМА-IR		6,0 ± 4,4	<2,77
НОМА-В		305,3 ± 232,8	>100
ОХС, ммоль/л		5,08 ± 1,0	<4,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	М+Ж	1,35 ± 0,36	>1,2
	М	0,97 ± 0,29	>1,0
	Ж	1,43 ± 0,32	>1,2
ХС ЛПНП, ммоль/л		3,09 ± 0,8	<1,8
ТГ, ммоль/л		1,38 ± 0,49	<1,7
САД, мм рт. ст.		119,1 ± 12,1	<140
ДАД, мм рт. ст.		71,2 ± 8,7	<85

ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; ОБ – объем бедер; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; NA (not applicable) – не применяется

Индекс НОМА В (индекс секреции инсулина) был использован для расчета по *формуле*:

$$\text{НОМА В} = \frac{20 * \text{Инсулин} \left(\frac{\text{мкМЕ}}{\text{мл}} \right)}{\text{Глюкоза крови} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) - 3,5}$$

Всеми пациентами были заполнены опросники в соответствии с дизайном исследования: Голландский опросник пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ), визуально-аналоговая шкала (ВАШ), состоящая из 4 вопросов (Насколько голодным вы себя чувствуете? Насколько сытым вы себя чувствуете? Насколько сильно вы хотите есть? Сколько пищи вы могли бы сейчас съесть?), опросник-анкета для определения качества жизни EQ-5D (версия на русском языке для России), госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Опросники заполнялись перед началом лечения и через 6 мес. терапии Редуксином.

● **Таблица 2.** Частота нарушений пищевого поведения в зависимости от ИМТ

● **Table 2.** Frequency of eating behavior diffent types by BMI

ИМТ, кг/м ²	Эмоциогенное пищевое поведение, n = 26		Экстернальное пищевое поведение, n = 4		Ограничительное пищевое поведение, n = 6	
	Норма ≤1,8	Повышение >1,8	Норма ≤2,7	Повышение >2,7	Норма ≤2,4	Повышение >2,4
ИМТ 30–34,99 кг/м ²	1 7,7%	12 92,3%	4 30,8%	9 69,2%	2 15,4%	11 84,6%
ИМТ 35–39,99 кг/м ²	3 21,4%	11 78,6%	5 35,7%	9 64,3%	2 14,3%	12 85,7%
ИМТ > 40 кг/м ²	2 22,2%	7 77,8%	3 33,3%	6 66,7%	2 22,2%	7 77,8%
ИМТ 30–47 кг/м ²	6 16,7%	30 83,3%	12 33,3%	24 66,7%	6 16,7%	30 83,3%

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании полученных данных опросника DEBQ были выявлены нарушения ПП различных типов, среди которых преобладали нарушения эмоциогенного и ограничительного характера. Подробная частота встречаемости этих нарушений представлена в *табл. 2*.

В связи с тем, что у большинства пациентов были выявлены несколько типов нарушений ПП, все пациенты были разделены на группы с доминантным типом ПП. Стоит отметить, что пациентов без повышения количества баллов в отношении какого-либо типа ПП в данной выборке не было. Для определения доминантного типа ПП был рассчитан процент отклонений от нормальных значений нарушенного типа ПП, наибольший процент отклонений между несколькими типами ПП выбирался в качестве доминантного. Итоги данного распределения представлены в *табл. 3*. Средний процент изменений ЭМП составил +71,3%, ЭкПП – +12,3%, ограничительного ОПП – +25,3% от исходного значения. На основании полученных данных можно говорить о том, что наиболее выраженным и часто встречаемым нарушением ПП у пациентов с ожирением является эмоциогенное ПП ($p < 0,01$).

В процессе 6-месячной терапии препаратом Редуксин в дозировке 10 мг/сут в сочетании с гипокалорийным питанием в общей группе удалось достичь статистически значимого снижения не только показателей сМТ, ИМТ, ОТ, ОБ, но и улучшить качество жизни пациентов: достоверно уменьшились чувство голода (–28,5%), желание есть (–38,1%) и объем потребляемой пищи (–22,3%), увеличилось чувство сытости (+41,3%), уменьшилась тревога (–31,3%) и депрессия (–28,6%). Детально данные изменения представлены в *табл. 4*.

На фоне терапии Редуксином во всех группах было выявлено снижение сМТ, ИМТ, ОТ, ОБ, а также были отмечены положительные изменения в результатах опросников, однако статистически значимые изменения были выявлены в группе ЭМП. В группах ЭкПП и ОПП изменения по ВАШ носили лишь характер сильной тенденции, а выраженность тревоги/депрессии и качество жизни остались без изменений. При доминировании ЭМП было отмечено значимое снижение сМТ (–8,46%, $p = 0,001$),

● **Таблица 3.** Распределение доминантного типа пищевого поведения у пациентов с ожирением

● **Table 3.** Distribution of dominant type EB in obese patients

	Эмоциогенное ПП	Экстернальное ПП	Ограничительное ПП
n	26	4	6
%	72,2%	11,1%	16,7%

● **Таблица 4.** Динамика изменений антропометрических показателей и пищевого поведения на фоне терапии Редуксином

● **Table 4.** Trends of changes in anthropometric measures and indicators of eating behaviour during Reduxin therapy

Исследуемые параметры		Показатели до начала терапии	Показатели через 6 мес. терапии Редуксином	p
Масса тела, кг		102,8 ± 16,4	94,4 ± 16,44	0,001
ИМТ, кг/м ²		36,8 ± 4,6	34,0 ± 5,1	0,001
ОТ, см	М + Ж	107,0 ± 10,6	97,1 ± 11,8	0,001
	М	115,5 ± 8,7	99,6 ± 14,3	0,02
	Ж	105,3 ± 10,3	96,5 ± 11,4	0,001
ОБ, см	М + Ж	120,0 ± 10,2	111,0 ± 12,0	0,001
	М	113,5 ± 6,7	103,1 ± 7,6	0,02
	Ж	121,3 ± 10,3	112,6 ± 12,3	0,001
Балл эмоциогенного ПП		3,02 ± 1,23	2,61 ± 1,14	0,01
Балл экстернального ПП		3,03 ± 0,78	2,88 ± 0,79	0,4
Балл ограничительного ПП		3,0 ± 0,52	3,48 ± 0,74	0,03
Голод (ВАШ, баллы)		4,11 ± 2,3	2,94 ± 1,9	0,01
Сытость (ВАШ, баллы)		4,52 ± 2,5	6,39 ± 2,47	0,001
Желание есть (ВАШ, баллы)		4,25 ± 2,5	2,63 ± 2,14	0,001
Количество пищи (ВАШ, баллы)		4,25 ± 2,4	3,3 ± 1,95	0,03
Депрессия (HADS, баллы)		6,22 ± 2,88	4,44 ± 3,07	0,001
Тревога (HADS, баллы)		8,4 ± 3,95	5,77 ± 3,5	0,001
Балл EQ-5		63,3 ± 15,7	70,91 ± 13,4	0,006

● **Таблица 5.** Динамика изменений антропометрических показателей и пищевого поведения на фоне терапии Редуксином в группах с различным типом доминантного пищевого поведения

● **Table 5.** Trends of changes in anthropometric measures and indicators of eating behaviour during Reduxin therapy in groups with different types of dominant eating behaviour

Показатель	Эмоциогенное ПП			Экстернальное ПП			Ограничительное ПП		
	Исходно	6 мес. терапии	p	Исходно	6 мес. терапии	p	Исходно	6 мес. терапии	p
Масса тела, кг	102,1 ± 16,7	93,6 ± 17,2	0,001	103,3 ± 18,0	95,1 ± 17,1	0,06	101,8 ± 17,2	93,7 ± 16,6	0,04
ИМТ, кг/м ²	36,5 ± 4,5	33,6 ± 5,2	0,001	36,6 ± 4,2	33,9 ± 4,1	0,06	36,8 ± 4,5	34,0 ± 4,6	0,05
ОТ, см	106,0 ± 10,8	96,5 ± 12,3	0,001	108,4 ± 11,9	98,5 ± 10,8	0,06	106,7 ± 11,4	97,5 ± 11,0	0,06
ОБ, см	118,7 ± 9,9	109,9 ± 11,7	0,001	119,4 ± 10,1	110,0 ± 11,9	0,06	119,6 ± 9,8	110,7 ± 11,2	0,06
Голод (ВАШ, баллы)	4,3 ± 2,0	3,2 ± 1,8	0,04	4,4 ± 2,4	2,9 ± 1,4	0,1	4,3 ± 2,2	2,9 ± 1,8	0,06
Сытость (ВАШ, баллы)	4,2 ± 2,2	6,1 ± 2,5	0,002	4,6 ± 2,0	6,5 ± 1,7	0,06	4,3 ± 2,4	6,3 ± 2,5	0,07
Желание есть (ВАШ, баллы)	4,4 ± 2,3	2,8 ± 2,1	0,005	4,1 ± 2,5	2,6 ± 1,8	0,1	4,3 ± 2,4	2,6 ± 2,1	0,1
Количество пищи (ВАШ, баллы)	4,4 ± 2,2	3,5 ± 1,8	0,05	4,4 ± 2,5	3,3 ± 1,7	0,4	4,5 ± 2,3	3,3 ± 1,8	0,4
Депрессия (HADS, баллы)	6,5 ± 2,7	4,8 ± 3,1	0,007	6,3 ± 3,1	4,5 ± 3,2	0,2	6,3 ± 2,9	4,5 ± 3,0	0,36
Тревога (HADS, баллы)	9,0 ± 3,9	6,3 ± 3,6	0,001	8,2 ± 3,9	5,5 ± 3,3	0,06	8,1 ± 3,9	5,8 ± 3,4	0,6
Балл EQ-5	61,5 ± 15,0	69,6 ± 13,7	0,01	63,5 ± 15,5	70,9 ± 14,3	0,4	62,1 ± 15,5	70,6 ± 14,0	0,06

ИМТ (–8,1%, $p = 0,001$), ОТ (–9,7%, $p = 0,001$), ОБ (–7,11%, $p = 0,001$), а также улучшение показателей качества жизни: EQ-5 – +19,47% ($p = 0,01$), чувство голода – –25,6% ($p = 0,04$), чувство сытости – +35,2% ($p = 0,01$), желание есть – –35,1 ($p = 0,05$), потребность в пище – –21,6% ($p = 0,005$), тревога – –35,3% ($p = 0,001$), депрессия – –28,2% ($p = 0,007$). Кроме этого пациенты отмечали более тщательный контроль за съеденным (+18,7%, $p = 0,03$). Существенных отличий в динамике снижения массы тела и конечных показателей данных опросников между группами выявлено не было. Детально изменения представлены в *табл. 5*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эмоциогенный тип нарушения ПП является одним из самых распространенных среди пациентов с ожирением как по данным литературы (около 60%) [24], так и согласно данным настоящего исследования (72,2%). Известно, что пациенты с эмоциогенным типом снижают вес значительно хуже, чем при других нарушениях, однако на фоне терапии Редуксином наблюдалось сопоставимое снижение сМТ (–8,46% vs –7,93 vs –7,96%, $p > 0,05$), ИМТ (–8,1% vs –7,37 vs 7,6%, $p > 0,05$), ОТ (–9,7% vs –9,13 vs 8,62%, $p > 0,05$), ОБ (–7,11% vs 7,87 vs 7,44%, $p > 0,05$) у пациентов с различными типами ПП. При этом изменения веса в группе экстернального типа ПП носят характер тенденции, что, вероятнее всего, связано с небольшой выборкой пациентов в данной группе и косвенно подтверждается отсутствием различий в исходных данных и динамике изменений между эмоциогенным и другими типами ПП. В то же время литературные данные указывают на гетерогенность связи экстернального типа ПП и эффективности снижения веса, ряд исследований свидетельствует в пользу худшего снижения веса

у пациентов с данным типом ПП [25]. Полученные в нашей работе данные свидетельствуют в пользу того, что терапия Редуксином более эффективна при эмоциогенном типе нарушений ПП. Одной из вероятных причин этого факта является то, что балл по шкале этого типа ПП значимо снижается в процессе лечения. Уменьшение выраженности эмоциогенного ПП, несомненно, способствует повышению эффективности лечения.

Препарат Редуксин является ингибитором обратного захвата нейромедиаторов, и его действие может непосредственно влиять на психоэмоциональную сферу. Имеются данные о том, что в ряде случаев препарат может оказывать отрицательное действие на эмоциональную сферу и вызывать депрессию, однако по данным нашего исследования у пациентов с субклинически выраженной тревогой и депрессией Редуксин способствовал значительному снижению как тревожных (–31,3%, $p = 0,001$), так и депрессивных состояний (–28,6%, $p = 0,001$). Таким образом, при пограничных расстройствах психоэмоциональной сферы препарат Редуксин оказывает положительное действие, что может быть обусловлено позитивным влиянием факта снижения веса на психоэмоциональное состояние пациентов.

ВЫВОДЫ

При ожирении наблюдается очень высокая частота развития практически всех типов нарушения ПП, однако самым распространенным является эмоциогенный тип ПП. Терапия Редуксином в дозе 10 мг/сут в сочетании с гипокалорийным питанием обеспечивает эффективное снижение не только сМТ, ИМТ, ОТ, ОБ, но значимо улучшает субъективное отражение качества жизни пациента. Эмоциональные и прочие проблемы, с которыми сталкива-

ются пациенты с ожирением, формируют новую пищевую доминанту эмоциогенного характера, которая временно помогает укрыться от данных проблем, но и в тоже время вызывают стойкую зависимость от нее. Редуксин эффективен при любом типе нарушений ПП, но в наибольшей степени – при эмоциогенном, способствуя преодолению состояний тревожности и страха. Обладая центральным механизмом регуляции аппетита, Редуксин помогает при-

способиться к новому типу питания, справиться с заеданием негативных эмоций, скорректировать психоэмоциональные изменения при ожирении и выработать новую модель пищевого поведения, которая поможет не только снизить вес, но и сохранить достигнутый результат.



Поступила / Received 28.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 13.05.2022
Принята в печать / Accepted 18.05.2022

Список литературы / References

- Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A., Breda J., Jewell J., Rakovac I. et al. Overweight and Obesity in the Russian Population: Prevalence in Adults and Association with Socioeconomic Parameters and Cardiovascular Risk Factors. *Obes Facts*. 2019;12(1):103–114. <https://doi.org/10.1159/000493885>.
- Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б. Половозрастная эпидемиология ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(2):17–22. <https://doi.org/10.14341/omet8782>.
Menshikova L.V., Babanskaya E.B. Age and sex epidemiology of obesity. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(2):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet8782>.
- Ndumele C.E., Matsushita K., Lazo M., Bello N., Blumenthal R.S., Gerstenblith G. et al. Obesity and subtypes of incident cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;28(5):e003921. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003921>.
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В. и др. *Ожирение: клинические рекомендации*. М.: 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/28_2.
Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Ershova E.V. et al. *Obesity: clinical guidelines*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/28_2.
- Hu F.B. Obesity and mortality: watch your waist, not just your weight. *Arch Intern Med*. 2007;167(9):875–876. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.9.875>.
- Swift D.L., McGee J.E., Earnest C.P., Carlisle E., Nygard M., Johannsen N.M. The effects of exercise and physical activity on weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):206–213. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.014>.
- Al-Khudairy L., Loveman E., Colquitt J.L., Mead E., Johnson R.E., Fraser H. et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD012691. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012691>.
- Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. *Ожирение и метаболизм*. 2004;1(2):2–6. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4893>.
Voznesenskaya T.G. Eating disorders in obesity and their correction. *Obesity and Metabolism*. 2004;1(2):2–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4893>.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.) *Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты*. М.: МИА; 2006. 456 с.
Dedov I.I., Melnichenko G.A. (eds.) *Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects*. Moscow: MIA; 2006. 456 p. (In Russ.)
- Корнеева Е.В., Трекина Н.Е., Мамина А.А. Влияние пищевого поведения и физической активности на развитие метаболического синдрома у молодого трудоспособного населения, длительно проживающего в условиях Крайнего Севера. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):41–46. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-41-46>.
Korneeva E.V., Trekina N.E., Mamina A.A. The influence of food related behavior and physical activity on the development of metabolic syndrome in young economically active population living in the far north areas. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2015;14(1):41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-41-46>.
- Tucker M.E. Emotional Eating May Override GLP-1 Agonist Weight Loss Effect. *Medscape Medical News*. 2022. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/967667>.
- Белякова Н.А., Лясникова М.Б., Милая Н.О. Пищевое поведение, образ и качество жизни, а также психологический статус больных с алиментарно-конституциональным ожирением. *Тверской медицинский журнал*. 2015;4(3):31–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23943987>.
Belyakova N.A., Lyasnikova M.B., Milaya N.O. Eating behavior, lifestyle and quality of life in patients with obesity. *Tverskoy Meditsinskiy Zhurnal*. 2015;4(3):31–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23943987>.
- Beiseigel J.M., Nickols-Richardson S.M. Cognitive eating restraint scores are associated with body fatness but not with other measures of dieting in women. *Appetite*. 2004;43(1):47–53. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2004.02.002>.
- Вознесенская Т.Г. Типология нарушений пищевого поведения и эмоционально-личностных расстройств при первичном ожирении и их коррекция. В: Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.) *Ожирение*. М.: МИА; 2004. С. 234–271.
Voznesenskaya T.G. Typology of eating disorders and emotional and personality disorders in primary obesity and their correction. In: Dedov I.I., Melnichenko G.A. (eds.) *Obesity*. Moscow: MIA; 2004. 234–271 pp. (In Russ.)
- Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В., Мыринова О.А. Динамика психоэмоционального состояния у молодых мужчин с ожирением на фоне программы по снижению массы тела. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):18–23. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201319>.
Petunina N.A., Telnova M.E., Goncharova E.V., Myrinova O.A. The influence of weight loss interventions on psycho-emotional state of young men with obesity. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(1):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201319>.
- Bello N.T., Yeomans B.L. Safety of pharmacotherapy options for bulimia nervosa and binge eating disorder. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(1):17–23. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1395854>.
- de Jong M., Korrelboom K., van der Meer I., Deen M., Hoek H.W., Spinhoven P. Effectiveness of enhanced cognitive behavioral therapy (CBT-E) for eating disorders: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):573. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1716-3>.
- Wilfley D.E., Crow S.J., Hudson J.I., Mitchell J.E., Berkowitz R.I., Blakesley V. et al. Efficacy of sibutramine for the treatment of binge eating disorder: a randomized multicenter placebo-controlled double-blind study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(1):51–58. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06121970>.
- Логвинова О.В., Трошина Е.А. Влияние лираглутида 3,0 мг на характеристики пищевого поведения у пациентов с алиментарным ожирением. *Медицинский совет*. 2021;7(7):156–164. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-156-164>.
Logvinova O.V., Troshina E.A. Effect of liraglutide 3.0 mg on eating behavior in patients with obesity. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;7(7):156–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-156-164>.
- 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. <https://doi.org/10.14341/omet12714>.
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". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12714>.
- Шишкова В.Н., Хадзегова А.Б., Юшук Е.Н. Сибутрамин в лечении ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2010;7(2):16–20. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5204>.
Shishkova V.N., Khadzegova A.B., Yushchuk E.N. Sibutramine in the treatment of obesity. *Obesity and Metabolism*. 2010;7(2):16–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5204>.
- Галиева М.О., Ершова Е.В., Комшилова К.А. Сибутрамин: мифы и реальность. *Ожирение и метаболизм*. 2014;11(4):12–17. <https://doi.org/10.14341/omet2014412-17>.
Galieva M.O., Ershova E.V., Komshilova K.A. Sibutramine: Myths and Realities. *Obesity and Metabolism*. 2014;11(4):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet2014412-17>.
- Hayes J.F., Bhaskaran K., Batterham R., Smeeth L., Douglas I. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(9):1359–1364. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.86>.
- 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. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5158>.
Volkova G.E., Romantsova T.I., Voznesenskaya T.G., Roik O.V. Eating behavior in obese patients. *Obesity and Metabolism*. 2007;4(2):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5158>.

25. Мищенко Т.В., Звенигородская Л.А., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В., Мареева Д.В. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии метаболического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(7):12–19. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-gormonov-i-tipov-pischevogo-povedeniya-v-razvitii-metabolicheskogo-sindroma>.

Mishchenkova T.V., Zvenigorodskaya L.A., Varvanina G.G., Tkachenko E.V., Mareeva D.V. The role of hormones and eating behaviors in development metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(7):12–19. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-gormonov-i-tipov-pischevogo-povedeniya-v-razvitii-metabolicheskogo-sindroma>.

Информация об авторах:

Матвеев Георгий Александрович, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории предиабета и других метаболических нарушений научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; matveev_ga@almazovcentre.ru

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики, заведующий научно-исследовательской лаборатории предиабета и метаболических нарушений научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», заведующий научно-исследовательской лабораторией диabetологии, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; alina_babenko@mail.ru

Information about the authors:

Georgii A. Matveev, Associate Researcher, Prediabetes and Other Metabolic Disorders Research Laboratory Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of a World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; matveev_ga@almazovcentre.ru

Alina Yu. Babenko, Dr. Sci. (Med.), Head of Genetic Risk and Personalized Research prevention, Head of the Research Laboratory of Prediabetes and Metabolic Disorders of the Scientific Center of the World Level "Center for Personalized Medicine", Head of the Research Laboratory of Diabetology, Professor Department of Internal Medicine of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; alina_babenko@mail.ru

Октреотид в лечении акромегалии – возможности высокодозной медикаментозной терапии

И.А. Иловайская, <https://orcid.org/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

Октреотид – аналог соматостатина первого поколения, который 40 лет используется для медикаментозного лечения акромегалии как после нейрохирургического вмешательства, так и в качестве первой линии лечения. Частота биохимического контроля на фоне применения октреотида пролонгированного действия варьирует от 25 до 56% в зависимости от уровней гормона роста и ИРФ-1 в дебюте заболевания, наличия предыдущего хирургического вмешательства, пола и возраста пациента, соблюдения режима лечения и применяемой дозы октреотида. Многолетний клинический опыт применения октреотида пролонгированного действия демонстрирует, что более чем у половины пациентов требуется увеличение дозировки до 30 мг и выше. Если на фоне лечения октреотидом в дозе 30 мг в течение 3 мес. не отмечается нормализации уровня ИРФ-1, но произошло его снижение на 50% и более от исходного, возможно дальнейшее увеличение дозы до 40 мг, т. к. при этом повышается эффективность лечения без увеличения частоты побочных эффектов. Зарубежными исследователями было показано, что высокие дозы октреотида (60 мг каждые 28 дней) могут улучшать показатели биохимического контроля у пациентов, не полностью ответивших на терапию дозами 30–40 мг октреотида пролонгированного действия. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной дозы октреотида пролонгированного действия в терапии акромегалии как на старте лечения, так и в его процессе. Ведение пациентов группой специалистов, занимающихся лечением опухолей гипофиза, позволит быстрее достичь биохимического контроля акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, октреотид, ланреотид, биохимический контроль, высокие дозы

Для цитирования: Иловайская И.А. Октреотид в лечении акромегалии – возможности высокодозной медикаментозной терапии. *Медицинский совет*. 2022;16(10):148–152. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-148-152>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Octreotide in the treatment of acromegaly – the possibilities of high-dose therapy

Irena A. Ilovayskaya, <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>, irena.ilov@yandex.ru

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Octreotide is a first-generation somatostatin analog that has been used for 40 years for the medical treatment of acromegaly, both after neurosurgical intervention and as first-line treatment. The frequency of biochemical control against the background of extended-acting octreotide varies from 25 to 56% depending on growth hormone and IGF-1 levels at the disease debut, presence of previous surgery, patient gender and age, treatment compliance and the dose of octreotide used. Long-term clinical experience with prolonged-acting octreotide demonstrates that more than half of patients require an increase in dosage to 30 mg or higher. If during treatment with Octreotide in a dose of 30 mg for 3 months there is no normalization of IGF-1 level, but there was a decrease of 50% or more of the initial level, further dose increase to 40 mg is possible, because this increases the effectiveness of treatment without increasing the frequency of side effects. Foreign researchers have shown that high doses of Octreotide (60 mg every 28 days) can improve biochemical control in patients who have not fully responded to therapy with doses of 30–40 mg of extended-acting Octreotide. Further studies are needed to determine the optimal dose of prolonged octreotide in acromegaly therapy, both at the start of treatment and during treatment. Management of patients by a team of specialists involved in the treatment of pituitary tumors will allow faster achievement of biochemical control of acromegaly.

Keywords: acromegaly, octreotide, lanreotide, biochemical control, high doses

For citation: Ilovayskaya I.A. Octreotide in the treatment of acromegaly – the possibilities of high-dose therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):148–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-148-152>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Медикаментозная терапия акромегалии является важным компонентом лечебной программы пациентов с этим заболеванием. Первой линией лечения акромегалии является нейрохирургическое вмешательство, однако медикаментозная терапия может применяться как до, так и после такового. После нейрохирургического вмешательства медикаментозная терапия обязательно назначается при сохранении активности заболевания [1–4]. До нейрохирургического вмешательства медикаментозная терапия может быть назначена, если нейрохирургическая операция не может быть выполнена в ближайшее время (в течение 3–6 мес.), если пациент категорически отказывается от операции, или если у пациента тяжелое соматическое состояние, которое является противопоказанием для операции/анестезиологического пособия [1–4].

Среди препаратов для медикаментозной терапии акромегалии в РФ доступны аналоги соматостатина первого поколения октреотид и ланреотид в пролонгированных формах, агонист дофаминовых рецепторов каберголин и антагонист гормона роста пэгвисомант. Аналог соматостатина второго поколения пасиреотид не зарегистрирован для лечения акромегалии в РФ. Особенности механизма действия препаратов суммированы в *табл. 1*.

Октреотид и ланреотид являются лидерами медикаментозного лечения акромегалии, т. к. оказывают существенное влияние и на гормональную секрецию, и на клетки соматотропной опухоли. Эти препараты назначаются пациентам с акромегалией в первую очередь, они показали свою эффективность в качестве и первичной, и адъювантной терапии [1–6]. Данный обзор дает обоснование возможностям применения октреотида продленного действия в высоких дозах у пациентов с акромегалией.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ОКТРЕОТИДА

Октреотид впервые синтезировали в 1982 г., он был первой биологически стабильной субстанцией, аналогичной по своим свойствам нативному соматостатину, но имеющей более длинный период полужизни (1,5–2 ч против 3 мин) [7]. Препарат октреотида, вводимый подкожно или

● **Таблица 1.** Точки приложения медикаментозной терапии акромегалии

● **Table 1.** Points of application of drug therapy for acromegaly

Вид препарата	Влияние на ГР и ИРФ-1	Антипролиферативный эффект
Октреотид и ланреотид (лиганды соматостатиновых рецепторов 2-го типа)	Прямо подавляют секрецию ГР, опосредованно снижают секрецию ИРФ-1	Есть
Агонисты дофаминовых рецепторов	Парадоксально подавляют секрецию ГР, опосредованно снижают секрецию ИРФ-1	Нет
Антагонист ГР	Не подавляет секрецию ГР, прямо ингибирует секрецию ИРФ-1	Нет

внутривенно, получил одобрение для лечения акромегалии в 1988 г. Данные первых исследований продемонстрировали эффективность октреотида короткого действия в снижении уровней гормона роста (ГР) и ИРФ-1 у пациентов с акромегалией [8–10]. Октреотид в депонированной форме был представлен и одобрен для клинического применения в 1995 г. [5, 11]. Препарат представляет собой октреотид, инкапсулированный в микросферы, состоящие из биоразлагаемого полимера, который обычно вводят глубоко внутримышечно 1 раз в 4 нед. После однократной инъекции октреотид высвобождается с поверхности микросфер, что дает кратковременный выброс концентрации октреотида в течение 1 ч после введения, однако затем содержание октреотида постепенно снижается в течение 12 ч. Через несколько дней, по мере распада биополимерных капсул, наступает вторая фаза высвобождения, которая характеризуется постепенным повышением концентрации октреотида в крови. К 14-му дню после инъекции достигается максимальная концентрация препарата, которая стабильно держится до 42-го дня [11]. Равновесные терапевтические концентрации октреотида в сыворотке крови достигаются после трех последовательных инъекций, и достигается терапевтическая концентрация препарата примерно в 1,6 раза выше по сравнению с уровнями октреотида после первой инъекции [8]. Октреотид продленного действия в настоящее время является наиболее часто назначаемой лекарственной формой аналогов соматостатина [5]. Ланреотид был синтезирован несколько позже – в 2001 г. Учитывая сходные показатели эффективности и безопасности препаратов, при оценке результатов лечения их часто объединяют в одну группу – аналоги соматостатина первого поколения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ОКТРЕОТИДОМ ПРОДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

По данным исследований, в неселективной выборке пациентов с акромегалией частота достижения биохимического контроля на фоне применения октреотида составила 25–45% [6, 12, 13]. Этим показателям соответствуют данные Российского регистра гипоталамо-гипофизарных заболеваний, согласно которым в целом частота биохимического контроля на фоне медикаментозного лечения акромегалии составила 32% [14]. Однако необходимо учитывать, что начальные уровни инсулино-подобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1), предыдущее хирургическое вмешательство, пол и возраст пациента, побочные эффекты и соблюдение режима лечения могут влиять на вероятность достижения биохимического контроля [15]. В обзоре A. Colao et al., который включал исследования 1990–2015 гг. по оценке эффективности аналогов соматостатина первого поколения, частота биохимического контроля варьировала от 17 до 86% для октреотида продленного действия и от 17 до 84% – для ланреотида аутожеля [15]. В целом, по данным метаанализа, частота биохимического контроля на фоне применения октреотида и ланреотида значимо не различается и составляет примерно 55% [16].

Сходная частота биохимического контроля на лечении аналогами соматостатина первого поколения отмечалась по данным регистров акромегалии из Москвы и Татарстана, составив, соответственно, 49% и 56% [17, 18]. В Республике Татарстан пациенты получали именно Октреотид-депо в качестве медикаментозной терапии, поэтому полученные данные можно считать отражением эффективности данного препарата в условиях реальной клинической практики [18]. Таким образом, данные о различной частоте достижения биохимического контроля на фоне медикаментозной терапии не являются противоречивыми, а отражают особенности дизайна исследования и когорты пациентов, получающих лечение.

Еще одним значительным клиническим эффектом октреотида является способность уменьшать объем опухоли гипофиза за счет выраженной антипролиферативной активности в отношении соматотрофных клеток. Уменьшение объема соматотропиномы отмечается у 60–66% пациентов, получающих пролонгированные препараты октреотида, в т. ч. Октреотид-депо российского производства, и не во всех случаях он коррелирует с биохимическим ответом [19–22]. Туморсупрессивный эффект отмечается уже в первые месяцы лечения, достигая максимального в течение 6–12 мес. фармакологического воздействия [19–21].

МЕСТО ВЫСОКИХ ДОЗ ОКТРЕОТИДА В ЛЕЧЕНИИ АКРОМЕГАЛИИ

Важным аспектом эффективности медикаментозного лечения является доза применяемого препарата. Октреотид продленного действия выпускается в дозах 10 мг, 20 мг и 30 мг. Согласно привычной эмпирической схеме, лечение начинается со средней дозы препарата 20 мг, и, если в течение 3 мес. уровни гормона роста (ГР) и/или инсулино-подобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1) не достигают целевых критериев биохимического контроля, дозу увеличивают до 30–40 мг [1, 2, 23–25]. Однако исследования с титрацией дозы демонстрируют, что более чем у половины пациентов требуется увеличение дозировки до 30 мг и выше (табл. 2) [6, 26–28].

По данным ретроспективной оценки медикаментозного лечения 420 больных, включенных в немецкий регистр,

● **Таблица 2.** Дозы препаратов октреотида продленного действия в различных исследованиях

● **Table 2.** Doses of extended-acting octreotide medications in various studies

Автор и год исследования	Пациенты, n (%), получающие соответствующую дозу препарата каждые 4 нед.			
	10 мг	20 мг	30 мг	40 мг
R. Cozzi et al., 2006 [26]	6 (9)	10 (14,9)	44 (65,7)	
A. Colao et al., 2007 [27]		24 (42,9)	15 (26,8)	17 (30,3)
M. Mercado et al., 2007 [6]	5 (7,4)	15 (22,1)	48 (71)	
А.В. Виноградова и др., 2011 [28]	4 (5,1)	33 (41,8)	11 (13,9)	31 (39,2)

наиболее часто применяемыми были максимальные дозы аналогов соматостатина – 30 мг октреотида и 120 мг ланреотида аутожеля [29]. Таким образом, у большинства пациентов 20 мг октреотида продленного действия недостаточно для биохимического контроля акромегалии, и у них есть показания для высокодозной терапии аналогами соматостатина, что для октреотида продленного действия составляет 30 мг и более. Интересно отметить, что вышеупомянутое исследование А.К. Fløgstad et al., в ходе которого определялись возможные терапевтические дозы октреотида продленного действия для клинического применения, было проведено в 1995 г. В нем оценивалась способность препарата снижать уровень гормона роста менее 5 нг/мл, т. к. в то время именно этот биохимический критерий использовался в клинической практике. Однако с тех пор целевые гормональные показатели лечения акромегалии существенно изменились [1, 2, 30], и это может быть обоснованием для более высоких доз октреотида, требующихся в соответствии с современным пониманием биохимического контроля акромегалии.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ ОКТРЕОТИДОМ

Опыт применения ланреотида аутожеля показывает, что лечение можно начинать и с максимальной дозы препарата. В российской клинической практике широко используется доза ланреотида аутожеля 120 мг 1 раз, которая и применяется на старте терапии. Возможно, для октреотида стоит рассмотреть старт терапии с 30 мг, чтобы ускорить наступление биохимического контроля, если таковой возможен.

Снижение уровня ИРФ-1 на 50% и более в течение первых 3 мес. лечения аналогами соматостатина является предиктором эффективности дальнейшего лечения [17, 31, 32]. Если в первые месяцы терапии подобного снижения не отмечено – дальнейшее лечение октреотидом или ланреотидом нецелесообразно и шансы достичь биохимического контроля акромегалии практически равны нулю, необходимо искать другие альтернативные методы лечения. Применение на старте терапии средней дозы октреотида продленного действия создает у врача иллюзию того, что дальнейшее увеличение дозировки может привести к желаемому значимому снижению целевых гормональных показателей. Однако если за первые 3 мес. терапии даже в средней дозе уровень ИРФ-1 снизился на 50% от исходного и более, но не нормализовался – продолжение медикаментозного лечения оправданно. В таком случае целесообразно увеличение дозы аналогов соматостатина и/или сокращение интервала между инъекциями [30].

До какого предела можно увеличивать дозу аналогов соматостатина – этот вопрос остается открытым даже для совета экспертов [30]. Наш собственный опыт применения октреотида-депо в дозах 30–40 мг свидетельствует об эффективности и безопасности лечения [21]. В недавнем исследовании А. Colao совместно с польской группой исследователей была показана безопасность терапии октреотидом продленного действия в дозе 40 мг/мес [33].

A. Giustina et al. показали, что более высокие дозы октреотида (60 мг каждые 28 дней) могут улучшать показатели биохимического контроля у пациентов, не полностью ответивших на терапию стандартными дозами аналогов соматостатина [34]. Опыт применения препаратов октреотида в лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта показывает, что даже доза октреотида 120 мг/мес не ассоциирована со значимым увеличением побочных эффектов [35]. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной дозы октреотида продленного действия в терапии акромегалии как на старте лечения, так и в его процессе. Однако еще раз хочется подчеркнуть, что для высокодозной терапии аналогами соматостатина требуется тщательный отбор пациентов с учетом пола и возраста, исходных уровней ИРФ-1, особенностей опухоли по данным МРТ и иммуногистохимического исследования (если таковое проводилось) [36–39]. Если пациент оказался резистентным к терапии аналогами соматостатина в первые 3 мес. лечения – дальнейшая эскалация дозы не приведет к достижению биохимического контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В недавнем исследовании D. Esposito et al. было показано, что удлинение периода от появления первых симптомов акромегалии до постановки диагноза значимо увеличивает количество коморбидных заболеваний, снижает качество и продолжительность жизни пациентов [40]. Поэтому актуальной задачей является скрининг акромега-

лии в общей популяции или в отдельных группах пациентов с патогномичными клиническими проявлениями [41]. Однако после диагностики заболевания не менее значимой проблемой является скорейшее достижение биохимического контроля, для чего необходимы тщательный биохимический контроль, применение различных методов лечения (нейрохирургическое вмешательство, медикаментозная терапия, радиохirurgия по показаниям) и своевременная титрация дозы аналогов соматостатина. Применение октреотида продленного действия в дозе 30 мг на старте медикаментозной терапии, а также увеличение дозы октреотида до 40–60 мг у пациентов, ответивших на лечение снижением уровня ИРФ-1 на 50% и более, являются возможными дополнительными вариантами оптимизации лечения. Лечение акромегалии лучше всего проводить междисциплинарной группой экспертов [42]. В составе такой группы должны быть нейрохирурги, специализирующиеся в области транссфеноидальной хирургии гипофиза, эндокринологи, хорошо разбирающиеся во всем спектре методов лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний, нейрорадиологи, владеющие современными методами визуализации гипофиза и хиазмально-селлярной области, и другие специалисты. Тактика лечения, согласованная группой экспертов, будет способствовать в обычной клинической практике сокращению периода от диагностики акромегалии до достижения биохимического контроля заболевания.



Поступила / Received 28.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 13.04.2022

Принята в печать / Accepted 19.04.2022

Список литературы / References

- Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы эндокринологии*. 2013;(6):4–18. <https://doi.org/10.14341/probl20135964-18>.
- Dedov I.I., Molitvoslova N.N., Rozhinskaya L.Ya., Mel'nicenko G.A. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Problemy Endokrinologii*. 2013;(6):4–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl20135964-18>.
- 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>.
- Ershadinia N., Tritos N.A. Diagnosis and treatment of acromegaly: An Update. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(2):333–346. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.11.007>.
- Kasuki L., Wildemberg L.E., Gadelha M.R. Management of endocrine disease: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):R89–R100. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-1006>.
- Öberg K., Lamberts S.W. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):R551–R566. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0151>.
- Mercado M., Borges F., Bouterfa H., Chang T.C., Chervin A., Farrall A.J. et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):859–868. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02825.x>.
- Bauer W., Briner U., Doepfner W., Haller R., Huguenin R., Marbach P. et al. SMS 201–995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci*. 1982;31(11):1133–1140. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(82\)90087-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(82)90087-x).
- Lamberts S.W., Oosterom R., Neufeld M., del Pozo E. The somatostatin analog SMS 201–995 induces long-acting inhibition of growth hormone secretion without rebound hypersecretion in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(6):1161–1165. <https://doi.org/10.1210/jcem-60-6-1161>.
- Vance M.L., Harris A.G. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group. *Arch Intern Med*. 1991;151(8):1573–1578. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1872661>.
- Ezzat S., Snyder P.J., Young W.F., Boyajy L.D., Newman C., Klibanski A. et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med*. 1992;117(9):711–718. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-9-711>.
- Fløgstad A.K., Halse J., Haldorsen T., Lancranjan I., Marbach P., Bruns C., Jervell J. Sandostatin LAR in acromegalic patients: a dose-range study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(12):3601–3607. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.12.8530606>.
- Colao A., Bronstein M.D., Freda P., Gu F., Shen C.C., Gadelha M. et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):791–799. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480>.
- Manosso K.Z.B., Sampaio C.L., Kasuki L., Antunes X., Gadelha M.R., Boguszewski C.L. GH and IGF-I levels and tumor shrinkage in response to first generation somatostatin receptor ligands in acromegaly: a comparative study between two reference centers for pituitary diseases in Brazil. *Endocrine*. 2021;74(1):146–154. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02766-2>.
- Белая 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 акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. *Проблемы эндокринологии*. 2020;(1):93–103. <https://doi.org/10.14341/probl10333>.
- Belaya Z.E., Golounina O.O., Rozhinskaya L.Y., Mel'nicenko 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*. 2020;(1):93–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl10333>.
- Colao A., Auriemma R.S., Pivonello R., Kasuki L., Gadelha M.R. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(3):235–247. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0684-z>.
- Carmichael J.D., Bonert V.S., Nuño M., Ly D., Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of soma-

- tostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1825–1833. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3757>.
17. Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин Е.В., Пронин В.С. Предикторы клинического течения и эффективности лечения акромегалии (по материалам Московского регистра). *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020;(3):26–38. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-3-26-38>.
 - Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Pronin E.V., Pronin V.S. Predictors of acromegaly clinical history and treatment effectiveness (based on Moscow Register Data). *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2020;(3):26–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-3-26-38>.
 18. Вагарапова Г.Р., Пашаев Б.Ю., Ашимова Р.Р., Хафизов А.Р., Мохова Ю.В. Эффективность лечения акромегалии в Республике Татарстан по данным регионального регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области. *Альманах клинической медицины.* 2021;(4):254–260. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-040>.
 - Vagarova G.R., Pashaev B.Y., Ashimova R.R., Khafizov A.R., Mokhova I.V. The effectiveness of acromegaly treatment according to the Registry of patients with pituitary tumors in the Republic of Tatarstan. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;(4):254–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-040>.
 19. Gomes-Porras M., Cárdenas-Salas J., Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1682. <https://doi.org/10.3390/ijms21051682>.
 20. Lamberts S.W.J., Hofland L.J. Anniversary review: Octreotide, 40 years later. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(5):R173–R183. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0074>.
 21. Древал А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г., Сташук Г.А., Абраменко А.С., Тишенина Р.С. Изменение объема соматотропиномы у больных, получающих лечение Октреотидом-депо. *Проблемы эндокринологии.* 2014;(4):12–16. <https://doi.org/10.14341/probl201460412-16>.
 - 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 Endokrinologii.* 2014;(4):12–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201460412-16>.
 22. Древал А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г., Сташук Г.А., Тишенина Р.С. Диссоциация биохимического и туморсупрессивного эффектов аналогов соматостатина. *Альманах клинической медицины.* 2014;(32):97–100. Режим доступа: <https://almlined.ru/jour/article/view/141/142>.
 - Dreval A.V., Ilovayskaya I.A., Pokramovich Yu.G., Stashuk G.A., Tishenina R.S. Dissociation of biochemical and tumor-suppressive effects of somatostatin analogs. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;(32):97–100. (In Russ.) Available at: <https://almlined.ru/jour/article/view/141/142>.
 23. Chin S.O., Ku C.R., Kim B.J., Kim S.W., Park K.H., Song K.H. et al. Medical Treatment with Somatostatin Analogues in Acromegaly: Position Statement. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019;34(1):53–62. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.1.53>.
 24. Fleseriu M., Biller B.M.K., Freda P.U., Gadelha M.R., Giustina A., Katznelson L. et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>.
 25. Giustina A., Barkhoudarian G., Beckers A., Ben-Shlomo A., Biermasz N., Biller B. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):667–678. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>.
 26. Cozzi R., Montini M., Attanasio R., Albizzi M., Lasio G., Lodrini S. et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1397–1403. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2347>.
 27. Colao A., Pivonello R., Auriemma R.S., Galdiero M., Savastano S., Lombardi G. Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):579–587. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0383>.
 28. Виноградова А.В., Перфильев А.В., Тригolosова И.В., Иловайская И.А. Эффективность лечения акромегалии Сандостатином ЛАР в дозах 10–40 мг. *Фарматека.* 2011;(11):75–79. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8172>.
 - Vinogradova A.V., Perfiliev A.V., Trigolosova I.V., Ilovayskaya I.A. Efficacy of Sandostatin Lar at a dose 10–40 mg in the treatment of acromegaly. *Farimateka.* 2011;(11):75–79. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8172>.
 29. Quinkler M., Petroff D., Knappe U.J., Schopohl J., Tönjes A., Schmid S.M. Medical Therapy of Acromegaly in Germany 2019 – Data from the German Acromegaly Registry. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(3):216–223. <https://doi.org/10.1055/a-1191-2437>.
 30. Melmed S., Bronstein M.D., Chanson P., Klibanski A., Casanueva F.F., Wass J.A.H. et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):552–561. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>.
 31. Coopmans E.C., Korevaar T.I.M., van Meyel S.W.F., Daly A.F., Chanson P., Brue T. et al. Multivariable Prediction Model for Biochemical Response to First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):dgaa387. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa387>.
 32. Petersenn S., Houchard A., Sert C., Caron P.J. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARIS study. *Pituitary.* 2020;23(2):171–181. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01020-3>.
 33. Colao A., Zgliczyński W., Komorowski J., Kos-Kudła B., Tabarin A., Kerlan V. et al. Efficacy and safety of high-dose long-acting repeatable octreotide as monotherapy or in combination with pegvisomant or cabergoline in patients with acromegaly not adequately controlled by conventional regimens: results of an open-label, multicentre study. *Endocrinol Pol.* 2019;70(4):305–312. <https://doi.org/10.5603/EP.a2019.0023>.
 34. Giustina A., Bonadonna S., Bugari G., Colao A., Cozzi R., Cannavo S. et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(2):331–338. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0372>.
 35. Broder M.S., Beenhouwer D., Strosberg J.R., Neary M.P., Cherepanov D. Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide-LAR: a systematic literature review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(6):1945–1955. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25684964>.
 36. Иловайская И.А. Выявление и преодоление резистентности к аналогам соматостатина в реальной клинической практике. *Проблемы эндокринологии.* 2017;(5):338–345. <https://doi.org/10.14341/probl2017635338-345>.
 - Ilovayskaya I.A. Identification and overcoming of resistance to somatostatin analogues in real clinical practice. *Problemy Endokrinologii.* 2017;(5):338–345. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl2017635338-345>.
 37. Голоунина О.О., Дзеранова Л.К., Пигорова Е.А., Белая Ж.Е. Резистентность к медикаментозному лечению акромегалии и пути ее преодоления. *Ожирение и метаболизм.* 2021;(2):150–162. <https://doi.org/10.14341/omet12710>.
 - Golounina O.O., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Belaya Z.E. Resistance to drug treatment of acromegaly and ways to overcome it. *Obesity and Metabolism.* 2021;(2):150–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12710>.
 38. Corica G., Ceraudo M., Campana C., Nista F., Cocchiara F., Boschetti M. et al. Octreotide-Resistant Acromegaly: Challenges and Solutions. *The Clin Risk Manag.* 2020;16:379–391. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S183360>.
 39. Nista F., Corica G., Castelletti L., Khorrami K., Campana C., Cocchiara F. et al. Clinical and Radiological Predictors of Biochemical Response to First-Line Treatment With Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly: A Real-Life Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:677919. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.677919>.
 40. 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. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0019>.
 41. Пронин В.С., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Потешкин Ю.Е., Мартынова Е.Ю., Чуброва Н.А. и др. Селективный скрининг пациентов с ассоциированными соматическими заболеваниями как метод раннего выявления акромегалии. *Проблемы эндокринологии.* 2021;(1):20–30. <https://doi.org/10.14341/probl12699>.
 - Pronin V.S., Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Poteshekin Yu.E., Martynova E.Yu., Chubrova N.A. et al. Selective screening of patients with associated somatic diseases as a method of early detection of acromegaly. *Problemy Endokrinologii.* 2021;(1):20–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12699>.
 42. Casanueva F.F., Barkan A.L., Buchfelder M., Klibanski A., Laws E.R., Loeffler J.S. et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary.* 2017;20(5):489–498. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0838-2>.

Информация об авторе:

Иловайская Ирэна Адольфовна, д.м.н., доцент, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний, 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, Head of the Department of Neuroendocrine Diseases, Professor of the Course of Private Endocrinology at the Department of Endocrinology of the Faculty of Advanced Medical Training, Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; irena.ilov@yandex.ru