



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 9

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: Сергей Палилов,
Мария Старицына, Янина 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 2023 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

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 ауди-
тории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвя-
щен 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, Онко-
логия, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публи-
кует 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 Федера-
ции 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 сай-
те 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	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2023
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2023
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2023
№6	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2023
№9	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2023
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.08.2023
№15	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2023
№16	«Кардиология» гл. ред. вып. Явлов Игорь Семенович	30.09.2023
№17	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минускин Олег Николаевич	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2023
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2023



Founder and publisher:
REMEDIIUM 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: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,
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 "Fontografika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on May 31, 2023.

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

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2023

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

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
No.4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
No.6	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
No.9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
No.11	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
No.12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
No.16	Cardiology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.09.2023
No.17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
No.18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
No.22	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2023

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 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., академик 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*)

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

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

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

Гнусев 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*)

Еровиченков А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

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., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolacek, 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*)

Мизерницкий 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*)

Русakov 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*)

Семилгазов 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*)

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

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



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, 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, Acad. 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 Mkhitar 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. Vladimirsky (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.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*)

A.A. Erovinchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

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

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

V.P. Mikhlin, 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 8

Сахарный диабет

- Демидова Т.Ю., Драницына М.А., Ниязов Р.Р., Васильев А.Н., Гавришина Е.В.
Подходы к замене препаратов инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру..... 11
- Бирюкова Е.В., Килейников Д.В.
Фиксированная комбинация метформина и ситаглиптина – оптимальный выбор в решении современных задач терапии сахарного диабета 2-го типа 23
- Булгакова С.В., Башинская С.А., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А., Косарева О.В., Тренева Е.В., Курмаев Д.П., Сиротко И.И.
Безопасный подход к терапии сахарного диабета 2-го типа у пациенток пожилого возраста..... 33
- Кокин А.С., Суплотова Л.А., Душина Т.С., Макарова О.Б.
Нейропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа..... 40
- Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Белова К.М.
Роль триглицеридно-глюкозного индекса в определении сердечно-сосудистого и метаболического прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа..... 47
- Салухов В.В., Зеленина Т.А., Исмаилов Д.Д., Земляной А.Б.
Кардиоваскулярная автономная нейропатия – фактор риска прогрессирования осложнений сахарного диабета..... 58
- Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Тренева Е.В., Шаронова Л.А., Косарева О.В., Курмаев Д.П.
Использование стволовых клеток и 3D-биопринтинга островков поджелудочной железы в лечении сахарного диабета 1-го типа: история проблемы и перспективы..... 67
- Овсянникова А.К., Дудина М.В., Галенок Р.Б., Антонова А.О., Рымар О.Д.
Характеристики вариабельности глюкозы при разных типах сахарного диабета у лиц молодого возраста..... 74
- Суплотова Л.А., Алиева О.О.
Контроль гликемии с использованием дистанционных технологий..... 81
- Светлова О.В., Гурьева И.В.
Инновационные технологии в управлении сахарным диабетом: предупреждение гипогликемии 89

Коморбидные состояния

- Паневин Т.С., Салухов В.В., Реут Д.М.
Рациональный выбор терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей подагре 96

Другие проблемы эндокринологии

- Марченкова Л.А.
Влияние терапии золедроновой кислотой на отдаленные результаты медицинской реабилитации пациентов с переломами позвонков на фоне остеопороза 104
- Засыпкин Г.Г., Голикова Т.И., Матвеев Г.А., Бабенко А.Ю.
Влияние различных вес-снижающих препаратов на характеристики пищевого поведения и гормональный баланс 114
- Урясьев О.М., Берстнева С.В., Готов С.И., Демина П.Л.
Механизмы влияния гипопункции щитовидной железы на формирование патологии сердечно-сосудистой системы 122
- Исаева Б.И., Алиева-Хархарова К.М.
Остеосаркопения как спутник старения 130
- Сорокина Ю.А., Петунина Н.А., Синюшкина С.Д., Горинова А.В., Пряхникова М.И., Суханов С.А., Рудаков А.С., Занозина О.В.
Связь сердечно-сосудистой патологии и микробиома кишечника: потенциальные мишени фармакотерапии..... 137

Диссертант

- Ансокова М.А., Марченкова Л.А.
Эффективность дыхательной гимнастики и технологий виртуальной реальности и механотерапии в программах реабилитации пациентов с постковидным синдромом..... 144

Content

News, discoveries and events 8

Diabetes

Demidova T.Yu., Dranitsyna M.A., Niyazov R.R., Vasiliev A.N., Gavrishina E.V. Approaches to switching between insulin product with different insulin active substance	11
Biryukova E.V., Kileynikov D.V. Metformin and sitagliptin fixed combination as the optimal choice in solving current problems in the type 2 diabetes mellitus treatment.	23
Bulgakova S.V., Bashinskaya S.A., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Kosareva O.V., Treneva E.V., Kurmayev D.P., Sirotko I.I. A safe approach to the treatment of type 2 diabetes in elderly patients	33
Kokin A.S., Suplotova L.A., Dushina T.S., Makarova O.B. Neuroprotective potential of incretinomimetics	40
Demidova T.Yu., Izmaylova M.Ya., Belova K.M. The role of triglyceride-glucose index in predicting cardiovascular and metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus	47
Salukhov V.V., Zelenina T.A., Ismailov D.D., Zemlianoi A.B. Cardiac autonomic neuropathy as risk factor of diabetic complications progression	58
Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A., Treneva E.V., Sharonova L.A., Kosareva O.V., Kurmaev D.P. The use of stem cells and 3D bioprinting of pancreatic islets in the treatment of type 1 diabetes mellitus: history and perspectives	67
Ovsyannikova A.K., Dudina M.V., Galenok R.B., Antonova A.O., Rymar O.D. Characteristics of glucose variability in different types of diabetes mellitus in young patients	74
Suplotova L.A., Alieva O.O. Glycemia control using remote technologies	81
Svetlova O.V., Gurieva I.V. Innovative technologies in the management of diabetes mellitus: prevention of hypoglycemia	89

Comorbid conditions

Panevin T.S., Salukhov V.V., Reut D.M. Rational choice of therapy in patients with diabetes mellitus type 2 with concomitant gout	96
---	----

Other problems of endocrinology

Marchenkova L.A. Influence of zoledronic acid therapy on long-term results of medical rehabilitation of patients with osteoporotic vertebral fractures	104
Zasyplin G.G., Golikova T.I., Matveev G.A., Babenko A.Yu. Effects of various weight-reducing drugs on eating behavior and hormonal balance	114
Uryasev O.M., Berstneva S.V., Glotov S.I., Demina P.L. Mechanisms of thyroid hypofunction influence on the formation of the cardiovascular system pathology	122
Isaeva B.I., Alieva-Kharkharova K.M. Osteosarcopenia as a satellite of aging	130
Sorokina Yu.A., Petunina N.A., Sinyushkina S.D., Gorinova A.V., Pryazhnikova M.I., Sukhanov S.A., Rudakov A.S., Zanozina O.V. Cardiovascular pathology and intestinal microbiome relationship: potential targets of pharmacotherapy	137

Dissertant

Ansokova M.A., Marchenkova L.A. The effectiveness of respiratory gymnastics and technologies of virtual reality and mechanotherapy in rehabilitation programs for patients with post-COVID syndrome	144
--	-----

Подходы к замене препаратов инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру

Т.Ю. Демидова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

М.А. Драницына^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2718-2751>, dranitsyna@csa.expert

Р.Р. Ниязов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0140-7470>, niyazov@csa.expert

А.Н. Васильев³, <https://orcid.org/0000-0001-7814-9241>, vasilev@csa.expert

Е.В. Гавришина³, <https://orcid.org/0000-0002-5339-0618>, gavrishina@csa.expert

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

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Центр научного консультирования; 123557, Россия, Москва, Пресненский вал, д. 14, оф. 38

Резюме

В условиях чрезвычайных ситуаций в здравоохранении может возникать необходимость перевода пациента с одного лекарственного препарата на другой для обеспечения непрерывности оказания медицинской помощи и поддержания пациента в стабильном состоянии. Подобный перевод с одного лекарства на другое может иногда вызывать затруднения особенно в случае лекарственных препаратов, требующих индивидуального подбора дозы, таких как инсулины. В России отсутствуют четкие рекомендации по переходу с одного препарата инсулина на другой в подобных ситуациях. В связи с этим был проанализирован зарубежный опыт замены одного препарата инсулина на другой в условиях, когда поставки основного инсулина пациента прекращались по тем или иным причинам. По результатам литературного обзора установлено, что за рубежом достаточно распространены практики замены препарата инсулина на основе одного действующего вещества препаратом инсулина с другим действующим веществом или препарата инсулина с определенным соотношением действующих веществ на препарат инсулина с теми же действующими веществами, но в другом соотношении. Полученный зарубежными исследователями опыт был систематизирован, и на основании его этой работы предложены алгоритмы, помогающие принимать соответствующие решения по замене или переключению. Часть предложенных алгоритмов подверглась дальнейшей формализации, на основании которой были выработаны рекомендации известными зарубежными ведомствами, занимающимися регулированием обращения лекарственных препаратов, а также Всемирной организацией здравоохранения. Результаты проведенного анализа могут помочь выработать отечественные подходы к замене инсулинов при чрезвычайных ситуациях в здравоохранении.

Ключевые слова: инсулин, сахарный диабет, переключение, взаимозаменяемость, замена

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Драницына М.А., Ниязов Р.Р., Васильев А.Н., Гавришина Е.В. Подходы к замене препаратов инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру. *Медицинский совет*. 2023;17(9):11–20. <https://doi.org/10.21518/ms2023-001>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to switching between insulin product with different insulin active substance

Tatiana Yu. Demidova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Margarita A. Dranitsyna^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2718-2751>, dranitsyna@csa.expert

Ravil R. Niyazov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0140-7470>, niyazov@csa.expert

Andrey N. Vasiliev³, <https://orcid.org/0000-0001-7814-9241>, vasilev@csa.expert

Elena V. Gavrishina³, <https://orcid.org/0000-0002-5339-0618>, gavrishina@csa.expert

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

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Centre for Scientific Advice; 14, Office 38, Presnenskiy Val, Moscow, 123557, Russia

Abstract

In health care emergencies, it may be necessary to switch a patient from one medicine to another to ensure continuity of care and to keep the patient stable. Such a switch can sometimes be difficult to achieve, especially in the case of medical products requiring individualized dose selection, such as insulin preparations. In Russia, there are no clear recommendations for switching from one insulin preparation to another in such situations. For this reason, foreign experience of switching from one insulin product to another was analyzed in conditions when the supply of the patient's main insulin product was interrupted for various reasons. Based on the results of the literature review, it was found that the practice of replacing an insulin preparation based on

one active ingredient with an insulin preparation with another active ingredient or an insulin preparation with a certain ratio of active ingredients with an insulin preparation with the same active ingredients but in a different ratio is quite common abroad. The experience obtained by foreign researchers has been systematized, and based on this work, algorithms have been proposed to help make appropriate replacement or switching decisions. Some of the proposed algorithms were further formalized, and recommendations were developed by well-known foreign agencies involved in the regulation of drug circulation, as well as by the World Health Organization. The results of this analysis may help to develop domestic approaches to insulin product replacement in health care emergencies.

Keywords: insulin, diabetes mellitus, switching, interchangeability, replacement

For citation: Demidova T.Yu., Dranitsyna M.A., Niyazov R.R., Vasiliev A.N., Gavrishina E.V. Approaches to switching between insulin product with different insulin active substance. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):11–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-001>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет является седьмой ведущей причиной смерти и основной причиной дорогостоящих и инвалидизирующих осложнений, таких как сердечные приступы, инсульт, почечная недостаточность, слепота и ампутации нижних конечностей¹. В среднем сахарный диабет сокращает продолжительность жизни людей в возрасте 40–60 лет на 4–10 лет, а также сам повышает риск смерти [1]. Препараты инсулина являются основным средством лечения сахарного диабета 1-го типа (СД1) и сахарного диабета 2-го типа (СД2), не компенсируемого с помощью пероральных гипогликемических средств. В настоящее время одобрено большое число препаратов инсулина, имеющих разное молекулярное строение, но при этом являющихся агонистами инсулиновых рецепторов человека. Кроме того, одобрены различные смеси инсулинов, обладающих различающимися фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками. В связи с этим нередко возникает проблема переключения с одного препарата инсулина на другой, в отношении которого заведомо известно, что он имеет другое действующее вещество или другое соотношение тех же действующих веществ. Эта проблема особенно обостряется в случае чрезвычайных ситуаций в здравоохранении, таких как пандемия COVID-19 или дефицит лекарств в связи с их удорожанием или проблемами на этапе производства. Работы, посвященные вопросам переключения между препаратами инсулина с подтвержденной клинической взаимозаменяемостью (т. е. доказанной эквивалентностью с точки зрения фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности), а также между препаратами инсулина с одним и тем же действующим веществом, но разными характеристиками высвобождения / фармакокинетики, выполненные отечественными исследователями, доказывают безопасность такого переключения при соблюдении определенных условий [2]. В то же время проблема переключения между препаратами инсулина,

содержащих разные действующие вещества, остается открытой и заслуживает внимания. В частности, за рубежом существуют подходы по переключению между препаратами инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру или разное соотношение одних и тех же инсулинов в случае смесей, в условиях чрезвычайных ситуаций в здравоохранении.

Цель – найти конкретные примеры схем переключения между препаратами инсулина за рубежом, чтобы, взяв их за основу, сформулировать предложения для принятия решений в России по замене препаратов инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру или разное соотношение одних и тех же инсулинов в случае смесей, если на рынке отмечается дефицит препаратов инсулина определенного вида или если конкретный пациент внезапно теряет доступ к препарату инсулина, на котором он стабилизирован.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подготовки данной статьи был произведен поиск в сети Интернет по ключевым словам «insulin», «substitution», «switch», «emergency». Поскольку при подготовке статьи приоритет отдавался публикациям регуляторных органов в сфере лекарственных средств, в рамках поиска дополнительно были использованы аббревиатуры ключевых регуляторов: «FDA», «WHO», «EMA». Помимо материалов, опубликованных регуляторными органами, в статью были включены обнаруженные рекомендации профессиональных сообществ и исследовательских групп. Результатом поиска являлись краткие сведения о возможностях и условиях замены препаратов инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру или разное соотношение одних и тех же инсулинов в случае смесей, которые и приведены далее.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проведенного научного поиска были обнаружены сведения и рекомендации в отношении возможных замен различных типов инсулинов, в том числе сформулированные рекомендации зарубежных регуляторных органов в области лекарственных препаратов. Найденные

¹ World Health Organisation. (2019, November 13). WHO launches first-ever insulin prequalification programme to expand access to life-saving treatment for diabetes. Retrieved from Official Website of the World Health Organisation. Available at: <https://www.who.int/news/item/13-11-2019-who-launches-first-ever-insulin-prequalification-programme-to-expand-access-to-life-saving-treatment-for-diabetes>.

сведения / рекомендации относятся преимущественно к переключению между инсулинами в случае экстренных ситуаций, когда у пациента нет возможности обратиться к специалисту или когда нет возможности провести необходимое медицинское обследование. Указанные сведения / рекомендации предназначены для фармацевтов (аптечных работников) и для проведения замен медицинскими работниками из экономических соображений (в частности, экономический аспект обсуждается в документе ВОЗ).

Подходы к переключению между препаратами инсулинов представлены в виде резюме найденных сведений / рекомендаций из разных юрисдикций, от различных организаций, представляющих интересы пациентов с сахарным диабетом, или исследовательских групп.

Администрация по продуктам питания и лекарствам США (FDA)

На сайте FDA опубликована информация о замене инсулинов в случае экстренных ситуаций². Согласно представленным рекомендациям, основные положения представлены далее.

Смена инсулина всегда должна осуществляться после консультации с врачом и требует тщательного медицинского наблюдения и, если возможно, тщательного контроля уровня глюкозы в крови, при этом если медицинское наблюдение невозможно в условиях неотложной помощи, можно рассмотреть рекомендации по смене инсулинов, изложенные в документе:

■ Инсулины *короткого действия* (short-acting, обычный инсулин) и инсулины *ультракороткого действия* (rapid-acting, инсулины быстрого действия):

- один лекарственный препарат короткодействующего инсулина (например, Humulin R, Novolin R) может быть заменен другим лекарственным препаратом короткодействующего инсулина и инсулином ультракороткого действия (например, Humalog, NovoLog, Apidra) и наоборот в пересчете 1 единица на 1 единицу в неотложных ситуациях. Короткодействующие инсулины следует вводить примерно за 30 мин до начала каждого приема пищи, действие быстродействующих инсулинов начинается быстрее, поэтому их следует вводить не ранее чем за 15 мин до начала каждого приема пищи, чтобы избежать опасной для пациента гипогликемии.

■ Инсулины *средней продолжительности и длительного действия*:

- один лекарственный препарат инсулина средней продолжительности действия (например, Humulin N, Novolin N) может быть заменен другим препаратом инсулина средней продолжительности действия в пересчете 1 единица на 1 единицу в экстренных ситуациях. Аналогично инсулины средней продолжительности действия также могут быть заменены ин-

сулинами длительного действия (например, Lantus, Levemir) в пересчете на суммарное число единиц в сутки (в экстренных случаях возможна замена в обратном направлении). При переходе с инсулина длительного действия, вводимого 1 раз в сут. (например, Lantus, Levemir), на инсулин средней продолжительности действия дозу инсулина длительного действия следует сократить в половину и вводить в виде 2 инъекций инсулина средней продолжительности действия: 1 инъекция утром с завтраком и 1 инъекция вечером с ужином во избежание опасной для пациента гипогликемии. При переходе с инсулина средней продолжительности действия на инсулин длительного действия, вводимого 1 раз в сут., необходимо суммировать общее число единиц инсулина средней продолжительности действия, вводимого за 1 сут., и вводить это число единиц в виде разовой дозы инсулина длительного действия 1 раз в сут. В переходный период могут потребоваться тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови и коррекция дозы инсулина.

■ *Готовые смеси* инсулинов (смесь инсулинов *средней продолжительности* действия и инсулинов *короткого / ультракороткого* действия):

- **переключение между видами инсулина должно производиться после консультации с врачом и требует врачебного наблюдения и, по возможности, тщательного контроля уровня глюкозы в крови;**
- пациенты, использующие готовые смеси инсулинов (например, Humulin 70/30, Humalog Mix 75/25, Novolin 70/30, NovoLog Mix 70/30), могут в экстренных случаях заменить один лекарственный препарат другим в пересчете 1 единица на 1 единицу, при этом инсулиновые смеси, содержащие ультракороткодействующий аналог инсулина (например, Humalog Mix, NovoLog Mix), следует вводить ближе (в течение 15 мин) к началу приема пищи по сравнению со смесями, содержащими обычный инсулин (например, Humulin 70/30);
- если готовая смесь недоступна, необходимо следовать двухэтапному процессу: во-первых, заменить компонент смеси средней продолжительности действия (например, для большинства перечисленных выше примеров это будет приблизительно 70% от общего количества единиц для каждой дозы) инсулином средней продолжительности или длительного действия в пересчете 1 единица на 1 единицу, т. е. для инсулина средней продолжительности действия вводить 70% от общего количества единиц лекарственного препарата на каждую дозу, а для инсулина длительного действия следует вводить 70% от общего количества единиц лекарственного препарата 1 раз в сут. Во-вторых, если также доступны инсулины короткого или ультракороткого действия, их можно использовать перед основным приемом пищи в дозах, эквивалентных примерно 30% от общей дозы готовой смеси инсулинов, и в сочетании с инсулином средней продолжительности или длительного действия, обычно вводимым перед едой;

² U.S. Food and Drug Administration. (2017, September 19). Official Website of the U.S. Food and Drug Administration. Retrieved from Information Regarding Insulin Storage and Switching Between Products in an Emergency. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/emergency-preparedness-drugs/information-regarding-insulin-storage-and-switching-between-products-emergency>.

- инсулины более длинного и более короткого действия следует вводить отдельно, если нет иных указаний врача.

■ Инсулиновые помпы:

- **переключение между видами инсулина должно производиться после консультации с врачом и требует врачебного наблюдения и, по возможности, тщательного контроля уровня глюкозы в крови;**
- пациенты, которым вводят инсулин с помощью помпового устройства, могут в экстренных случаях заменить один инсулин ультракороткого действия (например, Humalog, NovoLog, Apidra) на другой в пересчете 1 единица на 1 единицу. Необходимо ознакомиться с инструкциями по использованию помпы, чтобы убедиться, что доступные инсулины совместимы с их устройствами;
- использующие инсулиновые помпы пациенты, которые должны перейти на инъекционный инсулин, могут в экстренных случаях заменить общую «базальную» дозу, вводимую в течение 24 ч, на инсулин средней продолжительности или длительного действия (например, при использовании помпы с базальной скоростью 1 единица в час общая 24-часовая «базальная» доза составляет 24 единицы, при этом для инсулина средней продолжительности действия 24 единицы обычно следует вводить в виде 2 инъекций по 12 единиц, а для инсулина длительного действия 24 единицы обычно следует вводить в виде 1 инъекции в день);
- если также доступен инсулин короткого или ультракороткого действия, следует вводить эти инсулины при каждом приеме пищи и заменить «болюсную» дозу во время еды инъекционной дозой в пересчете 1 единица на 1 единицу (например, «болюсная» доза 5 единиц, поступающая из помпы для покрытия завтрака, должна быть заменена на 5 единиц инсулина короткого или ультракороткого действия для покрытия завтрака).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

В 2020 г. ВОЗ подготовила и опубликовала систематический обзор публикаций, посвященных заменам инсулинов, касающийся инсулинов человека, аналогов инсулина и их биоаналогов у пациентов с диабетом: Efficacy and safety of switching among human insulins, insulin analogues, and their biosimilars in patients with diabetes: a systematic review [3]. По результатам данного обзора была обнаружена следующая информация, релевантная в отношении замены одних инсулинов (т. е. инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру или смеси инсулинов с одинаковой же молекулярной структурой, но имеющих разное соотношение отдельных инсулинов) на другие:

■ В рамках работы обнаружены крайне ограниченные данные о переключении между разными аналогами: только одно небольшое японское рандомизированное клиническое исследование (РКИ), в котором показано, что переход с инсулина гларгин на инсулин деглудек снижал уровень глюкозы в крови как при СД1, так и при СД2 и снижал риск гипогликемии [4], однако эти резуль-

таты следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки и потенциальной низкой обобщаемости данных азиатской популяции с диабетом на популяции других этносов.

■ В одном РКИ [5] и двух когортных исследованиях [6, 7] оценивали переход с аналогов инсулина гларгин на человеческий инсулин НПХ. В этих исследованиях было показано, что возврат к человеческому инсулину может привести к небольшому увеличению риска гипогликемии и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Например, в исследовании L. Berard обнаружено, что переход с инсулина гларгин на НПХ удваивал частоту тяжелых гипогликемий и приводил к снижению метаболического контроля. Хотя эти результаты ограничены небольшим размером выборки, они в целом согласуются с совокупностью доказательств, предполагающих, что фармакокинетический профиль инсулина гларгин приводит к снижению частоты ночных гипогликемий по сравнению с НПХ. В исследовании J. Luo наблюдалось увеличение уровня HbA1c в популяции на 0,14%, что соответствует внутрисубъектной вариабельности уровня HbA1c, также в данном крупном когортном исследовании не показано каких-либо изменений в частоте серьезных гипо- или гипергликемий. Следует отметить, что эти исследования были проведены до появления биоаналогов инсулина на рынке США.

■ Было обнаружено только два небольших исследования, в которых оценивали переход с человеческого инсулина на аналоги (инсулин гларгин или инсулин лизпро). Оба исследования имели некоторые важные ограничения, которые не позволяют делать какие-либо основательные выводы об эффективности и безопасности этого перехода. Возможное объяснение этого небольшого количества исследований может заключаться в том, что этот переход является обычным в клинической практике и не представляет приоритета исследований. В частности, в руководстве NICE по ведению СД2 сообщается о рекомендации по переходу с НПХ на инсулин детемир или инсулин гларгин при возникновении гипогликемии (зависящей или не зависящей от HbA1c) и при возникновении трудностей с инъекциями НПХ (NICE 2019). Эта рекомендация распространяется на любой биоаналог инсулина гларгин, имеющий соответствующее разрешение на продажу, позволяющее использовать биоаналог(и) по тем же показаниям.

■ Данные о педиатрической популяции крайне скудные. Кроме того, отмечаются методологические проблемы, небольшой размер выборки и отсутствие обобщаемости (большинство исследований проведено на азиатских пациентах) затрудняют оценку эффективности и безопасности переключения.

В то же время можно сделать вывод, что каких-либо серьезных проблем (анафилаксия, случаи тяжелой гипогликемии или неконтролируемой гипергликемии) не отмечалось. Таким образом, при надлежащем контроле за состоянием непосредственно после смены инсулина поддержание приемлемой гликемии и общего состояния возможно, особенно при дефиците препарата, который пациент применяет в настоящее время.

Европейское агентство по лекарствам (ЕМА)

Мы не обнаружили обобщенных рекомендаций Европейского агентства по лекарствам в отношении замены разных видов инсулинов, однако разрозненные сведения о возможности перехода с одного типа инсулинов на другой можно найти в публичных решениях и экспертных отчетах для отдельных препаратов.

В частности, для лекарственного препарата Toujeo в резюме пострегистрационного положительного решения CHMP указано, что инсулин гларгин 100 ЕД/мл и Toujeo не являются биоэквивалентными и напрямую взаимозаменяемыми³. Таким образом, при переходе с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на Toujeo замену можно делать в пересчете 1 единица на 1 единицу, однако может потребоваться более высокая доза Toujeo (примерно 10–18%) для достижения целевых диапазонов для уровня глюкозы в плазме. При переходе с Toujeo на инсулин гларгин 100 ЕД/мл дозу следует уменьшить (примерно на 20%), чтобы снизить риск гипогликемии. Таким образом, какого-либо запрета на переход с одного инсулина на другой нет.

Организации, представляющие интересы пациентов с сахарным диабетом

Diabetes Disaster Response Coalition (DDRC) – Коалиция реагирования на чрезвычайные ситуации в области лекарственного обеспечения диабета

Рекомендации DDRC предназначены для использования только в ситуациях реагирования на стихийные бедствия, когда пациенты не следуют своему обычному графику, могут иметь ограниченные возможности наблюдения или не имеют доступа к назначенным инсулинам⁴. В этих ситуациях люди с СД1 имеют приоритет для получения инсулина. Даже несколько часов прерванной инсулинотерапии могут приводить к опасному для жизни диабетическому кетоацидозу (ДКА). Указано, что эти **рекомендации не заменяют клиническую оценку и предназначены для помощи в краткосрочной терапии диабета до тех пор, пока пациент не сможет возобновить предписанный режим оказания медицинской помощи.**

Общей рекомендацией является рекомендация снизить дозу инсулина на 20% при переходе на другой инсулин в рамках реагирования на стихийные бедствия, чтобы избежать гипогликемии. Это может приводить к кратковременной легкой гипергликемии до тех пор, пока пациент не вернется к обычному режиму введения инсулина. Консультация с опытным медицинским специалистом рекомендуется пациентам с особыми потребностями при применении инсулина, например при беременности, находящихся на диализе, использующих инсулиновую помпу или концентрированные инсулины (например, U200, U300, и U500).

³ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2015, February 26). Summary of opinion (post authorisation) for Toujeo, insulin glargine 300 units/mL. Retrieved from Official Website of European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-toujeo_en.pdf.

⁴ Diabetes Disaster Response Coalition. (2022, March). Insulin products switching guide: switching between insulin products in disaster response settings. Retrieved from The Website of the Diabetes Disaster Response Coalition. Available at: <https://diabetes.org/sites/default/files/2022-03/DDRC-Switching-Between-Insulin-Products-in-Disaster-Response-Situations-2022-Eastern-Europe-3-9-2022.pdf>.

Рекомендации данного документа включают:

■ Инсулины *короткого действия* (short-acting, обычный инсулин) и инсулины *ультракороткого действия* (ultra-rapid и rapid-acting, инсулины быстрого действия):

- инсулины ультракороткого действия следует вводить не ранее чем за 15 мин до начала приема пищи, инсулин короткого действия можно вводить за 30 мин до начала приема пищи;
- инсулины короткого и ультракороткого действия можно взаимно заменять с 20%-м снижением дозы.

■ Инсулины *средней продолжительности и длительного действия*:

- человеческий инсулин средней продолжительности действия и аналоги инсулина длительного действия обычно вводят 1 или 2 раза в сут. для обеспечения базальной потребности в инсулине (для предотвращения гипергликемии между приемами пищи и в ночное время);
- инсулины средней продолжительности действия могут быть заменены другими инсулинами средней продолжительности действия или аналогами инсулина длительного действия с уменьшением дозы на 20%:
 - НПХ 1 раз в сут. на аналог инсулина длительного действия (например, 20 единиц НПХ на 16 единиц Levemir),
 - НПХ 2 раза в сут. на аналог инсулина длительного действия: 80% суммарной суточной дозы НПХ в виде однократной инъекции (например, НПХ 34 единицы утром и 16 единиц вечером можно заменить на 40 единиц Lantus однократно);
- аналоги инсулина длительного действия можно заменять НПХ с 20%-м снижением дозы и разделением суммарной дозы на основе прогнозируемой частоты приема пищи:
 - при приеме пищи 2 раза в сут. следует разделить новую дозу на 2 равные части: ½ НПХ с первым приемом пищи и ½ НПХ со вторым приемом пищи,
 - аналоги инсулина длительного действия (за исключением Tresiba) могут быть заменены другим аналогом инсулина длительного действия с уменьшением дозы на 20%,
 - Tresiba (≤80 единиц) можно заменить другим аналогом инсулина длительного действия с уменьшением дозы на 20%,
 - Tresiba (>80 единиц) можно заменить другим аналогом инсулина длительного действия с уменьшением дозы на 20%, но другой инсулин длительного действия необходимо разделить на 2 равные дозы и вводить с интервалом в 12 ч (например, 100 единиц в сут. Tresiba можно заменить на Basaglar 40 единиц, вводимые каждые 12 ч).

■ *Готовые смеси* инсулинов (смесь инсулинов *средней продолжительности* или *длительного действия* и инсулинов *ультракороткого / короткого действия*):

- готовые смеси инсулинов короткого и ультракороткого действия можно заменить другой готовой смесью инсулинов с 20%-м снижением дозы;

- готовые смеси, содержащие инсулин короткого или ультракороткого действия:

- смеси инсулинов, содержащие инсулин ультракороткого действия, следует вводить не ранее чем за 15 мин до начала приема пищи,
- смеси инсулинов, содержащие инсулин короткого действия, можно вводить за 30 мин до начала приема пищи,
- готовую инсулиновую смесь можно заменить НПХ с 20%-м снижением дозы;

- готовые смеси, содержащие инсулин ультракороткого и длительного действия:

- если смесь содержит инсулин длительного действия и инсулин ультракороткого действия, ее можно заменить другой смесью с 20%-м снижением дозы, при этом необходимо разделить ее на 2 равные дозы, вводимые с интервалом примерно 12 ч.

■ Комбинация инсулина длительного действия с агонистом GLP-1:

- если лекарство содержит инсулин длительного действия и агонист GLP-1, его можно заменить:
 - на инсулин НПХ с уменьшением дозы на 10–20% и разделением дозы на 2 равные части, вводимые с интервалом примерно 12 ч,
 - или формуляцию можно заменить на готовую смесь инсулинов с уменьшением дозы на 10–20% и разделением дозы на 2 равные части, вводимые с интервалом примерно 12 ч.

■ Концентрированный инсулин (Humulin® R U500):

- настоятельно рекомендуется проконсультироваться со специалистом, имеющим опыт работы с инсулином U500, при переходе на другой инсулин.

■ Инсулиновые помпы:

- пациенты с инсулиновой помпой могут заменять только Humalog, Novolog/Novorapid, Fiasp, Apidra, Admelog или обычный инсулин (инсулин короткого действия) в помпе:

- замены не могут включать инсулин средней продолжительности действия или аналог инсулина длительного действия или концентрированный инсулин (т. е. U200, U300 или U500),
- пациенты с СД1 имеют приоритет для получения инсулина. Если у пациента нет запасного плана, необходимо проконсультироваться с врачом, имеющим опыт работы с инсулиновой помпой,
- если инсулиновая помпа не может быть использована, в первую очередь необходим базальный инсулин, а инсулин ультракороткого или короткого действия в зависимости от обстоятельств:

- вводите 0,3 ед/кг аналога инсулина длительного действия 1 раз в сут. или инсулина средней продолжительности действия 2 раза в сут.;
- если доступен инсулин ультракороткого или короткого действия, вводите 0,3 ед/кг, разделенных на 6, с каждым приемом пищи.

Подчеркивается, что данные рекомендации не заменяют клиническое суждение.

TRC Healthcare

В документе TRC pharmacist's letter представлены подробные клинические сценарии замены различных типов инсулинов⁵. Данный документ предназначен для фармацевтов (аптечных работников), а не для пациентов.

В документе подчеркивается, что **смена инсулина всегда должна производиться с одобрения врача и тщательным наблюдением**. Кроме того, следует рекомендовать пациентам внимательно следить за уровнем глюкозы в крови после переключения инсулинов. При переключении между марками человеческого инсулина (например, с Humulin R на Novolin R, Humulin N на Novolin N, или Humulin N/R или Novolin N/R на «торговый бренд» N/R) необходимо сохранять суточные единицы одинаковыми. Однако, поскольку эти бренды не имеют рейтинга АВ (соответствуют необходимым критериям взаимозаменяемости (Orange Book) [в настоящее время инсулины рассматриваются в США в качестве биопрепаратов, поэтому статус (не)взаимозаменяемости приводится теперь в Purple Book, содержащей справочную информацию о биоаналогичности и взаимозаменяемости биопрепаратов в США]), фармацевтам (аптечным работникам) может потребоваться связаться с назначающим врачом перед переходом на другой препарат.

Далее мы приведем только перечень сценариев замены инсулинов (механизмы замены для этих сценариев см. в документе):

■ НПХ на инсулин длительного действия:

- НПХ на инсулин детемир (Levemir),
- НПХ на инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee),
- НПХ на инсулин гларгин U-300 (Toujeo).

■ Инсулин длительного действия на НПХ:

- инсулин детемир (Levemir) на НПХ,
- инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee) на НПХ,
- инсулин гларгин U-300 (Toujeo) на НПХ.

■ Инсулин длительного действия на другой инсулин длительного действия:

- замены инсулинов гларгин: U-100 (Lantus) ßà U-100 (Basaglar, Semglee),
- инсулин детемир (Levemir) на инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee),
- инсулин детемир (Levemir) на инсулин гларгин U-300 (Toujeo),
- инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee) на инсулин гларгин U-300 (Toujeo),
- инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee) на инсулин детемир (Levemir),
- инсулин гларгин U-300 (Toujeo) на инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee) или инсулин детемир (Levemir).

■ НПХ или инсулин длительного действия на инсулин сверхдлительного действия:

⁵ Therapeutic Research Center – Pharmacist's letter. (2020, July). How to Switch Insulin Products. Retrieved from The Website of the Therapeutic Research Center – Pharmacist's letter. Available at: <https://pharmacist.therapeuticresearch.com/en/Content/Segments/PRL/2016/Dec/How-to-Switch-Insulin-Products-10473>.

- НПХ, инсулин детемир (Levemir), инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee) или инсулин гларгин U-300 (Toujeo) на инсулин деглудек (Tresiba).
- Инсулин сверхдлительного действия на НПХ или инсулин длительного действия:
 - инсулин деглудек (Tresiba) на НПХ, инсулин детемир (Levemir), инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee) или инсулин гларгин U-300 (Toujeo).
- Инсулин короткого действия (обычный инсулин) на инсулин ультракороткого действия:
 - обычный человеческий инсулин (Humulin R, Novolin R) на аналог инсулина ультракороткого действия (инсулин аспарт [NovoLog, Fiasp], инсулин глулизин [Apidra], инсулин лизпро [Humalog, Admelog, Lyumjev]).
- Инсулин короткого действия (обычный инсулин) на ингаляционный инсулин:
 - обычный человеческий инсулин (Humulin R, Novolin R) на ингаляционный порошок инсулина для введения во время еды (Afrezza).
- Инсулин ультракороткого действия на инсулин короткого действия (обычный инсулин):
 - инсулин аспарт (NovoLog, Fiasp), инсулин глулизин (Apidra) или инсулин лизпро (Humalog, Admelog, Lyumjev) на обычный человеческий инсулин (Humulin R, Novolin R).
- Инсулин ультракороткого действия на другой инсулин ультракороткого действия:
 - инсулин аспарт (NovoLog, Fiasp), инсулин глулизин (Apidra) или инсулин лизпро (Humalog, Admelog, Lyumjev) на инсулин аспарт (NovoLog, Fiasp), инсулин глулизин (Apidra) или инсулин лизпро (Humalog, Admelog, Lyumjev).
- Инсулин ультракороткого действия на ингаляционный инсулин:
 - инсулин аспарт (NovoLog, Fiasp), инсулин глулизин (Apidra) или инсулин лизпро (Humalog, Admelog, Lyumjev) на ингаляционный порошок инсулина для введения во время еды (Afrezza).
- Ингаляционный инсулин на инсулин ультракороткого действия или короткого действия (обычный инсулин):
 - ингаляционный порошок инсулина (Afrezza) на инсулин аспарт (NovoLog, Fiasp), инсулин глулизин (Apidra), инсулин лизпро (Humalog, Admelog, Lyumjev), обычный человеческий инсулин (Humulin R, Novolin R).
- Инсулин короткого действия (обычный инсулин) на инсулин длительного или сверхдлительного действия:
 - обычный человеческий инсулин (Humulin R, Novolin R) на инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee), инсулин гларгин U-300 (Toujeo), инсулин деглудек (Tresiba) или НПХ.
- НПХ, инсулин длительного или сверхдлительного действия на готовые смеси инсулинов:
 - НПХ, инсулин детемир (Levemir), инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee), инсулин гларгин U-300 (Toujeo) или инсулин деглудек (Tresiba) на готовую смесь инсулинов, содержащую НПХ / обычный инсулин (Humulin 70/30, Novolin 70/30), готовую смесь инсулинов, содержащую протамин / ультракороткого действия (инсулин лизпро протамин / инсулин лизпро [Humalog Mix 75/25], инсулин аспарт протамин / инсулин аспарт [NovoLog Mix 70/30]) на НПХ.
- Готовая смесь инсулинов на НПХ:
 - готовая смесь инсулинов, содержащая НПХ / обычный инсулин (Humulin 70/30, Novolin 70/30), готовая смесь инсулинов, содержащая протамин / ультракороткого действия (инсулин лизпро протамин / инсулин лизпро [Humalog Mix 75/25], инсулин аспарт протамин / инсулин аспарт [NovoLog Mix 70/30]) на НПХ.
- Готовая смесь инсулинов на инсулин длительного действия:
 - готовая смесь инсулинов, содержащая НПХ / обычный инсулин (Humulin 70/30, Novolin 70/30), готовая смесь инсулинов, содержащая протамин / ультракороткого действия (инсулин лизпро протамин / инсулин лизпро [Humalog Mix 75/25], инсулин аспарт протамин / инсулин аспарт [NovoLog Mix 70/30]) на инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee), инсулин детемир (Levemir),
 - готовая смесь инсулинов, содержащая НПХ / обычный инсулин (Humulin 70/30, Novolin 70/30), готовая смесь инсулинов, содержащая протамин / ультракороткого действия (инсулин лизпро протамин / инсулин лизпро [Humalog Mix 75/25], инсулин аспарт протамин / инсулин аспарт [NovoLog Mix 70/30]) на инсулин гларгин U-300 (Toujeo).
- Готовая смесь инсулинов на инсулин сверхдлительного действия:
 - готовая смесь инсулинов, содержащая НПХ / обычный инсулин (Humulin 70/30, Novolin 70/30), готовая смесь инсулинов, содержащая протамин / ультракороткого действия (инсулин лизпро протамин / инсулин лизпро [Humalog Mix 75/25], инсулин аспарт протамин / инсулин аспарт [NovoLog Mix 70/30]) на инсулин деглудек (Tresiba).
- Готовая смесь инсулинов на другую готовую смесь инсулинов:
 - готовая смесь инсулинов, содержащая НПХ / обычный инсулин (Humulin 70/30, Novolin 70/30) на готовую смесь инсулинов, содержащую протамин / ультракороткого действия (инсулин лизпро протамин / инсулин лизпро [Humalog Mix 75/25], инсулин аспарт протамин / инсулин аспарт [NovoLog Mix 70/30]),
 - готовая смесь инсулинов, содержащая протамин / ультракороткого действия (инсулин лизпро протамин / инсулин лизпро [Humalog Mix 75/25], инсулин аспарт протамин / инсулин аспарт [NovoLog Mix 70/30]) на готовую смесь инсулинов, содержащую НПХ / обычный инсулин (Humulin 70/30, Novolin 70/30).
- Готовая смесь инсулинов на ингаляционный инсулин:
 - готовая смесь инсулинов, содержащая НПХ / обычный инсулин (Humulin 70/30, Novolin 70/30), готовая смесь инсулинов, содержащая протамин / ультракороткого действия (инсулин лизпро протамин / инсулин лизпро [Humalog Mix 75/25], инсулин аспарт протамин / инсулин аспарт [NovoLog Mix 70/30]) на ингаляционный порошок инсулина для введения во время еды (Afrezza).

- Инсулин U-100 на инсулин U-500:
 - все виды других инсулинов U-100 на Humulin R U-500.
- Инсулин длительного или сверхдлительного действия на комбинацию инсулина длительного действия + агонист GLP-1:
 - инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee), инсулин детемир (Levemir), инсулин гларгин U-300 (Toujeo) или инсулин деглудек (Tresiba) на инсулин гларгин U-100 + ликсисенатид (Soliqua 100/33).
- Инсулин длительного или сверхдлительного действия на комбинацию инсулина сверхдлительного действия + агонист GLP-1:
 - инсулин гларгин U-100 (Lantus, Basaglar, Semglee), инсулин детемир (Levemir), инсулин гларгин U-300 (Toujeo) или инсулин деглудек (Tresiba) на инсулин деглудек + лираглутид (Xultophy).

Исследовательские группы

Далее представлены выдержки из некоторых публикаций по теме. В целом данный аспект обсуждается в связи с разными обстоятельствами, включая пандемию COVID и доступность терапии, а также необходимость упрощения терапии сахарного диабета, чтобы и медицинские работники (врачи, аптечные работники), и пациенты допускали меньше ошибок, а также чтобы снизить нагрузку на медицинских работников и уменьшить бремя болезни для пациентов.

Группа R. Mehta

В обзоре исследовали практические аспекты начала, подбора дозы и замены базальных инсулинов [8]. В данной статье представлены клинические рекомендации авторов статьи в отношении непосредственного механизма перехода с других инсулинов длительного или сверхдлительного действия, а также НПХ (подробно см. табл. 2 в статье).

Существуют различные причины для смены базальных инсулинов, включая медицинские (например, нежелательные явления или эпизоды гипогликемии при текущей терапии), так и практические (например, ограничение доступности препарата или страхового покрытия, или упрощение использования новых систем доставки [ручки вместо шприцев]). Было показано, что у пациентов с риском развития гипогликемии улучшилось время пребывания в терапевтическом диапазоне при применении инсулина деглудек 100 ЕД/мл по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл. Кроме того, пациенты, у которых дозы инсулина, рассчитанные по массе тела, достаточно велики, что объем инъекции сам по себе вызывал существенный дискомфорт (например, >80 ЕД/сут), могут захотеть перейти на базальный инсулин с лучшим отношением единица / объем (например, гларгин 300 ЕД/мл, деглудек 200 ЕД/мл).

Чтобы свести к минимуму риск возникновения гипергликемии / гипогликемии, следует часто контролировать уровень глюкозы в крови в первые недели новой терапии и титровать дозу инсулина и других гипогликемических вмешательств в соответствии со стандартом лечения.

При переключении важно информировать пациента о том, что в начале терапии может произойти дестабилизация его ГПН, и, следовательно, частота мониторинга должна быть увеличена на время. Коммуникация с лечащими специалистами должна быть усилена, а виды деятельности с повышенным риском (вождение автомобиля, спорт и некоторые виды деятельности) могут потребовать особых мер предосторожности в течение периода после перехода.

В качестве рекомендаций в статье указано, что при переключении между различными препаратами инсулина гларгин 100 ЕД/мл или между инсулином гларгин 100 ЕД/мл и инсулином деглудек 100 или 200 ЕД/мл начальная доза должна быть такой же, как доза препарата, прием которого прекращается. Для пациентов, переходящих с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин гларгин 300 ЕД/мл, следует начать с той же дозы, но ожидать, что для поддержания того же уровня гликемического контроля потребуется более высокая суточная доза; при переходе с инсулина гларгин 300 ЕД/мл на 100 ЕД/мл следует использовать 80% дозы 300 ЕД/мл. При переходе с инсулина гларгин на инсулин детемир суточная доза должна быть такой же (т. е. 1 : 1). Аналогичный подход используют при переходе с инсулина детемир на другой инсулин средней продолжительности или длительного действия, однако может потребоваться коррекция дозы при переходе с детемира на гларгин 100 ЕД/мл.

При переходе с НПХ 2 раза в сут. на базальный инсулин дозирование следует начинать с 80% суточной дозы НПХ для снижения риска гипогликемии. При переходе с инсулина НПХ, вводимого 1 раз в сут., на инсулин гларгин в информации о назначении этих препаратов указан пересчет дозы 1 единица к 1 единице (1 : 1).

Группа E.B. Jude

В данной статье представлены руководство экспертной группы и описательный обзор упрощения сложных схем введения инсулина с целью улучшения исходов при СД2. Далее представлено резюме рекомендаций и выводов авторов [9].

Термин «упрощение» подразумевает сокращение количества инъекций инсулина (включая их прекращение) и индивидуализацию лечения.

Целесообразно доработать клинические руководства, подразумевающие включение четких и конкретных рекомендаций по упрощению лечения, определению подходящих клинических ситуаций и способов его достижения при возможности.

Медицинским работникам следует рассматривать возможность упрощения терапии сахарного диабета для персонализации терапевтического выбора, используя распределенный подход к принятию решений, средства принятия решений и открытую коммуникацию с пациентами и / или лицами, осуществляющими уход. Необходимо принимать во внимание когнитивные способности, эмоциональное благополучие, общее качество жизни, обременительность терапии и удовлетворенность текущим лечением. Меры исходов, оцениваемые пациентом, могут стать другим полезным инструментом для оценки опыта

терапии СД2. После начала лечения следует проводить повторные оценки и коммуникации с участием пациента с СД2 и лиц, осуществляющих уход, во всех процессах принятия решений.

Следует рассмотреть упрощения лечения для всех пациентов с СД2, получающих сложную схему инсулинотерапии, во всех случаях, где это возможно. Триггеры для рассмотрения возможности упрощения должны подразумевать более широкий круг людей, а не только пожилых или ослабленных пациентов.

В некоторых случаях сложные схемы могут по-прежнему быть наиболее подходящей терапией и должны применяться в соответствии с текущими клиническими рекомендациями, поддерживаемыми соответствующим наблюдением. Таких пациентов следует регулярно оценивать в отношении возможности упрощения с обращением к руководствам с целью определения возможности упрощения.

Grunna J. Hartmann-Boyce

В статье обсуждается сахарный диабет во время пандемии COVID-19 с точки зрения рисков, терапии и извлеченных уроков из других национальных бедствий [10].

Доступно мало информации об эффективности самопомощи/самообразования во время пандемии. Различные онлайн-услуги были внедрены, но их еще предстоит оценить. Более обширная литература по лечению долговременных состояний во время национальных чрезвычайных ситуаций предполагает роль образовательных материалов. Доказательства в отношении вмешательств, направленных на оптимизацию самопомощи пациентов с СД, которые потенциально осуществимы в условиях бедствий, касаются приложений для мобильных телефонов, вмешательств с использованием интернета или компьютеров, мессенджеров и самостоятельного мониторинга гликемии. Последние два являются наиболее многообещающими по данным доступной литературы. Тем не менее исследованные вмешательства могут быть недоступны для широкого круга лиц или могут потребовать привлечения дополнительных ресурсов здравоохранения. Кроме того, выбор формата должен быть адаптирован к предпочтениям пациентов, которые зависят от возраста и социально-демографической группы.

Рекомендации по рутинной терапии СД во время пандемии COVID-19 различаются в зависимости от страны. Исследования дистанционных консультаций в целом

дали положительные результаты, хотя их экстраполяция на пандемию COVID-19 может быть ограниченной. В отношении СД накоплено мало доказательств за или против удаленной поддержки.

ВЫВОДЫ

В качестве заключения и выводов следует отметить следующее:

■ В первую очередь рекомендуется проконсультироваться со специалистом, если такая возможность существует. При этом самостоятельный переход подразумевает временной мерой с необходимостью последующего обращения к специалисту, как только появится такая возможность.

■ Подчеркивается необходимость тщательного контроля уровня глюкозы в крови, особенно в период непосредственно после перехода с одного препарата на другой, с целью проведения корректирующих вмешательств (снижения или увеличения дозы нового инсулина или перехода на третий препарат).

■ В нескольких руководствах, предназначенных для врачей, фармацевтов / аптечных работников и пациентов, представлены детальные механизмы перехода между препаратами, что может быть использовано для разработки стратегии для Российской Федерации.

■ Рекомендации в разных источниках не унифицированы, в частности, в отношении пересчета единиц инсулина при переходе с одного препарата на другой рекомендации различаются (к примеру, в рекомендациях FDA рекомендован пересчет 1 : 1, в то время как в других рекомендациях профильных организаций рекомендовано 20%-ое снижение дозы).

Результаты настоящего научного поиска могут быть использованы при подготовке локальных рекомендаций по переключению между препаратами инсулинов, имеющих разную молекулярную структуру или разное соотношение одних и тех же инсулинов в случае смесей, в случае чрезвычайных ситуаций в здравоохранении, таких как пандемия COVID-19 или дефицит лекарств в связи с их удорожанием или проблемами на этапе производства.



Поступила / Received 12.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 28.01.2023

Принята в печать / Accepted 03.02.2023

Список литературы / References

1. Chan J.C.N., Lim L.L., Wareham N.J., Shaw J.E., Orchard T.J., Zhang P. et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet*. 2021; 396(10267):2019–2082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32374-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32374-6).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(15):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
4. Allocati E., Chiara G. *Efficacy and safety of switching among human insulins, insulin analogues, and their biosimilars in patients with diabetes: a systematic review*. 2020. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/essential-medicines/2021-eml-expert-committee/other-matters/o.5_switching-insulins.pdf?sfvrsn=f87e94e6_6.
5. Yamada K., Nakayama H., Sato S., Tajiri Y., Kaku H., Tokubuchi I. et al. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec among patients with type 1 diabetes. *Diabetol Int*. 2014;(5):74–77. <https://doi.org/10.1007/s13340-013-0154-7>.
6. Berard L., Cameron B., Woo V., Stewart J. Replacing Insulin Glargine with Neutral Protamine Hagedorn (NPH) Insulin in a Subpopulation of Study Subjects in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD): Effects on Blood Glucose Levels, Hypoglycemia and Patient Satisfaction. *Can J Diabetes*. 2015;39(4):296–301. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2014.12.008>.

6. Luo J., Khan N.F., Manetti T., Rose J., Kaloghlian A., Gadhe B. et al. Implementation of a Health Plan Program for Switching From Analogue to Human Insulin and Glycemic Control Among Medicare Beneficiaries With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2019;321(4):374–384. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21364>.
7. Curington R., Espel M., Heaton P.C., Luder H., Brown B. Clinical outcomes of switching from insulin glargine to NPH insulin in indigent patients at a charitable pharmacy: The Charitable Insulin NPH: Care for the Indigent study. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2017;57(3S):S229–S235. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.02.009>.
8. Mehta R., Goldenberg R., Katselnik D., Kuritzky L. Practical guidance on the initiation, titration, and switching of basal insulins: a narrative review for primary care. *Ann Med*. 2021;53(1):998–1009. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1925148>.
9. Jude E.B., Malecki M.T., Gomez Huelgas R., Prazny M., Snoek F., Tankova T. et al. Expert Panel Guidance and Narrative Review of Treatment Simplification of Complex Insulin Regimens to Improve Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2022;13(4):619–634. <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01222-2>.
10. Hartmann-Boyce J., Morris E., Goyder C., Kinton J., Perring J., Nunan D. et al. Diabetes and COVID-19: Risks, Management, and Learnings From Other National Disasters. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1695–1703. <https://doi.org/10.2337/dc20-1192>.

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:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com

Драницына Маргарита Александровна, биостатистик, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; Центр научного консультирования; 123557, Россия, Москва, Пресненский вал, д. 14, оф. 38; dranitsyna@csa.expert

Ниязов Равиль Рашидович, к.м.н., ассистент кафедры биохимии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; Центр научного консультирования, специалист по регуляторным вопросам и разработке лекарств; 123557, Россия, Москва, Пресненский вал, д. 14, оф. 38; niyazov@csa.expert

Васильев Андрей Никифорович, д.б.н., специалист по регуляторным вопросам, Центр научного консультирования; 123557, Россия, Москва, Пресненский вал, д. 14, оф. 38; vasilev@csa.expert

Гавришина Елена Валериевна, к.м.н., специалист по регуляторным вопросам, Центр научного консультирования; 123557, Россия, Москва, Пресненский вал, д. 14, оф. 38; gavrishina@csa.expert

Information about the authors:

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

Margarita A. Dranitsyna, Biostatistician, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Centre for Scientific Advice; 14, Office 38, Presnenskiy Val, Moscow, 123557, Russia; dranitsyna@csa.expert

Ravil R. Niyazov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Biochemistry, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Centre for Scientific Advice, Specialist on Regulatory Affairs and Pharmaceutical Development; 14, Office 38, Presnenskiy Val, Moscow, 123557, Russia; niyazov@csa.expert

Andrey N. Vasilev, Dr. Sci. (Biol.), Specialist on Regulatory Affairs; Centre for Scientific Advice; 14, Office 38, Presnenskiy Val, Moscow, 123557, Russia; vasilev@csa.expert

Elena V. Gavrishina, Cand. Sci. (Med.), Specialist on Regulatory Affairs; Centre for Scientific Advice; 14, Office 38, Presnenskiy Val, Moscow, 123557, Russia; gavrishina@csa.expert

Фиксированная комбинация метформина и ситаглиптина – оптимальный выбор в решении современных задач терапии сахарного диабета 2-го типа

Е.В. Бирюкова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, lena@obsudim.ru

Д.В. Килейников, <https://orcid.org/0000-0003-0618-873X>, kileynikovdenis@mail.ru

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

Резюме

Сложный патогенез сахарного диабета (СД) 2-го типа является основанием для терапевтического воздействия на различные нарушения, что обеспечивает лучший сахароснижающий потенциал и удержание гликемического контроля по мере прогрессирования заболевания. Ключевой причиной неудовлетворительного контроля гликемии является клиническая инерция, преодолеть которую помогают фиксированные комбинации (ФК) сахароснижающих средств. Их применение позволяет улучшить гликемический контроль, так как разнонаправленное действие компонентов комбинации на патогенетические механизмы развития СД 2-го типа приводит к усилению фармакологических эффектов. ФК метформина и ситаглиптина является предпочтительной с точки зрения сахароснижающей эффективности, безопасности и клинических преимуществ. Механизм действия метформина не связан со стимуляцией секреции инсулина β -клетками, он является результатом воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой ткани, хотя преобладающим является влияние на гепатическую продукцию глюкозы. Механизм действия ситаглиптина – высокоселективного ингибитора дипептидилпептидазы-4 дополняет основные фармакологические эффекты метформина, которые обусловлены несколькими механизмами, не связанными со стимуляцией секреции инсулина β -клетками. Одновременное применение ситаглиптина и метформина оказывает аддитивные эффекты на увеличение уровня глюкагоноподобного пептида-1. Подобное действие осуществляется через различные механизмы, при этом метформин увеличивает высвобождение, а ситаглиптин ингибирует активную деградацию глюкагоноподобного пептида-1. Подчеркивается важность рациональных комбинаций сахароснижающих препаратов, необходимость применения персонализированного подхода при выборе лекарственных средств. Обсуждаются современные возможности сахароснижающей терапии, вопросы эффективности, безопасности и преимущества ФК метформина и ситаглиптина на основании данных доказательной медицины.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин, сахароснижающая терапия, индивидуальный подход, гипогликемии, сосудистые осложнения

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Килейников Д.В. Фиксированная комбинация метформина и ситаглиптина – оптимальный выбор в решении современных задач терапии сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет.* 2023;17(9):23–30. <https://doi.org/10.21518/ms2023-156>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metformin and sitagliptin fixed combination as the optimal choice in solving current problems in the type 2 diabetes mellitus treatment

Elena V. Biryukova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, lena@obsudim.ru

Denis V. Kileynikov, <https://orcid.org/0000-0003-0618-873X>, kileynikovdenis@mail.ru

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

Abstract

The complex pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (DM) is the basis for providing the therapeutic treatment for various disorders, which ensures a better glucose-lowering potential and maintenance of glycemic control as the disease progresses. A key reason for poor glycemic control is clinical inertia, which can be overcome by using antidiabetic fixed-dose combinations (FC). Their use improves glycemic control, as the multidirectional action of the combination components on the pathogenetic mechanisms of type 2 diabetes leads to increased pharmacological effects. The PK of metformin and sitagliptin is preferable in terms of glucose-lowering efficacy, safety and clinical benefits. The mechanism of action of metformin is not associated with the stimulation of insulin secretion by β -cells, but results from the drug's effect on insulin sensitivity at the level of the liver, muscle and

adipose tissue, although the effect on hepatic glucose production is the prevailing one. The mechanism of action of sitagliptin, a highly selective inhibitor of dipeptidyl peptidase-4, is additional to the basic pharmacological effects of metformin, which are caused by several mechanisms not associated with stimulation of insulin secretion by β -cells. The simultaneous use of sitagliptin and metformin has additive effects on the increase of glucagon-like peptide-1 levels. This action is implemented through various mechanisms, while metformin increases the release, and sitagliptin inhibits the active degradation of glucagon-like peptide-1. The article emphasizes the importance of rational combinations of glucose-lowering drugs, the need for a personalized approach to the choice of medicines. The current possibilities of sugar-reducing therapy, the issues of efficacy, safety and benefits of PK of metformin and sitagliptin are discussed using modern evidence-based data.

Keywords: glycated hemoglobin, glucose-lowering therapy, individual approach, hypoglycemia, vascular complications

For citation: Biryukova E.V., Kileynikov D.V. Metformin and sitagliptin fixed combination as the optimal choice in solving current problems in the type 2 diabetes mellitus treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):23–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-156>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – чрезвычайно важная проблема современности, причиняющая значительный медико-социальный и экономический урон; именно с этим заболеванием все чаще приходится сталкиваться врачам различных специальностей на фоне растущей эпидемии СД 2-го типа. Выработка тактики эффективного лечения больных СД 2-го типа является одной из актуальных задач современной медицины, что находит отражение в современных клинических рекомендациях [1–4]. СД 2-го типа при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать жизнь пациентов, приводить к ранней инвалидизации и смертности из-за развития хронических осложнений, которые определяют тяжесть недуга и ущерб, причиняемый обществу [2]. Следуя действующим стандартам и рекомендациям, а также учитывая индивидуальные особенности клинического профиля пациента и персонализированный подход, современные возможности терапии, у клиницистов появилась реальная возможность улучшить прогноз пациентов, страдающих СД 2-го типа.

Хроническая гипергликемия как ведущий фактор развития диабетических осложнений требует эффективного лечения с достижением целевых метаболических показателей с момента диагностики СД 2-го типа [5–7]. Целевые показатели контроля углеводного обмена, которые являются частью стратегии комплексного снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2-го типа, представлены в *табл. 1* [3].

ВЫБОР САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения. Лечение СД 2-го типа начинается с изменения образа жизни (рациональное питание, снижение массы тела, повышение физической активности), обучения пациентов принципам управления заболеванием, что уже позволяет снизить гликированный гемоглобин (Hb_{A1c}), и назначения моно- или комбинированной терапии в зависимости от доминирующей клинической проблемы и исходного уровня метаболического контроля [3, 4, 8]. Клиническая практика показывает, что применение

● **Таблица 1.** Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по гликированному гемоглобину*** [3]

● **Table 1.** Algorithm for individualizing Hb_{A1c} therapy targets*** [3]

Клиническая характеристика / риск	Категория пациентов					
	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и (или) деменции	Старческая астения и (или) деменция	Завершающий этап жизни
Нет АССЗ*** и (или) риска тяжелой гипогликемии****, %	<6,5	<7,0	<7,5	<8,0	<8,5	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть АССЗ и (или) риск тяжелой гипогликемии, %	<7,0	<7,5	<8,0			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими						

Примечание. АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

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

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами исследования DCCT до 6%.

*** Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

**** Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются наличие тяжелой гипогликемии в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность сахарного диабета, хроническая болезнь почек С3–5, деменция.

сахароснижающей монотерапии редко приводит к достижению и удержанию целевого контроля гликемии, для достижения которого многим пациентам необходимо сразу назначать комбинированную терапию. Она может применяться уже на старте лечения пациентов с уровнем Hb_{A1c} 7,6–9,0% [3].

Сложный патогенез СД 2-го типа является основанием для терапевтического воздействия на различные нарушения согласно современным стандартам и рекомендациям, что обеспечивает лучший сахароснижающий потенциал и удержание гликемического контроля по мере прогрессирования заболевания [9, 10]. В настоящее время клиницисты имеют широкий выбор сахароснижающих средств с различной эффективностью и переносимостью, среди которых перспективными группами являются средства с инкретиновой активностью, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [9–11]. Кроме того, в составе сахароснижающей терапии следует применять метформин на всем протяжении лечения при условии переносимости данного лекарственного средства и отсутствия противопоказаний.

Несмотря на разнообразие спектра сахароснижающих средств, до сих пор нерешенной задачей остается достижение целевого гликемического контроля, что способствует развитию микро- и макрососудистых осложнений, значительно ограничивающих жизнь пациентов. Присоединение этих осложнений в среднем повышает стоимость лечения в 3–10 раз [1]. Современные тенденции фармакотерапии СД 2-го типа заключаются в предпочтении подходов, направленных на замедление и предотвращение нарушения функции β -клеток, широкого применения комбинированной терапии уже на начальном этапе лечения заболевания, а также предотвращение клинической инерции.

Ключевой причиной неудовлетворительного контроля гликемии является клиническая инерция, преодолеть которую помогают фиксированные комбинации (ФК) сахароснижающих средств; эта терапевтическая опция может быть особенно полезна для пациентов с СД 2-го типа, принимающих несколько лекарств. Ранее было показано, что среднее время интенсификации лечения после того, как уровень Hb_{A1c} превышает целевое значение, колеблется от 0,3 до более 7,2 года, несмотря на доказанные риски, связанные с задержкой гликемического контроля [12]. Современные возможности лечения СД 2-го типа значительно расширились с появлением ФК. Повышение приверженности к фармакотерапии – один из реальных способов повышения ее эффективности, поэтому использование ФК является приоритетным направлением в лечении различных заболеваний. Применение ФК позволяет улучшить гликемический контроль в долгосрочном плане, поскольку разнонаправленное действие составляющих комбинацию препаратов на патогенетические звенья развития СД 2-го типа приводит к усилению клинко-фармакологических эффектов и, соответственно, к улучшению клинических исходов [13, 14]. Упрощение схемы фармакотерапии, простой и удобный режим дозирования представляют собой одну

из эффективных стратегий лечения СД 2-го типа, так как сокращают возможность отклонений от режима приема и соблюдения конкретных дозировок препаратов [15]. В этом отношении интерес представляет масштабный метаанализ S. Nan et al., в котором сравнивалась эффективность контроля гликемии при использовании ФК и свободной комбинации. Метаанализ был основан на результатах десяти клинических исследований с участием 70 573 пациентов с СД 2-го типа. Применение ФК ассоциировалось с более низким уровнем Hb_{A1c} ; средняя разница по данному показателю между группами составила –0,53% (95%-й доверительный интервал –0,78...–0,8; $p < 0,0001$) [16].

Для лечения СД 2-го типа доступен широкий спектр современных ФК, большинство из них содержат метформин с ингибитором дипептидилпептидазы-4 (идПП-4), реже – с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Другие комбинированные препараты могут включать метформин и более традиционные препараты сульфонилмочевины и тиазолидиндионы. Также используются комбинации аналогов инсулина длительного действия и агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [17].

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 И МЕТФОРМИНА

Важнейшей составляющей успешного лечения СД 2-го типа признана рациональность комбинации сахароснижающих препаратов [3, 4]. В последние годы внимание уделяется комбинации метформина и идПП-4, которая имеет много преимуществ, значимых для клинической практики. Несомненный интерес представляет комбинация метформина и ситаглиптина – одного из часто назначаемых идПП-4 [18, 19].

ФК метформина и ситаглиптина является предпочтительной с точки зрения сахароснижающей эффективности, безопасности и клинических преимуществ [19–21]. Одновременное воздействие ФК метформина и ситаглиптина на различные патофизиологические нарушения, свойственные СД 2-го типа, обеспечивает взаимодополняющие эффекты, что приводит к усилению фармакологического воздействия и, соответственно, обеспечивает эффективный контроль гликемии: согласно результатам исследований, снижение Hb_{A1c} может достигать 1,7% [22].

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА И СИТАГЛИПТИНА

Применение метформина является обязательной терапевтической составляющей (при отсутствии противопоказаний к его приему) (табл. 2). Метформин назначается при впервые выявленном СД 2-го типа как в виде монотерапии, так и в составе рациональных комбинаций сахароснижающих препаратов [3, 23].

Метформин отличается высокой сахароснижающей эффективностью: снижение уровня Hb_{A1c} на 1–2%; вариабельность степени снижения гликемии определяется

● **Таблица 2.** Преимущества, недостатки и противопоказания метформина

● **Table 2.** Benefits, disadvantages and contraindications of metformin

Преимущества	Недостатки	Противопоказания
• высокая эффективность; • низкий риск гипогликемий; • не влияет на массу тела; • улучшает липидный профиль; • потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с ПСМ); • низкая стоимость	• желудочно-кишечный дискомфорт; • риск развития дефицита витамина В₁₂ при длительном применении; • риск развития лактатацидоза (редко)	• СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг); • печеночная недостаточность; • острый коронарный синдром; • заболевания, сопровождающиеся гипоксией; • беременность, лактация; • алкоголизм, ацидоз любого генеза

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПСМ – препараты сульфонилмочевины.

исходным уровнем показателя до начала лечения [24, 25]. Общепринятый механизм действия метформина включает снижение продукции глюкозы печенью, увеличение чувствительности периферических тканей к инсулину, утилизацию глюкозы периферическими тканями, снижение окисления жирных кислот и уменьшение всасывания углеводов в кишечнике. Целенаправленное воздействие на инсулинорезистентность позволяет улучшить тканевую чувствительность к инсулину [26].

Инсулинорезистентность – ключевой патогенетический механизм СД 2-го типа, приводящий к нарушению стимулированной инсулином утилизации глюкозы и уменьшению инсулиновой супрессии гепатической продукции глюкозы [27, 28]. От 85 до 90% продукции эндогенной глюкозы после ночного голодания приходится на гепатическую продукцию глюкозы, что подчеркивает важность последнего процесса для метаболизма глюкозы в организме и гликемического контроля [26].

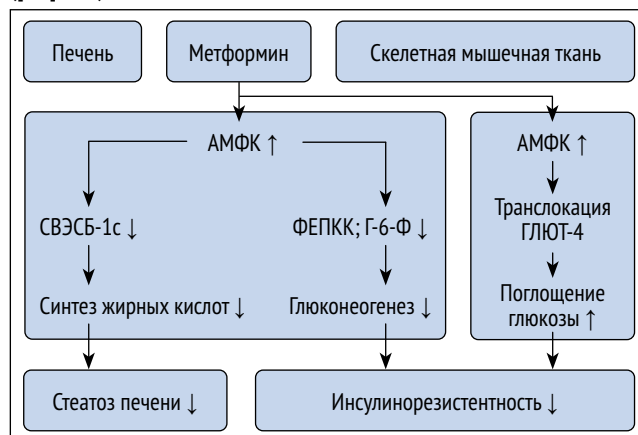
Механизм действия метформина не связан со стимуляцией секреции инсулина β-клетками; это результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой ткани, хотя преобладающим является влияние на гепатическую продукцию глюкозы. Во время лечения метформином секреция инсулина натошак и суточное значение плазменной концентрации инсулина могут снизиться. За антигипергликемический эффект метформина ответственны несколько механизмов. Молекулярной мишенью действия метформина является аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМФК) – ключевой фермент клеточного метаболизма и энергетического баланса [29]. Подавление продукции глюкозы в печени, по-видимому, опосредовано ингибированием митохондриального дыхательного комплекса I и, следовательно, повышением уровня 5'-аденозинмонофосфата (АМФ) и активацией АМФК, что способствует восстановлению энергетического гомеостаза, угнетению глюконеогенеза в печени, повышению чувствительности к инсулину с одновременным улучшением утилизации глюкозы на периферии (рис. 1) [30, 31].

Супрессия митохондриального дыхательного комплекса I метформином подавляет глюконеогенез за счет не только активации АМФК, а также подавления передачи сигналов глюкагона вследствие инактивации аденилатциклазы (рис. 2) [31]. Применение метформина сопровождается уменьшением экспрессии гена, индуцирующего

образование глюкозы из неуглеводных соединений, путем фосфорилирования циклического АМФ (сAMP) – коактиватора транскрипционного фактора CREB-протеина (сAMP response element-binding protein), а также подавления поступления субстратов глюконеогенеза в печень и активности ключевых ферментов глюконеогенеза (пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы) [26, 32, 33]. Подобные эффекты препарата приводят к улучшению метаболизма глюкозы и снижению инсулинорезистентности в печени, что

● **Рисунок 1.** Молекулярные механизмы действия метформина ([31] с изм.)

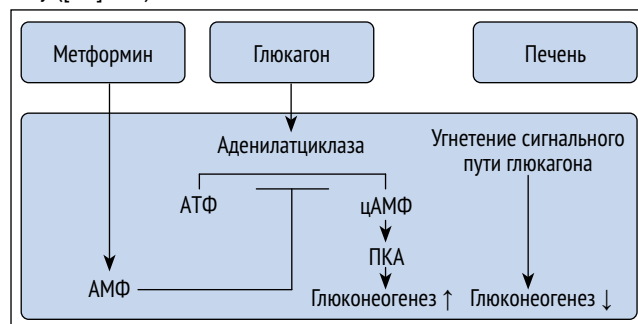
● **Figure 1.** Molecular mechanisms of action of metformin ([31] rev.)



АМФК – активируемая протеинкиназа; ФЕПБК – фосфоенолпируваткарбоксикиназа; Г-6-Ф – глюкозо-6-фосфатаза; СВЭСБ-1с – белок-1с, связывающий регуляторный элемент стерола; ГЛЮТ-4 – глюкозный транспортер 4-го типа.

● **Рисунок 2.** Влияние метформина на сигнальный путь глюкагона ([31] с изм.)

● **Figure 2.** Effect of metformin on glucagon signalling pathway ([31] rev.)



АМФ – аденозинмонофосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ПКА – протеинкиназа А.

в конечном счете способствует улучшению гликемического контроля.

Важным следствием активации АМФК является снижение синтеза триглицеридов из жирных кислот, подавление митохондриального β -окисления, снижение экспрессии фактора некроза опухоли- α и транскрипционных факторов, ответственных за синтез холестерина из ацетил-коэнзима А [26, 29, 31]. Отсюда уменьшение последствий липотоксичности на всех уровнях, включая печень, жировую и мышечную ткань, а также островки Лангерганса.

Под влиянием метформина в инсулинозависимых тканях происходит стимуляция экспрессии и активности транспортеров, увеличивается транспортная емкость мембранных переносчиков глюкозы, их количества и транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану, активирование пострецепторных механизмов действия инсулина (в частности, тирозинкиназы и фосфотирозинфосфатазы), возрастает утилизация глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью [25, 31].

Механизмы действия метформина продолжают изучаться. Эффекты препарата частично опосредуются и через желудочно-кишечный тракт, возможно, прямым воздействием на поглощение и метаболизм глюкозы, прямым или косвенным повышением уровня ГПП-1, увеличением воздействия желчных кислот и изменением микробиома [34, 35]. Метформин замедляет скорость всасывания, повышает утилизацию глюкозы, что улучшает контроль постпрандиальной гликемии [34]. Увеличение концентрации ГПП-1, по-видимому, обусловлено активацией Wnt-сигнальных путей в L-клетках желудочно-кишечного тракта, стимуляцией экспрессии генов, кодирующих рецепторы ГПП-1, повышением экспрессии генов белков-предшественников – проглюкагона, а также уменьшения его метаболизма под действием иДПП-4 [26]. Также есть данные, позволяющие предположить, что посредством изменения метаболизма желчных кислот метформин также может стимулировать секрецию ГПП-1, так как этот препарат потенциально может оказывать воздействие на пул желчных кислот через фарнезоидный рецептор (FXR) – ключевой регулятор метаболизма глюкозы и липидов [34, 35].

Применение метформина противодействует развитию резистентности к инсулину и, следовательно, уменьшает выраженность ее атерогенных влияний [29], что в совокупности с потенциальными кардиопротективными эффектами повышает интерес к применению метформина у пациентов с СД 2-го типа для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений (табл. 3) [36].

Механизм действия ситаглиптина – высокоселективного иДПП-4 дополняет основные фармакологические эффекты метформина, которые обусловлены несколькими механизмами, не связанными со стимуляцией секреции инсулина β -клетками. Фармакологические эффекты ситаглиптина как представителя класса препаратов иДПП-4 опосредованы активацией эндогенных инкретинов [37]. В свою очередь, как подчеркивалось выше, метформин модулирует активность инкретиновой оси

● **Таблица 3.** Потенциальные молекулярные механизмы, вовлеченные в кардиопротективные эффекты метформина в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [36]

● **Table 3.** Potential molecular mechanisms involved in the cardioprotective effects of metformin against cardiovascular diseases [36]

Инфаркт миокарда	Гипертрофия миокарда	Сердечная недостаточность	Диабетическая кардиомиопатия
↓ эндотелиальной дисфункции ↓ продукции АФК ↓ НАДФН-оксидазы ↓ MnSOD ↑ PGC-1 α , eNOS ↓ стресса ER ↓ КЛГ ↓ ICAM-1 ↓ VCAM-1 ↓ mPTP ↑ аденозина ↓ апоптоза	↓ синтеза белков (mTOR, eEF2K) ↓ транскрипции (NFAT, MAPK)	↓ эндотелиальной дисфункции ↑ PGC-1 α , eNOS ↓ апоптоза ↓ фиброза ↓ TGF- β	↓ эндотелиальной дисфункции ↓ апоптоза ↑ аутофагии ↑ метаболического обмена ↑ утилизации глюкозы ↑ чувствительности к инсулину ↓ фиброза ↓ TGF- β ↓ eNOS ↓ продукции АФК

Примечание. АФК – активные формы кислорода; НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; MnSOD – митохондриальная марганцевая супероксиддисмутаза; PGC-1 α – альфа 1 коактиватор гамма-рецептора; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; ER – эндоплазматический ретикулум; КЛГ – конечные продукты гликирования; ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии-1; VCAM-1 – сосудистая молекула клеточной адгезии 1, mPTP – митохондриальная Ca^{2+} – зависимая пора; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих; eEF2K – киназа фактора-2 элонгации эукариот; NFAT – нуклеарный активированный Т-лимфоцитов; MAPK – митоген-активируемые протеиновые киназы; TGF- β – трансформирующий фактор роста β .

и повышает уровень ГПП-1, что выступает дополнительным доводом в пользу применения ФК метформина и ситаглиптина для успешного лечения СД 2-го типа [35].

Ситаглиптин остается самым изученным представителем класса глиптинов с обширной доказательной базой; это высокоселективный иДПП-4 [37, 38]. Ингибирующая концентрация (IC_{50} – концентрация лекарственного препарата, необходимая для ингибирования 50%-й активности ДПП-4) ситаглиптина в отношении ДПП-8 и ДПП-9 в несколько тысяч раз превышает таковую для ДПП-4. Ситаглиптин в терапевтических концентрациях не подавляет активности родственных ферментов ДПП-8 или ДПП-9¹.

Основная мишень действия ситаглиптина, как и других иДПП-4, – фермент ДПП-4, ингибирование которого замедляет деградацию эндогенных ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиногенного полипептида (ГИП). ГПП-1 и ГИП представляют собой часть физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы – энтероинсулярной оси. Ингибирование активности ДПП-4 при приеме ситаглиптина приводит к повышению концентрации ГПП-1 и ГИП не только натощак, но и в постпрандиальный период. Продлевая активность эндогенных инкретинов и их взаимодействие с собственными рецепторами, иДПП-4 отличает глюкозозависимый механизм действия, благодаря которому эти препараты имеют высокую степень безопасности [39, 40]. Существенным эффектом иДПП-4 является воздействие на дефект α -клеток посредством уменьшения гиперглюкагонемии, что, по-видимому,

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Велметия®, Номер регистрации ЛП-004547, дата регистрации 20.11.2017. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a6334c43-6b9b-415e-8f49-d287750f7cdf.

опосредовано повышением секреции инсулина и соматостатина, но не исключается прямое воздействие ГПП-1 на функцию α -клеток через собственные рецепторы [40, 41]. Описанный эффект в отношении α -клеточной функции также глюкозозависим. За счет подавления секреции глюкагона ситаглиптин оказывает сахароснижающий эффект у пациентов с длительным течением СД 2-го типа и истощением инсулин-секреторного потенциала, получающих терапию инсулином.

Для улучшения результатов лечения СД 2-го типа крайне важно сохранение секреторной активности β -клеток как важной составляющей удержания долгосрочного контроля гликемии. Принимая во внимание глюкозозависимый механизм сахароснижающего действия иДПП-4, терапия ситаглиптином в комбинации с метформином в этом отношении выглядит многообещающе. Известно, что длительное применение некоторых препаратов сульфонилмочевины может приводить к апоптозу β -клеток, тем самым ускоряя развитие потребности в инсулине [42]. Исследования *in vitro* на экспериментальных моделях показали, что в среде с добавлением ГПП-1 увеличивается выживаемость β -клеток поджелудочной железы при воздействии патологических факторов [43]. Ранее была отмечена потенциальная способность ГИП и ГПП-1 контролировать β -клеточную массу путем повышения экспрессии ключевых транскрипционных факторов, стимуляции неогенеза и пролиферации и дифференциации β -клеток из клеток-предшественников [44].

Одновременное применение ситаглиптина и метформина оказывает аддитивные эффекты на увеличение уровня ГПП-1, подобное действие осуществляется через различные механизмы, при этом метформин увеличивает высвобождение, а ситаглиптин ингибирует активную деградацию ГПП-1. Вполне возможно, что указанные механизмы, наряду с устранением глюкотоксичности,

участвуют в поддержании терапевтического эффекта на протяжении долгосрочного применения ситаглиптина и метформина, продемонстрированного в клинических исследованиях (рис. 3) [22, 45, 46].

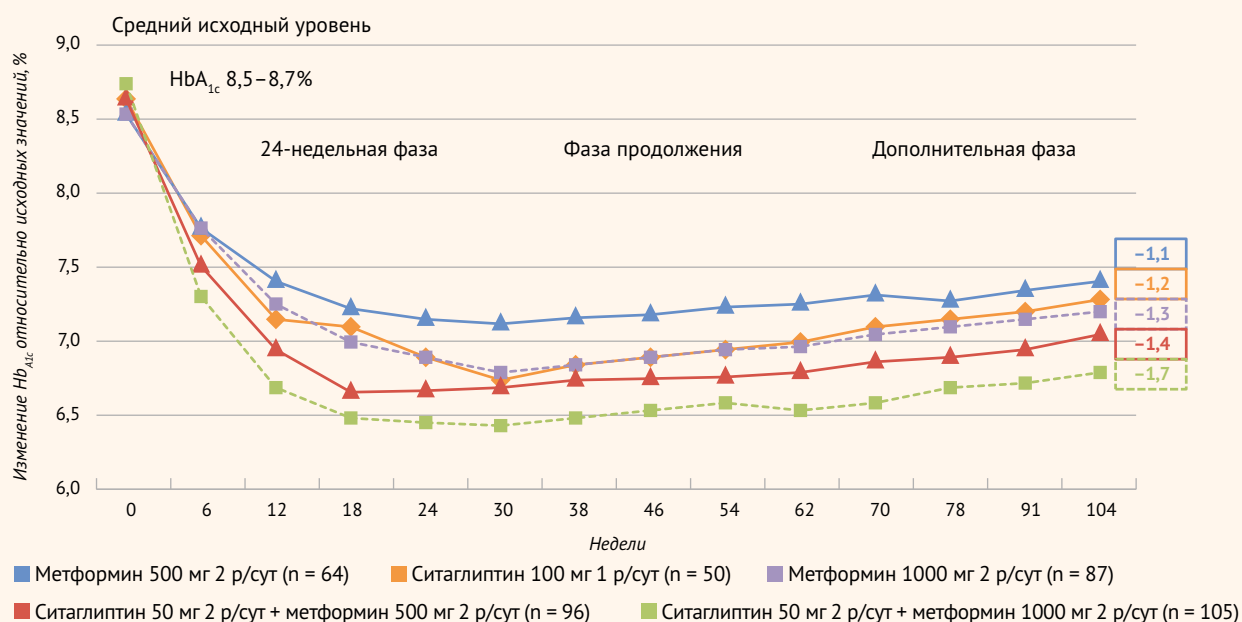
Оба компонента ФК метформина и ситаглиптина характеризуются низким риском гипогликемий, что является безусловным преимуществом комбинации в безопасном улучшении контроля гликемии. Уместно напомнить, что применение метформина непосредственно не вызывает высвобождение инсулина, а иДПП-4, в свою очередь, обладают глюкозозависимым сахароснижающим эффектом (т. е. оказывают влияние на β -клетки только при повышенном уровне гликемии). Это преимущество особенно явно при сравнении риска гипогликемий от приема комбинации метформина и препаратов сульфонилмочевины, применение которых ассоциируется с риском тяжелых гипогликемий [47].

Не менее важным преимуществом ФК метформина и ситаглиптина является нейтральный эффект в отношении массы тела, что важно для практики сахароснижающей терапии, поскольку контроль массы тела – одна из основных задач терапии СД 2-го типа. Обсуждаемые преимущества являются веским аргументом для применения ФК метформина и ситаглиптина как пациентам с риском гипогликемий, так и с избыточной массой тела и ожирением, что в сочетании с высокой эффективностью повышает безопасность терапии и не увеличивает массу тела.

Учитывая сложные патофизиологические связи между СД 2-го типа и заболеваниями, связанными с атеросклерозом, особое значение для сахароснижающих средств приобретает не только их способность обеспечивать эффективный контроль гликемии, но и кардиоваскулярная безопасность применения у больных СД 2-го типа. Нельзя не отметить, что оба компонента обсуждаемой ФК обладают благоприятным профилем сердечно-сосудистой

● **Рисунок 3.** Эффективность стартовой комбинированной терапии ситаглиптином и метформином (адапт. из [22])

● **Figure 3.** Efficacy of the initial combination therapy with sitagliptin and metformin (adapt. from [22])



● **Рисунок 4.** Снижение метформином риска макрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и избыточной массой тела по данным исследования UKPDS 34 [48]

● **Figure 4.** Reducing the risk of macrovascular complications with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and overweight as estimated by the UKPDS study 34 [48]



безопасности. В отношении метформина еще со времен Британского проспективного исследования UKPDS 34 определена способность препарата предотвращать макрососудистые осложнения СД 2-го типа (рис. 4) [48]. В дальнейшем многие другие исследования показали снижение сердечно-сосудистой и общей смертности среди больных СД 2-го типа, получавших метформин в монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами [49–51]. В частности, результат Канадского ретроспективного анализа базы

данных пациентов (Saskatchewan Health databases, n = 12 272) показал значительное сокращение общей и сердечно-сосудистой смертности на 40 и 36% соответственно [50]. В свою очередь, другой компонент ФК – ситаглиптин в исследовании TECOS продемонстрировал высокую кардиоваскулярную безопасность, включая отсутствие повышения риска сердечной недостаточности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [52].

Для практикующего врача важно наличие нескольких лекарственных форм ФК метформина и ситаглиптина (Велметия), содержащих в 1 таблетке ситаглиптин и метформин в дозах 50/850 мг, 50/1000 мг и позволяющих сделать выбор для конкретных клинических ситуаций с целью улучшения контроля гликемии у пациентов с СД 2-го типа. Препарат принимают 2 р/сут во время еды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Область диабетологии непрерывно развивается, что дает возможности для решения главной цели лечения СД 2-го типа – достижение и поддержание безопасного долгосрочного гликемического контроля, снижение риска прогрессирования осложнений с помощью современных ФК. Сохраняя все терапевтические достоинства ситаглиптина и метформина (эффективный контроль гликемии, низкий риск гипогликемий, нейтральное влияние на массу тела, хороший профиль безопасности), их ФК позволяет дополнительно улучшить приверженность пациентов к лечению СД 2-го типа и повысить его результаты. MC

Поступила / Received 28.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 13.04.2023
Принята в печать / Accepted 17.04.2023

Список литературы / References

- Bommer C., Sagalova V., Heesemann E., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T. et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018;41(5):963–970. <https://doi.org/10.2337/dc17-1962>.
- Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (ed.). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(15):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S125–S143. <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
- Hayward R.A., Reaven P.D., Witalla W.L., Bahn G.D., Reda D.J., Ge L. et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197–2206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414266>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):4–10. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>. Dedov I.I., Shestakova M.V. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Tерапевтический архив*. 2015;87(10):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>.
- Chen L., Pei J.H., Kuang J., Chen H.M., Chen Z., Li Z.W., Yang H.Z. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism*. 2015;64(2):338–47. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.018>.
- Carr R.D. Drug development from the bench to the pharmacy: with special reference to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor development. *Diabet Med*. 2016;33(6):718–722. <https://doi.org/10.1111/dme.13066>.
- Holst J.J. Incretin therapy for diabetes mellitus type 2. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(1):2–10. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000516>.
- Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):642–653. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0399-8>.
- Khunti K., Gomes M.B., Pocock S., Shestakova M.V., Pintat S., Fenici P. et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):427–437. <https://doi.org/10.1111/dom.13088>.
- Scherthauer G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet Med*. 2010;27(7):739–743. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03000.x>.
- Harris S.B. The power of two: an update on fixed-dose combinations for type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(11):1453–1462. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1221758>.
- Vijayakumar T.M., Jayram J., Meghana Cheekireddy V., Himaja D., Dharma Teja Y., Narayanasamy D. Safety, Efficacy, and Bioavailability of Fixed-Dose Combinations in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Updated Review. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017;84:4–9. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2017.01.005>.
- Han S., Iglay K., Davies M.J., Zhang Q., Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):969–977. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.684045>.

17. Hutchins V, Zhang B, Fleurence R.L., Krishnarajah G., Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(6):1157–1168. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.570745>.
18. Plosker G.L. Sitagliptin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2014;74(2):223–242. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0169-1>.
19. Du Q, Wu B, Wang Y.J., Yang S., Zhao Y.Y., Liang Y.Y. Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(11):1487–1494. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.833090>.
20. Williams-Herman D., Johnson J., Teng R., Luo E., Davies M.J., Kaufman K.D. et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(3):569–583. <https://doi.org/10.1185/03007990802705679>.
21. He M., Deng M., Wang J., Fan P., Wang Y., Zhao X. et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin and metformin compared with insulin as an initial therapy for newly diagnosed diabetic patients with severe hyperglycaemia. *Exp Ther Med.* 2021;21(3):217. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9649>.
22. Williams-Herman D., Xu L., Teng R., Golm G.T., Johnson J., Davies M.J. et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on β -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(1):67–76. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01492.x>.
23. Maruthur N.M., Tseng E., Hutfless S., Wilson L.M., Suarez-Cuervo C., Berger Z. et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):740–751. <https://doi.org/10.7326/M15-2650>.
24. Rojas L.B., Gomes M.B. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):6. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-6>.
25. 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>.
26. LaMoia T.E., Shulman G.I. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev.* 2021;42(1):77–96. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa023>.
27. Samuel V.T., Shulman G.I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 2012;148(5):852–871. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.017>.
28. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1447–1467. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00141>.
29. Towler M.C., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res.* 2007;100(3):328–341. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000256090.42690.05>.
30. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J., Svanfeldt M., Bavenholm P., Rooyackers O. et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51(7):2074–2081. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2074>.
31. Kaneto H., Kimura T., Obata A., Shimoda M., Kaku K. Multifaceted Mechanisms of Action of Metformin Which Have Been Unraveled One after Another in the Long History. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2596. <https://doi.org/10.3390/ijms22052596>.
32. He L., Sabet A., Djedjous S., Miller R., Sun X., Hussain M.A. et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell.* 2009;137(4):635–646. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.03.016>.
33. Hunter R.W., Hughey C.C., Lantier L., Sundelin E.I., Peggie M., Zeqiraj E. et al. Metformin reduces liver glucose production by inhibition of fructose-1,6-bisphosphatase. *Nat Med.* 2018;24(9):1395–1406. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0159-7>.
34. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016;59(3):426–435. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3844-9>.
35. Borg M.J., Rayner C.K., Jones K.L., Horowitz M., Xie C., Wu T. Gastrointestinal Mechanisms Underlying the Cardiovascular Effect of Metformin. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(11):410. <https://doi.org/10.3390/ph13110410>.
36. Nesti L., Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(8):657–669. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.04.009>.
37. Muscelli E., Casolaro A., Gastaldelli A., Mari A., Seghieri G., Astiarraga B. et al. Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2818–2826. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1205>.
38. Åhrén B. Use of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010;3:31–41. <https://doi.org/10.2147/dmsott.s7327>.
39. Mulvihill E.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev.* 2014;35(6):992–1019. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1035>.
40. Johns E., McKay G., Fisher M. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Br J Cardiol.* 2017;24(1). <https://doi.org/10.5837/bjc.2017.001>.
41. Godinho R., Mega C., Teixeira-de-Lemos E., Carvalho E., Teixeira F., Fernandes R., Reis F. The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A “Me Too” or “the Special One” Antidiabetic Class? *J Diabetes Res.* 2015;806979. <https://doi.org/10.1155/2015/806979>.
42. Rosengren A., Jing X., Eliasson L., Renström E. Why treatment fails in type 2 diabetes. *PLoS Med.* 2008;5(10):e215. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050215>.
43. Widenmaier S.B., Sampaio A.V., Underhill T.M., McIntosh C.H. Noncanonical activation of Akt/protein kinase B in β -cells by the incretin hormone glucose-dependent insulinotropic polypeptide. *J Biol Chem.* 2009;284(16):10764–10773. <https://doi.org/10.1074/jbc.M809116200>.
44. Van Genugten R.E., van Raalte D.H., Diamant M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and preservation of pancreatic islet-cell function: a critical appraisal of the evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(2):101–111. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01473.x>.
45. Derosa G., D’Angelo A., Maffioli P. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy. *Pharmacol Res.* 2015;100:127–134. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.019>.
46. Hayes J., Anderson R., Stephens J.W. Sitagliptin/metformin fixed-dose combination in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review of its place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2263–2270. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S93076>.
47. Eriksson J.W., Bodegard J., Nathanson D., Thuresson M., Nyström T., Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:39–47. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.055>.
48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854–865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8).
49. Holden S.E., Jenkins-Jones S., Currie C.J. Association between Insulin Monotherapy versus Insulin plus Metformin and the Risk of All-Cause Mortality and Other Serious Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0153594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153594>.
50. Johnson J.A., Majumdar S.R., Simpson S.H., Toth E.L. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2244–2248. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.12.2244>.
51. Kao J., Tobis J., McClelland R.L., Heaton M.R., Davis B.R., Holmes D.R. Jr, Currier J.W. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 2004;93(11):1347–1350. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.02.028>.
52. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>.

Информация об авторах:

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

Килейников Денис Васильевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; kileynikovdenis@mail.ru

Information about the authors:

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

Denis V. Kileynikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; kileynikovdenis@mail.ru

Безопасный подход к терапии сахарного диабета 2-го типа у пациенток пожилого возраста

С.В. Булгакова^{1✉}, osteoporosis63@gmail.com, С.А. Башинская², Ю.А. Долгих¹, Л.А. Шаронова¹, О.В. Косарева¹, Е.В. Тренева¹, Д.П. Курмаев¹, И.И. Сиротко³

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Самарская городская больница №4; 443056, Россия, Самара, ул. Мичурина, д. 125

³ Министерство здравоохранения Самарской области; 443020, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73

Резюме

Введение. Сахарный диабет (СД) 2-го типа является значимой медицинской проблемой. Важной задачей является не только снижение уровня глюкозы крови у пациента, но и профилактика осложнений СД, воздействие на инсулинорезистентность и снижение массы тела.

Цель. Разработать эффективную и безопасную схему лечения пожилых женщин с СД 2-го типа, которая направлена, помимо компенсации углеводного обмена, на улучшение показателей липидного обмена и антропометрических показателей.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 80 женщин с СД 2-го типа в возрасте от 60 до 74 лет, которые были разделены на две группы по 40 чел. В 1-ю группу вошли пациентки с СД 2-го типа, получающие традиционную терапию. Пациентки 2-й группы получали разработанный нами способ лечения, включающий, помимо традиционной схемы, препарат Субетта®, холекальциферол в каплях. У всех женщин проводился сбор жалоб и анамнеза, оценка антропометрических показателей, глюкозы, гликированного гемоглобина, витамина D, липидного профиля.

Результаты. У всех пациенток с СД 2-го типа исходно отсутствовала компенсация углеводного обмена, наблюдалось абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия и недостаточность витамина D. Через 6 мес. на фоне применения препарата Субетта® и холекальциферола у пациенток 2-й группы достоверно улучшились антропометрические показатели, снизились уровни глюкозы и Hb_{A1c}, достигнув целевых значений, улучшились показатели липидного обмена: уменьшились уровни холестерина, ЛПНП, триглицеридов, увеличились уровни ЛПВП. Уровень витамина D достиг целевого диапазона. Эпизоды гипогликемии не регистрировались.

Заключение. Добавление к лечению пациенток с СД 2-го типа препарата Субетта® и холекальциферола способствовало достижению целевых показателей углеводного обмена, улучшению липидного профиля, снижению массы тела. Данный способ лечения хорошо переносится и имеет низкий риск гипогликемии, что особенно важно для пожилых пациентов.

Ключевые слова: углеводный обмен, сахароснижающая терапия, инсулинорезистентность, ожирение, атерогенная дислипидемия, витамин D

Для цитирования: Булгакова С.В., Башинская С.А., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А., Косарева О.В., Тренева Е.В., Курмаев Д.П., Сиротко И.И. Безопасный подход к терапии сахарного диабета 2-го типа у пациенток пожилого возраста. *Медицинский совет.* 2023;17(9):33–39. <https://doi.org/10.21518/ms2023-151>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A safe approach to the treatment of type 2 diabetes in elderly patients

Svetlana V. Bulgakova^{1✉}, osteoporosis63@gmail.com, Sofia A. Bashinskaya², Yulia A. Dolgikh¹, Lyudmila A. Sharonova¹, Olga V. Kosareva¹, Ekaterina V. Treneva¹, Dmitriy P. Kurmayev¹, Ilya I. Sirotko³

¹ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Samara City Hospital No. 4; 125, Michurin St., Samara, 443056, Russia

³ Ministry of Health of the Samara Region; 73, Leninskaya St., Samara, 443020, Russia

Abstract

Introduction. Type 2 diabetes is a significant medical problem. The solution to this problem lies not only in lowering the patient's blood glucose level, but also in preventing the complications of diabetes, influencing insulin resistance and normalizing body weight.

Aim. To develop an effective and safe treatment regimen for elderly women with type 2 diabetes, which is aimed at compensating carbohydrate metabolism, improving lipid metabolism and anthropometric parameters.

Materials and methods. The study involved 80 women with type 2 diabetes aged 60 to 74 years, who were divided into 2 groups of 40 people. Group 1 included patients with type 2 diabetes receiving traditional therapy for type 2 diabetes. Patients of the group 2 received the method of treatment developed by us, including, in addition to the traditional regimen, the drug Subetta®, cholecalciferol drops. All women collected complaints and anamnesis, assessed anthropometric parameters, glucose, glycated hemoglobin, vitamin D, lipid profile.

Results. All patients with type 2 diabetes initially were not compensated for carbohydrate metabolism, had abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, and vitamin D deficiency. Anthropometric parameters significantly improved, glucose and Hb_{A1c} levels decreased to target values in patients of group 2 after 6 months against the background of the use of Subetta® and cholecalciferol. Also in this group, the indicators of lipid metabolism improved: the levels of cholesterol, LDL, triglycerides decreased, and the levels of HDL increased. Vitamin D levels reached target range. No episodes of hypoglycemia were recorded.

Conclusions. The addition of Subetta® and cholecalciferol to the treatment of patients with type 2 diabetes contributed to the achievement of target indicators of carbohydrate metabolism, improved lipid profile, and weight loss. This method of treatment is well tolerated and has a low risk of hypoglycemia, which is especially important for elderly patients.

Keywords: carbohydrate metabolism, hypoglycemic therapy, insulin resistance, obesity, atherogenic dyslipidemia, vitamin D

For citation: Bulgakova S.V., Bashinskaya S.A., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Kosareva O.V., Treneva E.V., Kurmayev D.P., Sirotko I.I. A safe approach to the treatment of type 2 diabetes in elderly patients. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(9):33–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-151>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа, безусловно, является одной из значимых проблем современной медицины. Это связано с высокой частотой инвалидизации и смертности больных СД. Такая ситуация обусловлена развитием хронических осложнений СД. Одно из первых мест среди осложнений СД 2-го типа занимают сердечно-сосудистые заболевания, развитию и прогрессированию которых способствует атерогенная дислипидемия. Особенно актуальна данная проблема для лиц старшей возрастной группы. Именно пожилые пациенты составляют основную когорту больных СД 2-го типа, так как по данным статистики резкий рост численности таких пациентов наблюдается после 55–60 лет [1]. В связи с этим важной задачей врача является не только снижение уровня глюкозы крови у пациента, но и профилактика осложнений СД.

Как известно, СД 2-го типа в подавляющем большинстве случаев развивается на фоне абдоминального (висцерального) ожирения [2]. Именно висцеральный жир является фактором риска развития инсулинорезистентности – основного звена патогенеза СД 2-го типа [3]. Поэтому при лечении необходимым является воздействие на чувствительность тканей к инсулину и снижение массы тела. Важным аспектом антидиабетической терапии является то, что препараты для лечения пациентов пожилого возраста должны быть безопасны, доступны и просты в применении.

К препаратам, положительно влияющим на снижение инсулинорезистентности, относятся метформин и тиазолидиндионы. Метформин является препаратом первого выбора при СД 2-го типа при отсутствии противопоказаний и самым назначаемым из всех гипогликемических препаратов, так как относительно неплохо переносится. При решении вопроса о назначении метформина важно оценить наличие сопутствующей патологии. Возрастные пациенты часто имеют высокую коморбидность, распространенность которой превышает 60% среди людей старше 65 лет и более 80% – среди лиц старше 85 лет [4]. Большая часть этих заболеваний ассоциирована с хронической гипоксией, что может быть ограничением в назначении группы бигуанидов у таких пациентов. Тиазолидиндионы также имеют некоторые ограничения

к применению, особенно у пожилых. Эти препараты могут способствовать прибавке массы тела и ухудшению течения хронической сердечной недостаточности преимущественно за счет задержки жидкости. Поэтому у лиц пожилого возраста данная группа применяется достаточно редко.

В настоящее время существует еще один препарат, способный влиять на резистентность к инсулину. Это препарат Субетта®, который представляет собой технологически обработанные аффинно очищенные антитела к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина и эндотелиальной NO-синтазы. В основе молекулярных механизмов действия препарата лежит влияние на фосфорилирование внутриклеточных доменов β-субъединиц инсулинового рецептора, что приводит к повышению чувствительности соматических клеток к инсулину и усилению инсулинозависимого метаболизма глюкозы.

Цель исследования – разработать эффективную и безопасную схему лечения пожилых женщин с СД 2-го типа, которая направлена, помимо компенсации углеводного обмена, на улучшение показателей липидного обмена и антропометрических показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное рандомизированное исследование с участием 80 пациенток с СД 2-го типа.

Критериями включения пациенток в исследование были:

- возраст от 60 до 74 лет;
- женский пол;
- наличие СД 2-го типа;
- амбулаторное наблюдение с назначением сахароснижающей терапии, которая была представлена соблюдением рекомендаций по диете в виде стола №9 и физической активности, приемом комбинации гликлазида МВ и метформина;
- наличие подписанного информированного согласия.

Критериями исключения были:

- психические заболевания, в том числе деменция;
- нестабильная стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности менее чем за 6 мес. до включения пациентки в исследование;

- хроническая сердечная недостаточность III, IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association Functional Classification – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация);
- стенокардия напряжения III, IV функционального класса;
- инфаркт миокарда или проведение процедуры коронарной реперфузии менее чем 3 года назад;
- инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе;
- ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года;
- скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Сотрудничество по эпидемиологии хронических заболеваний почек) < 30 мл/мин/1,73 м²;
- определение исследователем невозможности включения пациента в это исследование.

Все включенные в исследование женщины были разделены на две равные группы по 40 чел. В 1-ю группу вошли пациентки с СД 2-го типа, получающие традиционную терапию СД 2-го типа (стол №9, физическая активность, гликлазид МВ, метформин). Средний возраст пациенток 1-й группы составил $68,25 \pm 4,12$ года. Пациентки с СД 2-го типа, которые вошли во 2-ю группу, получали разработанный нами способ лечения, подтвержденный патентом на изобретение [5]. Данный способ включает: стол №9, физическую активность, гликлазид МВ, метформин, Субетта®, холекальциферол в каплях (насыщающая доза в течение 1 мес. 8000 МЕ/сут, далее – поддерживающая 4000 МЕ/сут). Средний возраст пациенток 2-й группы составил $68,35 \pm 3,89$ года. Значимых различий по возрасту между пациентками обеих групп не было ($p > 0,05$).

Всем женщинам проводилось обследование, которое включало: сбор жалоб и анамнеза, оценку антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер), индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывали по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Лабораторное обследование включало определение следующих показателей в плазме крови: глюкозы, гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}), витамина D (25(OH)D), общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП). За целевое значение был принят уровень $\text{Hb}_{A1c} < 8,0\%$, глюкозы крови натощак – $< 8,0$ ммоль/л. Также оценивалась частота гипогликемических состояний.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью лицензированной программы STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., USA) на персональной ЭВМ. Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно антропометрические параметры, показатели углеводного и липидного обмена (табл. 1 и 2) в обеих группах обследованных женщин достоверно не отличались. Как видно из табл. 1, ИМТ пациенток как 1-й, так и 2-й группы соответствовал I степени ожирения. У всех наших пациенток было обнаружено увеличение ОТ более 80 см, что свидетельствует о наличии у них абдоминального типа распределения жировой ткани.

● **Таблица 1.** Антропометрические показатели женщин с сахарным диабетом 2-го типа исходно и через 6 месяцев наблюдения

● **Table 1.** Anthropometric parameters of women with type 2 diabetes at baseline and after 6-month follow-up

Показа- тель	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Достовер- ность раз- личий (p)
	Исходные значения		Через 6 месяцев		
Масса тела, кг	88,80 ± 9,70	89,50 ± 8,52	92,15 ± 9,78	86,78 ± 8,26	$p_{1-2} = 0,647$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,005$ $p_{2-4} < 0,001$
Индекс массы тела, кг/м²	33,39 ± 4,02	33,06 ± 3,17	34,65 ± 4,05	32,07 ± 3,27	$p_{1-2} = 0,832$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,004$ $p_{2-4} < 0,001$
Окруж- ность талии, см	113,0 ± 8,6	112,9 ± 6,8	115,0 ± 8,3	110,7 ± 6,5	$p_{1-2} = 0,992$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
Окруж- ность бедер, см	128,5 ± 7,9	127,7 ± 6,1	128,9 ± 7,8	126,8 ± 5,6	$p_{1-2} = 0,568$ $p_{1-3} = 0,820$ $p_{3-4} = 0,997$ $p_{2-4} = 0,001$

Примечание. p_{1-2} – достоверность различий между показателями группы 1 и 2 исходно; p_{1-3} – достоверность различий между показателями группы 1 исходно и через 6 месяцев; p_{3-4} – достоверность различий между показателями группы 1 и 2 через 6 месяцев; p_{2-4} – достоверность различий между показателями группы 2 исходно и через 6 месяцев.

Показатели были также оценены в динамике. Через 6 мес. наблюдения мы обнаружили значимое улучшение антропометрических показателей у пациенток 2-й группы (табл. 1). На фоне применения предложенного нами способа лечения значимо уменьшилась масса тела, ИМТ и ОТ ($p < 0,001$). Среди пациенток, получавших традиционную схему лечения, напротив, отмечено увеличение массы тела у 38 чел. (95%). Значения большинства показателей антропометрии в этой группе увеличились по сравнению как с исходными величинами, так и с результатами 2-й группы.

Несмотря на очевидную необходимость снижения массы тела, добиться ее значимого снижения в условиях имеющейся инсулинорезистентности, особенно в долгосрочной перспективе, в терапии пациентов с СД 2-го типа затруднительно. Гормонально-метаболические изменения, которые сопровождают начальное снижение массы тела, в итоге увеличивают синтез анорексигенных гормонов и, как следствие, аппетит [6]. Зачастую контроль образа жизни замедляет набор массы тела, однако не позволяет кардинально устранить данную проблему. Так, в исследовании Look AHEAD пациенты снижали массу тела на 4–10% в течение 4–6 мес., а затем, после выхода на плато, происходил ее постепенный набор [7]. Дополнительным фактором, снижающим эффективность мероприятий по контролю массы тела, является применение сахароснижающих препаратов, механизм действия которых ассоциирован с набором массы тела. Помимо инсулина, к препаратам, применение которых ассоциировано с высокой вероятностью прибавки массы тела,

● **Таблица 2.** Результаты исследования уровня витамина D, углеводного и липидного обмена у женщин с сахарным диабетом 2-го типа исходно и через 6 месяцев наблюдения

● **Table 2.** The results of vitamin D, carbohydrate and lipid metabolic tests in women with type 2 diabetes at baseline and after 6-month follow-up

Показатель	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Достоверность различий (p)
	Исходные значения		Через 6 месяцев		
Витамин D, нг/мл	22,70 ± 3,50	21,55 ± 3,03	22,25 ± 3,27	52,38 ± 4,63	p ₁₋₂ = 0,156 p ₁₋₃ = 0,398 p ₃₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	8,48 ± 0,74	8,51 ± 0,77	8,45 ± 0,70	6,92 ± 0,38	p ₁₋₂ = 0,780 p ₁₋₃ = 0,881 p ₃₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001
Hb _{A1c} , %	8,17 ± 0,29	8,18 ± 0,28	8,21 ± 0,27	7,22 ± 0,25	p ₁₋₂ = 0,322 p ₁₋₃ = 0,977 p ₃₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001
Холестерин общий, ммоль/л	6,21 ± 0,65	6,39 ± 0,53	6,36 ± 0,57	6,16 ± 0,44	p ₁₋₂ = 0,992 p ₁₋₃ = 0,119 p ₃₋₄ = 0,073 p ₂₋₄ = 0,263
ЛПНП, ммоль/л	5,08 ± 0,57	5,23 ± 0,44	5,27 ± 0,47	4,97 ± 0,38	p ₁₋₂ = 0,198 p ₁₋₃ = 0,030 p ₃₋₄ = 0,007 p ₂₋₄ < 0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,65 ± 0,35	0,54 ± 0,31	0,60 ± 0,09	0,61 ± 0,10	p ₁₋₂ = 0,141 p ₁₋₃ = 0,012 p ₃₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,554
Триглицериды, ммоль/л	1,83 ± 0,39	1,85 ± 0,30	1,94 ± 0,42	1,56 ± 0,29	p ₁₋₂ = 0,841 p ₁₋₃ = 0,151 p ₃₋₄ = 0,004 p ₂₋₄ < 0,001

Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; Hb_{A1c} – гликированный гемоглобин; p_{1-2} – достоверность различий между показателями группы 1 и 2 исходно; p_{1-3} – достоверность различий между показателями группы 1 исходно и через 6 месяцев; p_{3-4} – достоверность различий между показателями группы 1 и 2 через 6 месяцев; p_{2-4} – достоверность различий между показателями группы 2 исходно и через 6 месяцев.

относятся секретогоги инсулина – препараты сульфонилмочевины (ПСМ) и меглитиниды. В основном набор массы тела напрямую связан с частотой гипогликемий и варьирует в зависимости от поколения ПСМ [8].

В метаанализе, проведенном в 2015 г. J.P. Domescq et al., была показана прибавка в массе тела при приеме различных ПСМ: глибенкламид в среднем приводил к прибавке на 2,6 кг, глипизид – на 2,2 кг, глимеиприд – на 2,1 кг, гликлазид – на 1,8 кг [9]. Совместное назначение секретогогов с метформином может способствовать некоторому сдерживанию прибавки массы тела.

Применение препарата Субетта® в составе комплексной терапии СД 2-го типа способствует восстановлению чувствительности рецептора к эндогенному и экзогенному инсулину. Препарат благоприятно воздействует как на функцию жировой ткани, повышая концентрацию адипонектина, так и на эндотелиальную функцию,

восстанавливая уровень NO, способствуя уменьшению выраженности процессов сосудистого ремоделирования и улучшая периферическую микроциркуляцию [10].

В настоящее время известно много эффектов витамина D, которые он оказывает через специфические рецепторы (VDR – Vitamin D Receptor), расположенные более чем в 40 тканях организма человека. Помимо основного эффекта в отношении кальций-фосфорного обмена, он способен оказывать влияние на углеводный и липидный обмен, является иммуномодулятором, снижает выработку провоспалительных молекул, регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, участвует в секреции гормонов [11]. Дефицит витамина D ассоциирован с рядом хронических заболеваний, в том числе с СД 2-го типа и ожирением. Недостаток данного витамина способствует повышению инсулинорезистентности, снижению секреции инсулина, поддерживает воспаление в тканях поджелудочной железы, усугубляя течение СД 2-го типа. Отмечено, что наличие ожирения является дополнительным фактором риска дефицита витамина D [12, 13], а также по данным метаанализов ухудшает эффективность терапии холекальциферолом, уменьшая прирост уровня 25(OH)D примерно на 15 нг/мл [14]. В то же время имеются сведения о благотворном влиянии витамина D на жировую ткань, хотя результаты исследований неоднозначны [15]. Достаточной концентрацией 25(OH)D для отдельных категорий пациентов, к которым относятся пожилые лица, имеющие высокий риск переломов и падений, являются уровни выше 30 нг/мл (75 нмоль/л). Безопасным и в то же время целевым диапазоном, достаточным для проявления неклассических эффектов витамина D, рекомендовано считать уровень 25(OH)D 30–60 нг/мл [16].

В нашем исследовании уровень 25(OH)D исходно достоверно не отличался между группами ($p = 0,156$) и был ниже 30 нг/мл в обеих группах пациенток с СД 2-го типа, что соответствует недостаточности витамина D (табл. 2). Через 6 мес. наблюдения в 1-й группе женщин с СД 2-го типа данный показатель не изменился ($p = 0,398$), в то время как у пациенток, получавших предложенный нами способ лечения, содержание витамина D достоверно увеличилось и достигло целевых значений ($p < 0,001$).

Таким образом, добавление препарата Субетта® и холекальциферола в комплексную терапию СД 2-го типа способствует снижению инсулинорезистентности, благоприятно влияет на тенденцию снижения массы тела, снижает выраженность висцерального ожирения.

СД 2-го типа часто сопровождается нарушениями липидного обмена, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза и высокому риску развития сердечно-сосудистой патологии. Дислипидемия при СД 2-го типа характеризуется гипертриглицеридемией и низкими значениями ЛПВП [17, 18]. Известно, что снижение массы тела ассоциировано с уменьшением метаболических рисков, улучшением показателей липидного и углеводного обмена [19]. Мы проанализировали эти показатели (табл. 2), и было выявлено, что исходно все

пациентки не были компенсированы, их целевые значения гликемического контроля превышали рекомендуемый. Оценка показателей липидного обмена показала наличие атерогенной дислипидемии у данных пациентов (табл. 2). Отмечалась гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, высокий уровень ЛПНП и низкий уровень ЛПВП.

Уровни глюкозы крови натощак и Hb_{A1c} у пациенток с СД 2-го типа 2-й группы на фоне добавления к терапии препарата Субетта® и холекальциферола достоверно снизились ($p < 0,001$) и соответствовали целевым значениям (табл. 2).

Положительные эффекты в отношении показателей углеводного обмена при добавлении препарата Субетта® к комбинированной терапии пациентов с СД 2-го типа были получены и в других исследованиях. Так, по данным С.В. Воробьева и др., среднее снижение Hb_{A1c} в абсолютном выражении через 3 мес. терапии у пациентов с СД 2-го типа составило 1,13%, а уровня гликемии натощак – 2,17 ммоль/л. При этом не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления и ни одного нежелательного явления, имеющего связь с препаратом Субетта® [20]. Успешное применение данного препарата описано не только при СД 2-го типа, но и при предиабете [21].

Витамин D также способен улучшать гликемический контроль. Так, в метаанализе 24 исследований было показано, что применение витамина D в дозе 4000 МЕ/сут у пациентов с СД 2-го типа приводит к значимому снижению гликемии натощак, Hb_{A1c} и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [22, 23].

При оценке показателей липидного обмена во 2-й группе нами выявлено значимое уменьшение концентрации общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, а также достоверное увеличение концентрации ЛПВП ($p < 0,001$). При этом у пациенток 1-й группы,

которые получали традиционную терапию, большинство параметров углеводного и липидного обмена не отличались от исходных, однако была выявлена отрицательная динамика следующих показателей: повышение уровня ЛПНП ($p = 0,030$) и снижение уровня ЛПВП ($p = 0,012$).

Применение витамина D также способно оказывать положительное воздействие на липидный обмен. Так, по данным ряда авторов, показано снижение уровня ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов и увеличение уровня ЛПВП у пациентов с СД 2-го типа на фоне приема витамина D [24–26].

Также мы оценивали переносимость терапии и частоту гипогликемических состояний. В группе пациенток, принимающих традиционную сахароснижающую терапию, отмечалось снижение работоспособности, слабость и апатия у 35 женщин (87,5%), а у двух (5%) произошли переломы (лучевой кости в типичном месте и плюсневой кости). Эпизоды гипогликемии в данной группе были зафиксированы у 9 женщин, что составляет 22,5%. Переносимость предложенной нами схемы терапии во 2-й группе была хорошей, нежелательных явлений и гипогликемий отмечено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, добавление к лечению пациенток с СД 2-го типа препарата Субетта® и холекальциферола способствовало не только достижению целевых показателей углеводного обмена, но и улучшению липидного обмена, снижению массы тела, объема абдоминальной жировой ткани. При этом стоит отметить хорошую переносимость данного способа лечения и низкий риск гипогликемических состояний, что особенно важно для пациентов старшего возраста.



Поступила / Received 08.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2023

Принята в печать / Accepted 26.04.2023

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019;22(25):4–61. <https://doi.org/10.14341/DM12208>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Zheleznyakova A.V. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(25):4–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12208>.
- Сагирова Р.И., Вербовой А.Ф. Инсулинорезистентность – основа сахарного диабета 2-го типа. *РМЖ*. 2017;25(14):1039–1042. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Insulinorezistentnosty_osnova_saharnogo_diabeta_2-go_tipa/.
- Sagirova R.I., Verbovoy A.F. Insulin resistance as the basic cause of diabetes mellitus type 2. *RMJ*. 2017;25(14):1039–1042. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Insulinorezistentnosty_osnova_saharnogo_diabeta_2-go_tipa/.
- Björntorp P., Rosmond R. Visceral obesity and diabetes. *Drugs*. 1999;58 (Suppl. 1):13–18. <https://doi.org/10.2165/00003495-199958001-00005>.
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
- Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
- Булгакова С.В., Башинская С.А. Способ лечения больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа. Патент RU 2750523 C1, 29.06.2021. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46316764>.
- Bulgakova S.V., Bashinskaya S.A. A method for the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Patent RU 2750523 C1, 29.06.2021. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46316764>.
- Lau D.C., Teoh H. Impact of Current and Emerging Glucose-Lowering Drugs on Body Weight in Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2015;39(Suppl. 5): S148–S154. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2015.09.090>.
- Wing R.R., Bolin P., Brancati F.L., Bray G.A., Clark J.M., Coday M. et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145–154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>.
- 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>.

9. Domecq J.P., Prutsky G., Leppin A., Sonbol M.B., Altayar O., Undavalli C. et al. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):363–370. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3421>.
10. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Дудинская Е.Н., Сизова Е.Е. Вызов современной эндокринологии: поиски комбинированной терапии в условиях инсулинорезистентности (лекция). *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020;9(1):60–69. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-60-69>.
Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Дудинская Е.Н., Сизова Е.Е. Challenge in modern endocrinology: search for combined treatment on the back of insulin resistance (lecture). *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2020;9(1):60–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-60-69>.
11. Liao E.P. (ed.). *Extraskeletal Effects of Vitamin D: A Clinical Guide (Contemporary Endocrinology)*. Totowa, NJ: Humana Cham, Springer; 2018. 254 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-73742-3>.
12. Walsh J.S., Bowles S., Evans A.L. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(6):389–394. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000371>.
13. Vranić L., Mikolašević I., Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):541. <https://doi.org/10.3390/medicina55090541>.
14. De Oliveira L.F., de Azevedo L.G., da Mota Santana J., de Sales L.P.C., Pereira-Santos M. Obesity and overweight decreases the effect of vitamin D supplementation in adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):67–76. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09527-7>.
15. Chattranukulchai Shantavasinkul P., Nimitphong H. Vitamin D and Visceral Obesity in Humans: What Should Clinicians Know? *Nutrients.* 2022;14(15):3075. <https://doi.org/10.3390/nu14153075>.
16. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Рожинская Л.Я. и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. *Остеопороз и остеопатии.* 2021;24(4):4–26. <https://doi.org/10.14341/osteo12937>.
Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Povalyaeva A.A., Rozhinskaya L.Ya. et al. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;24(4):4–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12937>.
17. Kaze A.D., Santhanam P., Musani S.K., Ahima R., Echouffo-Tcheugui J.B. Metabolic Dyslipidemia and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Findings From the Look AHEAD Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e016947. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016947>.
18. Kane J.P., Pullinger C.R., Goldfine I.D., Malloy M.J. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol.* 2021;61:21–27. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.08.013>.
19. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020;9(1):17–26. Режим доступа: https://endocrinology-journal.ru/patrn/pdf/endocrinology_1_2020.pdf.
Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Modern opportunities of metabolic health management in patients with obesity and carbohydrate metabolism disorders. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2020;9(1):17–26. (In Russ.) Available at: https://endocrinology-journal.ru/patrn/pdf/endocrinology_1_2020.pdf.
20. Воробьев С.В., Петровская Е.Ю., Кузьменко Н.А., Хрипун И.А. Новый препарат в комплексной терапии сахарного диабета пострегистрационный опыт применения у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. *Медицинский совет.* 2018;(16):86–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-86-92>.
Vorobyev S.V., Petrovskaya E.Yu., Kuzmenko N.A., Khripun I.A. A new drug in the complex therapy of diabetes mellitus. Post-registration experience in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(16):86–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-86-92>.
21. Косарева О.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А. Применение препарата Субетта® в терапии нарушенной толерантности к глюкозе у пациента с непереносимостью метформина (клинический случай). *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2022;11(4):95–100. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-4-95-100>.
Kosareva O.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A. Use of Subetta® in the treatment of impaired glucose tolerance in a patient with metformin intolerance (clinical case). *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2022;11(4):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-4-95-100>.
22. Mirhosseini N., Vatanparast H., Mazidi M., Kimball S.M. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3097–3110. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01024>.
23. Randhawa F.A., Mustafa S., Khan D.M., Hamid S. Effect of Vitamin D supplementation on reduction in levels of HbA1c in patients recently diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus having asymptomatic Vitamin D deficiency. *Pak J Med Sci.* 2017;33(4):881–885. <https://doi.org/10.12669/pjms.334.12288>.
24. Moreira-Lucas T.S., Duncan A.M., Rabasa-Lhoret R., Vieth R., Gibbs A.L., Badawi A., Wolever T.M. Effect of vitamin D supplementation on oral glucose tolerance in individuals with low vitamin D status and increased risk for developing type 2 diabetes (EVIDENCE): A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):133–141. <https://doi.org/10.1111/dom.12794>.
25. Swart K.M., Lips P., Brouwer I.A., Jorde R., Heymans M.W., Grimnes G. et al. Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(6):1043–1053. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy078>.
26. Mirhosseini N., Rainsbury J., Kimball S.M. Vitamin D Supplementation, Serum 25(OH)D Concentrations and Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:87. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00087>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Булгакова
 Концепция и дизайн исследования – С.А. Башинская
 Написание текста – С.А. Башинская, Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова
 Сбор и обработка материала – С.А. Башинская
 Обзор литературы – Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева
 Перевод на английский язык – Л.А. Шаронова
 Анализ материала – С.А. Башинская, Ю.А. Долгих, Е.В. Тренева
 Статистическая обработка – Д.П. Курмаев
 Редактирование – С.В. Булгакова, О.В. Косарева, Е.В. Тренева, И.И. Сиротко
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Булгакова

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Bulgakova
 Study concept and design – Sofia A. Bashinskaya
 Text development – Sofia A. Bashinskaya, Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova
 Collection and processing of material – Sofia A. Bashinskaya
 Literature review – Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva
 Translation into English – Lyudmila A. Sharonova
 Material analysis – Sofia A. Bashinskaya, Yulia A. Dolgikh, Ekaterina V. Treneva
 Statistical processing – Dmitriy P. Kurmayev
 Editing – Svetlana V. Bulgakova, Olga V. Kosareva, Ekaterina V. Treneva, Ilya I. Sirotko
 Approval of the final version of the article – Svetlana V. Bulgakova

Информация об авторах:

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com

Башинская Софья Андреевна, врач-эндокринолог, Самарская городская больница №4; 443056, Россия, Самара, ул. Мичурина, д. 125; <https://orcid.org/0000-0001-8713-0884>; bd.v@bk.ru

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; la.sharanova@samsmu.ru

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>; o.v.kosareva@samsmu.ru

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru

Курмаев Дмитрий Петрович, ассистент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru

Сиротко Илья Иванович, д.м.н., профессор, руководитель управления организации социально значимой и специализированной медицинской помощи, Министерство здравоохранения Самарской области; 443020, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73; <https://orcid.org/0000-0002-8884-7016>; sirotkoll@samregion.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Geriatrics and Age Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com

Sofia A. Bashinskaya, Endocrinologist, Samara City Hospital No. 4; 125, Michurin St., Samara, 443056, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8713-0884>; bd.v@bk.ru

Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Geriatrics and Age Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Geriatrics and Age Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; la.sharanova@samsmu.ru

Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Geriatrics and Age Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>; o.v.kosareva@samsmu.ru

Ekaterina V. Treneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Geriatrics and Age Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru

Dmitriy P. Kurmayev, Assistant of the Department of Geriatrics and Age Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru

Ilya I. Sirotko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Organization of Socially Significant and Specialized Medical Care, Ministry of Health of the Samara Region; 73, Leninskaya St., Samara, 443020, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8884-7016>; sirotkoll@samregion.ru

Нейропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа

А.С. Кокин, <https://orcid.org/0000-0002-9093-7985>, Kokin.artem45@gmail.com

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

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

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

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

Резюме

В назначениях врача-эндокринолога пациентам с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в последнее время все чаще фигурируют агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), относящиеся к группе, воздействующей на инкретиновую систему организма. Помимо выраженного сахароснижающего эффекта и безопасности, эти препараты также обладают множеством плеiotропных свойств, ввиду наличия рецепторов к глюкагоноподобному пептиду первого типа (ГПП-1Р) в эндотелии сосудов, почках, сердце и нервной ткани. Целью настоящей работы является описание наиболее изученных нейропротекторных эффектов этого класса препаратов. В качестве материалов в ходе работы использовались исследования отечественных и зарубежных коллег, опубликованные в период 2008–2022 гг. Анализ работ показал, что нейропротективное действие арГПП-1 связано с активацией соответствующих рецепторных систем в ЦНС, которая ведет к повышению клеточной выживаемости в условиях ишемии путем снижения активных форм кислорода, стимуляции бета-окисления митохондриями, снижения синтеза провоспалительных цитокинов. Кроме того, при анализе литературы также установлена положительная роль арГПП-1 и при нейродегенеративных заболеваниях – препараты уменьшают количество аномальных белков (альфа-синуклеина, микротубулярного Т-пептида и др.), снижают активность неферментативного гликирования белков в условиях гипергликемии, а также снижают инсулинорезистентность. Описанные выше эффекты были получены в ходе доклинических испытаний арГПП-1, в то же время они продемонстрировали свою эффективность и в ходе некоторых клинических испытаний. Однако полученных данных пока недостаточно для формирования четких показаний для этого класса препаратов в неврологии, поэтому тема требует дальнейшего изучения и больших клинических испытаний.

Ключевые слова: нейропротекция, нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, инкретины, инкретиномиметики

Для цитирования: Кокин А.С., Суплотова Л.А., Душина Т.С., Макарова О.Б. Нейропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа. *Медицинский совет.* 2023;17(9):40–46. <https://doi.org/10.21518/ms2023-159>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroprotective potential of incretinomimetics

Artem S. Kokin, <https://orcid.org/0000-0002-9093-7985>, Kokin.artem45@gmail.com

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

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

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

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

Abstract

In the prescriptions of an endocrinologist to patients with diabetes mellitus, glucagon-like peptide agonists, belonging to the group that affects the incretin system of the body, have recently been increasingly appearing. In addition to the pronounced hypoglycemic effect and high safety, these drugs also have many pleiotropic properties due to the presence of glucagon-like peptide receptors in the vascular endothelium, kidneys, heart and nervous tissue. The purpose of this work is to describe the most studied neuroprotective effects of this class of drugs. As materials in the course of the work, studies of domestic and foreign colleagues published in the period from 2008 to 2022 were used. Our work has shown that the neuroprotective effect of GLP-1 is associated with the activation of the corresponding receptor systems in the central nervous system, which leads to increased cellular survival in ischemic conditions by reducing reactive oxygen species, stimulating beta-oxidation by mitochondria, and reducing pro-inflammatory cytokines. In addition, the analysis of the literature also established the positive role of GLP-1 in neurodegenerative diseases – drugs reduce the amount of abnormal proteins (alpha-synuclein, microtubular T-peptide, etc.), reduce the activity of non-enzymatic glycation of proteins in hyperglycemia, as well as reduce insulin resistance. The effects described above were analyzed during preclinical trials of GLP-1, and also demonstrated their validity in human models during some clinical trials. However, the data obtained is not yet sufficient to form clear indications for this class of drugs in neurology, so the topic requires further study and large clinical trials.

Keywords: neuroprotection, neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, glucagon-like peptide type 1 agonists, incretins

For citation: Kokin A.S., Suplotova L.A., Dushina T.S., Makarova O.B. Neuroprotective potential of incretinomimetics. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):40–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-159>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время группа препаратов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1) все более широко входит в рутинную практику гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Учитывая высокую коморбидность этой группы пациентов, вопрос о дополнительных плейотропных эффектах данного класса препаратов становится все более актуальным ввиду возможности открытия новых терапевтических окон и дополнительных показаний для их назначения. В настоящей статье авторский коллектив предлагает для ознакомления обзор данных отечественных и зарубежных исследований за период 2008–2022 гг., касающихся нейропротективного эффекта арГПП-1.

Инкретины – белки, выделяющиеся в различных отделах тонкой кишки в ответ на поступление в нее макронутриентов [1]. В настоящее время среди инкретинов наиболее изученными являются глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1-го типа (ГПП-1). Попадая в системный кровоток, инкретины связываются с ГПП-1Р, расположенными главным образом в желудке и печени. Однако группой работ было показано, что ГПП-1Р также локализуется и вне ЖКТ, в том числе в лобных долях, коре головного мозга, мозжечка, черной субстанции, гипоталамусе и ретикулярной формации [2, 3]. Причем 2 последние структуры продемонстрировали способность к самостоятельной секреции инкретинов [3]. Кроме того, ГПП-1Р располагаются и в дорсальных участках блуждающего нерва, ингибируя его активность, что в конечном счете приводит к снижению моторики желудка, уменьшению секреции желчного и панкреатического секрета. В то же время стимуляция ГПП-1Р в ядрах гипоталамуса опосредованно (через интерлейкины 1 и 6) приводит к формированию чувства насыщения [4]. Действие на желудок также осуществляется и напрямую через систему вторичных мессенджеров, таких как циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и G-белки [5], которые снижают скорость его опорожнения и уменьшают количество секретируемой соляной кислоты [6]. Таким образом достигается равномерное поступление макронутриентов в тонкую кишку и более «сглаженное» всасывание продуктов их метаболизма в кровь, что положительно отражается на уровне прандиальной гликемии. Кроме того, инкретины так же воздействуют и на поджелудочную железу, ингибируя секрецию глюкагона альфа-клетками, оказывая антиапоптотический эффект на бета-клетки и регулируя секрецию инсулина [6, 7]. Также существуют данные об антидепрессивном и положительном когнитивном эффектах инкретинов [7–9].

В дальнейшем инкретины подвергаются протеолизу ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа в почках.

Классами препаратов, влияющих на данные процессы, являются ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа и арГПП-1. Первая группа препаратов замедляет метаболизм эндогенного ГПП-1, увеличивая тем самым период его полураспада. В то же время препараты второй группы являются синтетическими аналогами ГПП-1 и не влияют при этом на эндогенные процессы синтеза, секреции и метаболизма инкретинов. Также в настоящее время ведется активная работа над новым классом препаратов, являющихся двойными агонистами рецепторов ГПП-1 и ГИП [10].

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1-ГО ТИПА

В зависимости от механизма возникновения повреждение ЦНС можно разделить на травматическое и нетравматическое. В настоящее время наиболее изученным остается вопрос влияния ГПП-1 при нетравматических поражениях мозга. По данным M. Flanagan и J. Sonnen [11], механизмы нетравматического нейронального повреждения несколько разнятся в зависимости от локализации повреждаемого участка. Так, некоторые механизмы, работающие в ЦНС, могут не реализовываться на периферических участках нервной системы. Однако существует также и ряд универсальных процессов, по которым повреждение тканей нервной системы воплощается вне зависимости от локализации. Такими механизмами являются ацидоз, активное воспаление с вовлечением циклооксигеназы 2-го типа, системы интерлейкинов и образованием активных форм кислорода, ишемическое повреждение нервных структур и ускоренный апоптоз нейронов / глиальных клеток [11, 12]. Большинство авторов признается существенная роль ГПП-1 в снижении ацидоза, количества активных форм кислорода и уменьшении апоптоза при ишемии-реперфузии [13, 14], а также при прочих неишемических процессах (исключая активное инфекционное поражение). Патогенетическое обоснование данных процессов изучено не полностью. В большинстве работ упоминается воздействие ГПП-1 на ГПП-1Р, находящиеся на поверхности нейронов с дальнейшей активацией цАМФ. Увеличение цАМФ в цитозоле нейрона вызывает, помимо прочего, экспрессию цАМФ-зависимого связывающего протеина (cAMP-response element-binding protein – CREB) [13, 15], который неспецифическим образом уменьшает образование активных форм кислорода путем экспрессии ряда генов [16]. Кроме того, в исследовании нейрональной ткани щенков за авторством K. Timper и A. del Río-Martín [17] было

показано, что воздействие на ГПП-1Р астроцита вызывает увеличение концентрации фактора роста фибробластов 21 типа (fibroblast growth factor – type 21 – FGF-21) в цитозоле, который в свою очередь имеет множество эффектов, главным из которых является увеличение захвата глюкозы астроцитом (механизм данного взаимодействия неизвестен; предположительно – FGF-21 увеличивает экспрессию ГЛЮТ-белковой системы). Кроме того, в этом же исследовании было продемонстрировано положительное влияние ГПП-1 на функцию митохондриального дыхания астроцитов, увеличение интенсивности бета-окисления и ингибирование проапоптотических белков, таких как Bel2 и BrdU, что в итоге приводило к увеличению клеточной выживаемости. Стоит отметить, что результаты, полученные авторами данного исследования, были продемонстрированы в условиях дефицита глюкозы при нормальных значениях оксидации крови, что свидетельствует о неишемическом нейропротекторном эффекте ГПП-1. Кроме того, существуют работы, показывающие снижение области поражения мозга крыс при токсическом воздействии соединений ртути [18].

В работе S. Nizari и M. Basalay [19] было исследовано нейропротекторное действие арГПП-1 в условиях ишемии. В данном исследовании моделировались транзиторные периоды ишемии (по 90 минут) и дальнейшей реперфузии (в течение 24 часов) мозга крыс путем окклюзии средней мозговой артерии. При этом животные были поделены на 2 группы: крысы в первой группе подвергались ишемии-реперфузии без участия каких-либо дополнительных фармакологических препаратов, а крысы второй группы подвергались аналогичному воздействию с добавлением эксенатида-4. В дальнейшем исследователями микроскопировались стеклопрепараты мозга крыс из обеих групп со сравнением результатов: выяснилось, что объем ишемического поражения мозга крыс из второй группы значительно ниже, чем у представителей первой группы. Механизм данного явления заключается в дилатационном воздействии ГПП-1 на артериолы кортикального слоя, что сопровождается усилением перфузии мозга, снижением анаэробного гликолиза, понижением концентрации лактата и большей оксигенацией нервной ткани. Результаты данного исследования оказались весьма воспроизводимы и были несколько раз получены в экспериментах [20, 21]. Исследования I. Augestad также показали эффективность эксенатида-4 в отдаленном периоде инсульта у мышей [22]. Кроме того, на экспериментальных моделях кислородной депривации астроцитов *in vitro* было показано снижение количества провоспалительных цитокинов, таких как эндотелиальный фактор роста сосудов типа А, матриксная металлопротеиназа 9 типа, лиганд хемокина 1 типа и фактор хемоаттрактанта моноцитов, выделяющихся при продолжительной ишемии [23]. Существуют данные также о положительном влиянии арГПП-1 при субарахноидальном кровоотечении у крыс через воздействие на аналогичные с ишемическим повреждением патогенетические связи [24].

Нейродегенеративные процессы – особый вид нетравматических поражений мозга. Основная патогенетическая

предпосылка развития нейродегенеративных заболеваний заключается в нарушении функционирования метаболических систем, в частности в *de novo* синтезе таких веществ, как бета-амилоид, микротубулярный связанный Т-пептид, альфа-синуклеин, которые нарушают гомеостаз нейроцитов и межнейрональные взаимоотношения [25, 26]. Кроме того, существует ряд работ, показывающих большое значение развивающихся инсулинорезистентности и неферментативного гликирования белков, что является общим патогенетическим звеном нейродегенерации и СД 2 [27, 28].

Будучи мощным анаболическим гормоном, инсулин, помимо очевидных влияний на углеводный обмен, в ЦНС также обеспечивает экспрессию генов белков, отвечающих за функционирование сигнальных путей аутофагии, митоза, нервно-импульсных передач, митохондриальных функций, процессов нормального метаболизма токсических веществ [28–30], и тем самым увеличивает нейрональную выживаемость [31, 32]. Показано, что при нейродегенеративных заболеваниях эффекторные влияния инсулина на ЦНС снижаются вследствие развития инсулинорезистентности (являющейся результатом снижения экспрессии рецепторов инсулина, уменьшения активности тирозинкиназы и ингибирования инозитол-фосфатного сигнального пути), а в случае комбинации этой группы заболеваний с СД в патогенез включается также и абсолютная недостаточность инсулина. Таким образом, взаимоотношения инсулин – ЦНС играют значительную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [33].

Роль инкретинов при нейродегенеративных заболеваниях определяется несколькими позициями: активация ГПП-1Р приводит к уже описанным выше нейропротекторным явлениям (например, увеличение активности бета-окисления и, как следствие, улучшение функции митохондрий нейроцитов), инкретины ведут к уменьшению повреждений дофаминергической системы мозга при болезни Паркинсона [34], а также инкретины опосредованно улучшают инсулиновый статус организма в целом и ЦНС в частности. Таким образом, инкретины воздействуют на несколько крупных патогенетических звеньев развития нейродегенерации: инсулиновую недостаточность, метаболизм аномальных протеинов (возникающих в том числе в результате неферментативного гликирования) [35], а также оксидативный стресс и нейровоспаление [36]. Большинство данных эффектов были диагностированы на животных моделях [37].

С целью валидации данных, полученных в ходе экспериментальных работ, было проведено несколько исследований по наиболее типичным представителям класса арГПП-1.

Семаглутид – один из трех пролонгированных арГПП-1, прием которого возможен 1 раз в неделю. Аффинность препарата к ГПП-1Р составляет 94% по сравнению с нативным ГПП-1 [35]. В настоящее время эффективность семаглутида в отношении нейродегенеративных заболеваний была подтверждена на животных моделях. Так, семаглутид показывал снижение количества альфа-синуклеина, увеличение нейротрофического глиального клеточного фактора [36], уменьшение интенсивности

окислительного стресса и апоптоза у мышей [35, 38]. Однако, несмотря на эмпирически подтвержденную эффективность семаглутида на биологических моделях, в работе по изучению фармакокинетики арГПП-1 было показано, что неацилированные непегилированные арГПП-1, к которым относится семаглутид, не пересекают гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [39].

В биохимических исследованиях было показано, что лираглутид реализует все эффекты, присущие арГПП-1, и дополнительно снижает концентрации проапоптотических факторов, таких как ядерный фактор-каппа β , молекулу межклеточной адгезии 1, каспазу-3 [40]. Тем не менее исследования фармакокинетики препарата относительно ГЭБ противоречивы – так, в уже упомянутом исследовании T.S. Salameh [39] лираглутид не проникал через ГЭБ, в то же время данные исследования K. Hunter [41] показывают фактическое поглощение препарата мозговыми тканями. Эффективность лираглутида в рамках нейропротекции подтверждена на моделях крыс в исследовании за авторством S. Zeng [42].

РОЛЬ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1-ГО ТИПА ПРИ ИНСУЛЬТЕ

Частота встречаемости ишемического инсульта у пациентов с сопутствующей патологией в виде СД в 2 раза больше по сравнению с группами пациентов без СД. Кроме того, на долю данных пациентов приходится 20% всех смертей в результате ишемического инсульта [43]. В настоящее время существует множество работ, показывающих эффективность лираглутида [40, 44], лисисенатида [45], семаглутида [46, 47] при ишемическом поражении мозга у крыс (в основном через митогенактивируемую протеинкиназу (MAPK-систему)). Семаглутид также показал свою эффективность в снижении рисков наступления первого инсульта у людей с СД2 в проспективных исследованиях SUSTAIN 6 [48], в ходе которых было обследовано 6 480 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, у 108 из которых развился ишемический инсульт. Пациенты были заблаговременно поделены на тестовую (получавшую семаглутид) и контрольную группы, при сравнении которых выяснилось, что применение семаглутида достоверно снижало количество любых инсультов по сравнению с плацебо (0,8 против 1,1 случая инсульта на 100 пациенто-лет наблюдения соответственно [ДИ 0,46–1,00], $p = 0,048$), а также уменьшало частоту окклюзии мелких сосудов головного мозга (0,3 против 0,7 случая на 100 пациенто-лет наблюдения [ДИ 0,29–0,89], $p = 0,017$). Суммарный эффект семаглутида на мозговые сосудистые катастрофы представлен на *рис. 1*.

Анализ данных исследования REWIND показал, что дулаглутид снижает риск ишемического инсульта (ОР 0,75 [ДИ 0,59–0,94], $p = 0,012$), не влияя при этом на частоту геморрагических инсультов [49]. Лираглутид показал наименьшую эффективность в отношении снижения частоты инсультов в исследовании LEADER (*рис. 2*) [50].

Авторы утверждают, что данные результаты обусловлены положительным влиянием арГПП-1 на сосуды мелкого калибра ЦНС – главным образом за счет предотвращения риска окклюзии этих сосудов. При этом работ, показывающих положительное влияние арГПП-1 на пациентов в отдаленном периоде ишемического инсульта, пока нет.

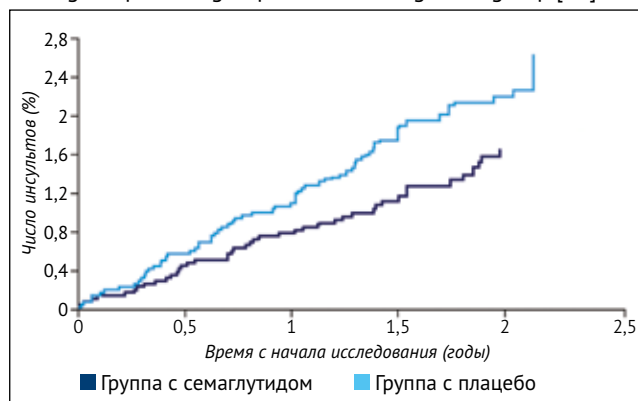
РОЛЬ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1-ГО ТИПА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

По данным исследования американской академии неврологии, риск развития болезни Паркинсона у пациентов с СД значительно выше, по сравнению со здоровыми людьми. Также имеются данные об увеличенном риске развития и болезни Альцгеймера у пациентов с СД [51]. В связи с этим изучение вопросов нейропротекции при нейродегенеративных заболеваниях «диабетических» препаратов становится особенно актуальным.

Для исследования клинического эффекта семаглутида в 2018 г. инициированы 2 больших плацебо-контролируемых исследования – EVOKE и EVOKE PLUS, в ходе

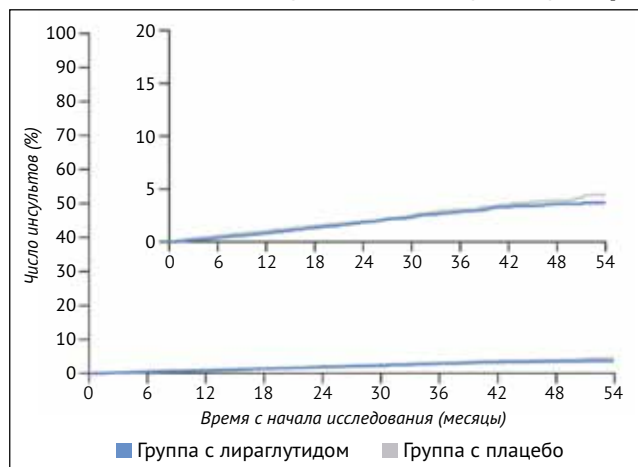
● **Рисунок 1.** Сравнение частоты наступления инсульта среди групп с плацебо и семаглутидом [48]

● **Figure 1.** Comparative analysis of the incidence of stroke onset among the placebo group and the semaglutide group [48]



● **Рисунок 2.** Сравнение частоты наступления нефатального инсульта в группах с плацебо и лираглутидом [50]

● **Figure 2.** Comparative analysis of the incidence of non-fatal stroke onset in the placebo group and the liraglutide group [50]



которых 1 840 участников с болезнью Альцгеймера поделены на 2 группы, первая из которых получает по 14 мг семаглутида внутрь, вторая группа является контрольной и получает плацебо. Дата окончания исследований планируется на 2024 г.

Эксенатид показал свою эффективность в клинических исследованиях на людях – в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании, в ходе которого 62 пациента с болезнью Паркинсона были разделены на 2 группы, одна из которых получала эксенатид 1 раз в неделю против плацебо в другой группе в течение 48 недель. После 60 недель с момента прекращения введения эксенатида были проведены исследования моторных функций пациентов с использованием шкалы MDS-UPDRS, по результатам которых в группе с эксенатидом было выявлено достоверное улучшение по сравнению с группой с плацебо [52]. Кроме того, подобные результаты были также получены в более раннем исследовании Aviles-Olmos [53] на 44 пациентах, но не являвшемся двойным слепым, вследствие чего имеющем меньшую доказательную значимость. Фармакокинетические взаимоотношения между эксенатидом и ГЗБ пока не установлены.

Кроме того, в 2019 г. закончилась IIb фаза исследования ELAD, изучающая эффективность нейропротекции лираглутида при болезни Альцгеймера. Исследование выполнено по всем правилам доказательной медицины, однако, несмотря на фактическое окончание клинического исследования, его результаты до сих пор не были опубликованы [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нейропротекторное действие арГПП-1 при нетравматическом повреждении подтверждено множеством исследований. На животных моделях были

раскрыты как молекулярные механизмы этого явления, так и его морфологическая реализация. Однако данных о действии этой группы препаратов при травмах ЦНС и инфекционном нейрональном воспалении пока недостаточно, и эти вопросы требуют фундаментальных исследований. Кроме того, несмотря на то что положительная динамика течения ишемии головного мозга нашла подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях, этих данных пока недостаточно для формирования четких показаний для применения арГПП-1 при инсультах. Наиболее изученным остается вопрос действия арГПП-1 при нейродегенеративных заболеваниях: проведенные клинические исследования явно показывают эффективность арГПП-1 в отношении болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера, однако вопросы фармакокинетики этого класса препаратов пока не однозначны и требуют дальнейшего изучения. Также стоит упомянуть, что результатов проведенных исследований недостаточно для формирования клинических протоколов по лечению данной группы пациентов с применением арГПП-1, в этом отношении также требуются более детальные исследования на людях. Применение арГПП-1 у пациентов с СД2, учитывая повышенный риск развития ишемического инсульта и нейродегенеративных заболеваний данной группы пациентов, может стать приоритетным назначением в связи со множеством плейотропных эффектов данного класса препаратов, тем не менее работ, прямо показывающих нейропротекторную эффективность арГПП-1 у таких коморбидных пациентов в настоящее время недостаточно и этот вопрос также требует дальнейшего изучения.



Поступила / Received 15.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

1. Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. *Сахарный диабет*. 2019;22(1):70–78. <https://doi.org/10.14341/DM9841>.
Tsygankova O.V., Veretyuk V.V., Ametov A.S. Incretins today: multiple effects and therapeutic potential. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9841>.
2. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Нейропротективные свойства инкретиномиметиков при ишемии головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(1):58–67. <https://doi.org/10.14341/probl201763158-67>.
Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Kurkin D.V., Volotova E.V. Neuroprotective properties of incretin mimetics in brain ischemia and neurodegenerative diseases. *Problemy Endokrinologii*. 2017;63(1):58–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201763158-67>.
3. Cork S.C., Richards J.E., Holt M.K., Gribble F.M., Reimann F., Trapp S. Distribution and characterisation of Glucagon-like peptide-1 receptor expressing cells in the mouse brain. *Mol Metab*. 2015;4(10):718–731. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.07.008>.
4. Shirazi R., Palsdottir V., Collander J., Anesten F., Vogel H., Langlet F. et al. Glucagon-like peptide 1 receptor induced suppression of food intake, and body weight is mediated by central IL-1 and IL-6. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110(40):16199–16204. <https://doi.org/10.1073/pnas.1306799110>.
5. Grieco M., Giorgi A., Gentile M.C., d'Erme M., Morano S., Maras B., Filardi T. Glucagon-Like Peptide-1: A Focus on Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci*. 2019;13:1112. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31680842/>.
6. Романцова Т.И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):3–11. <https://doi.org/10.14341/omet201813-11>.
7. Romantsova T.I. Gglucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (Saxenda®): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):3–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet201813-11>.
8. Sharma D., Verma S., Vaidya S., Kalia K., Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:952–962. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.088>.
9. El Tabaa M.M., El Tabaa M.M., Anis A., Elgharabawy R.M., Borai El-Borai N. GLP-1 mediates the neuroprotective action of crocin against cigarette smoking-induced cognitive disorders via suppressing HMGB1-RAGE/TLR4-NF-κB pathway. *Int Immunopharmacol*. 2022;110:108995. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108995>.
10. Yan W., Pang M., Yu Y., Gou X., Si P., Zhawatibai A. et al. The neuroprotection of liraglutide on diabetic cognitive deficits is associated with improved hippocampal synapses and inhibited neuronal apoptosis. *Life Sci*. 2019;231:116566. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116566>.
11. Finan B., Ma T., Ottaway N., Müller T.D., Habegger K.M., Heppner K.M. et al. Unimolecular Dual Incretins Maximize Metabolic Benefits in Rodents, Monkeys, and Humans. *Sci Transl Med*. 2013;5(209):209ra151. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007218>.
12. Flanagan M., Sonnen J.A., Keene C.D., Hevner R.F., Montine T.J. Molecular Basis of Diseases of the Nervous System. *Molecular Pathology. Elsevier*. 2018:651–690. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802761-5.00029-8>.
13. Quillinan N., Herson P.S., Traystman R.J. Neuropathophysiology of Brain Injury. *Anesthesiol Clin*. 2016;34(3):453–464. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2016.04.011>.
14. Власов Т.Д., Симаненкова А.В., Дора С.В., Шляхто Е.В. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):16–23. <https://doi.org/10.14341/DM7192>.

- Vlasov T.D., Simanenkova A.V., Dora S.V., Shlyakhto E.V. Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM7192>.
14. Deng C., Cao J., Han J., Li J., Li Z., Shi N., He J. Liraglutide Activates the Nrf2/HO-1 Antioxidant Pathway and Protects Brain Nerve Cells against Cerebral Ischemia in Diabetic Rats. *Comput Intell Neurosci*. 2018; 2018:3094504. <https://doi.org/10.1155/2018/3094504>.
 15. Yang X., Qiang Q., Li N., Feng P., Wei W., Hölscher C. Neuroprotective Mechanisms of Glucagon-Like Peptide-1-Based Therapies in Ischemic Stroke: An Update Based on Preclinical Research. *Front Neurol*. 2022;13:844697. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.844697>.
 16. Zhang H., Meng J., Zhou S., Liu Y., Qu D., Wang L. et al. Intranasal Delivery of Exendin-4 Confers Neuroprotective Effect Against Cerebral Ischemia in Mice. *AAPS J*. 2016;18(2):385–394. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9854-1>.
 17. Timper K., Del Río-Martín A., Cremer A.L., Bremser S., Alber J., Gialalisco P. et al. GLP-1 Receptor Signaling in Astrocytes Regulates Fatty Acid Oxidation, Mitochondrial Integrity, and Function. *Cell Metab*. 2020;31(6):1189–1205.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.05.001>.
 18. Shandilya A., Mehan S., Kumar S., Sethi P., Narula A.S., Alshammari A. et al. Activation of IGF-1/GLP-1 Signalling via 4-Hydroxyisoleucine Prevents Motor Neuron Impairments in Experimental ALS-Rats Exposed to Methylmercury-Induced Neurotoxicity. *Molecules*. 2022;27(12):3878. <https://doi.org/10.3390/molecules27123878>.
 19. Nizari S., Basalay M., Chapman P., Korte N., Korsak A., Christie I.N. et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor activation dilates cerebral arterioles, increases cerebral blood flow, and mediates remote (pre)conditioning neuroprotection against ischaemic stroke. *Basic Res Cardiol*. 2021;116(1):32. <https://doi.org/10.1007/s00395-021-00873-9>.
 20. Bai B., Li D., Xue G., Feng P., Wang M., Han Y. et al. The novel GLP-1/GIP dual agonist DA3-CH is more effective than liraglutide in reducing endoplasmic reticulum stress in diabetic rats with cerebral ischemia-reperfusion injury. *Nutri Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(1):333–343. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.09.002>.
 21. Li Y., Gong M. Analysis of the neuroprotective effect of GLP-1 receptor agonist peptide on cerebral ischemia-reperfusion injury by Quantitative Proteomics Mass Spectrometry. *Brain Behav*. 2021;11(6):e02190. <https://doi.org/10.1002/brb3.2190>.
 22. Augustad I.L., Dekens D., Karampatsi D., Elabi O., Zabala A., Pintana H. et al. Normalisation of glucose metabolism by exendin-4 in the chronic phase after stroke promotes functional recovery in male diabetic mice. *Br J Pharmacol*. 2022;179(4):677–694. <https://doi.org/10.1111/bph.15524>.
 23. Shan Y., Tan S., Lin Y., Liao S., Zhang B., Chen X. et al. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces inflammation and blood-brain barrier breakdown in an astrocyte-dependent manner in experimental stroke. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1638-6>.
 24. Xie Z., Enkhjargal B., Wu L., Zhou K., Sun C., Hu X. et al. Exendin-4 attenuates neuronal death via GLP-1R/PI3K/Akt pathway in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats. *Neuropharmacology*. 2018;128:142–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.09.040>.
 25. Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E., Ide S.E., Dehejia A., Dutra A. et al. Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science*. 1997;276(5321):2045–2047. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>.
 26. Irvine G.B., El-Agnaf O.M., Shankar G.M., Walsh D.M. Protein Aggregation in the Brain: The Molecular Basis for Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Mol Med*. 2008;14(7–8):451–464. <https://doi.org/10.2119/2007-00100.Irvine>.
 27. Hong C.T., Chen K.Y., Wang W., Chiu J.Y., Wu D., Chao T.Y. et al. Insulin Resistance Promotes Parkinson's Disease through Aberrant Expression of α -Synuclein, Mitochondrial Dysfunction, and Deregulation of the Polo-Like Kinase 2 Signaling. *Cells*. 2020;9(3):740. <https://doi.org/10.3390/cells9030740>.
 28. Aghanoori M.-R., Smith D.R., Roy Chowdhury S., Sabbir M.G., Calcutt N.A., Fernyhough P. Insulin prevents aberrant mitochondrial phenotype in sensory neurons of type 1 diabetic rats. *Exp Neurol*. 2017;297:148–157. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.08.005>.
 29. Porniece Kumar M., Cremer L., Klemm P., Steuarnagel L., Sundaram S., Jais A. et al. Insulin signalling in tanycytes gates hypothalamic insulin uptake and regulation of AgRP neuron activity. *Nat Metab*. 2021;3(12):1662–1679. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00499-0>.
 30. García-Cáceres C., Quarta C., Varela L., Gao Y., Gruber T., Legutko B. et al. Astrocytic Insulin Signaling Couples Brain Glucose Uptake with Nutrient Availability. *Cell*. 2016;166(4):867–880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.028>.
 31. Kim D.S., Choi H.I., Wang Y., Luo Y., Hoffer B.J., Greig N.H. A New Treatment Strategy for Parkinson's Disease through the Gut-Brain Axis: The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Pathway. *Cell Transplant*. 2017;26(9):1560–1571. <https://doi.org/10.1177/0963689717721234>.
 32. Fiory F., Perruolo G., Cimmino I., Cabaro S., Pignalosa F.C., Miele C. et al. The Relevance of Insulin Action in the Dopaminergic System. *Front Neurosci*. 2019;13:868. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00868>.
 33. Yang L., Wang H., Liu L., Xie A. The Role of Insulin/IGF-1/PI3K/Akt/GSK3 β Signaling in Parkinson's Disease Dementia. *Front Neurosci*. 2018;12:73. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00073>.
 34. Li Y., Perry T., Kindy M.S., Harvey B.K., Tweedie D., Holloway H.W. et al. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(4):1285–1290. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806720106>.
 35. Mahapatra M.K., Karuppasamy M., Sahoo B.M. Therapeutic Potential of Semaglutide, a Newer GLP-1 Receptor Agonist, in Abating Obesity, Non-Alcoholic Steatohepatitis and Neurodegenerative diseases: A Narrative Review. *Pharm Res*. 2022;39(6):1233–1248. <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03302-1>.
 36. Zhang L., Zhang L., Li L., Hölscher C. Semaglutide is Neuroprotective and Reduces α -Synuclein Levels in the Chronic MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(1):157–171. <https://doi.org/10.3233/JPD-181503>.
 37. Harkavyi A., Abuirmeleh A., Lever R., Kingsbury A.E., Biggs C.S., Whittin P.S. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation reverses key deficits in distinct rodent models of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 2008;5(1):19. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-19>.
 38. Oh Y., Jun H.S. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Oxidative Stress and Nrf2 Signaling. *Int J Mol Sci*. 2017;19(1):26. <https://doi.org/10.3390/ijms19010026>.
 39. Salameh T.S., Rhea E.M., Talbot K., Banks W.A. Brain uptake pharmacokinetics of incretin receptor agonists showing promise as Alzheimer's and Parkinson's disease therapeutics. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114187. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114187>.
 40. Wiciński M., Socha M., Malinowski B., Wódkiewicz E., Walczak M., Górski K. et al. Liraglutide and its Neuroprotective Properties—Focus on Possible Biochemical Mechanisms in Alzheimer's Disease and Cerebral Ischemic Events. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1050. <https://doi.org/10.3390/ijms20051050>.
 41. Hunter K., Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci*. 2012;13(1):33. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-33>.
 42. Zeng S.S., Bai J.J., Jiang H., Zhu J.J., Fu C.C., He M.Z. et al. Treatment With Liraglutide Exerts Neuroprotection After Hypoxic–Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats via the PI3K/AKT/GSK3 β Pathway. *Front Cell Neurosci*. 2020;13:585. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00585>.
 43. Boehme A.K., Esenwa C., Elkind M.S.V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>.
 44. Zhu H., Zhang Y., Shi Z., Lu D., Li T., Ding Y. et al. The Neuroprotection of Liraglutide Against Ischaemia-induced Apoptosis through the Activation of the PI3K/AKT and MAPK Pathways. *Sci Rep*. 2016;6(1):26859. <https://doi.org/10.1038/srep26859>.
 45. Abdel-Latif R.G., Heeba G.H., Taye A., Khalifa M.M.A. Lixisenatide ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via GLP-1 receptor dependent/independent pathways. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:145–154. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.05.045>.
 46. Zhang Q., Liu C., Shi R., Zhou S., Shan H., Deng L. et al. Blocking C3d⁺ / GFAP⁺ A1 Astrocyte Conversion with Semaglutide Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption in Mice after Ischemic Stroke. *Aging Dis*. 2022;13(3):943–959. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.1029>.
 47. Basalay M., Davidson S.M., Yellon D.M. Neuroprotection in Rats Following Ischaemia-Reperfusion Injury by GLP-1 Analogues—Liraglutide and Semaglutide. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(6):661–667. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06915-8>.
 48. Strain W.D., Frenkel O., James M.A., Leiter L.A., Rasmussen S., Rothwell P.M. et al. Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke*. 2022;53(9):2749–2757. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037775>.
 49. Riddle M.C., Gerstein H.C., Xavier D., Cushman W., Leiter L.A., Raubenheimer P.J. et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide in Older Patients: A post hoc Analysis of the REWIND trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):1345–1351. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab065>.
 50. 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>.
 51. De Pablo-Fernandez E., Goldacre R., Pakpoor J., Noyce A.J., Warner T.T. Association between diabetes and subsequent Parkinson disease. *Neurology*. 2018;91(2):e139–e142. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005771>.
 52. Athauda D., MacLagan K., Skene S.S., Bajwa-Joseph M., Letchford D., Chowdhury K. et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10103):1664–1675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31585-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31585-4).
 53. Aviles-Olmos I., Dickson J., Kefalopoulou S., Djamshidian A., Ell P., Soderlund T. et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest*. 2013;123(6):2730–2736. <https://doi.org/10.1172/JCI68295>.
 54. Femminella G.D., Frangou E., Love S.B., Busza G., Holmes C., Ritchie C. et al. Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). *Trials*. 2019;20(1):191. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3259-x>.

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:

Кокин Артем Сергеевич, ординатор кафедры терапии с курсом эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; Kokin.artem45@gmail.com

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

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

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

Information about the authors:

Artem S. Kokin, Clinical Resident of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Kokin.artem45@gmail.com

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotova@mail.ru

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

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

Роль триглицеридно-глюкозного индекса в определении сердечно-сосудистого и метаболического прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

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

М.Я. Измайлова✉, <https://orcid.org/0000-0002-1385-0245>, maremizm@gmail.com

К.М. Белова, <https://orcid.org/0000-0002-9603-5886>, belovakarina896@gmail.com

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

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа представляет глобальную медико-социальную проблему, которая по охвату населения во всем мире приобретает масштабы пандемии. Основной причиной преждевременной смерти у пациентов с СД2 являются заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы. Наличие СД связано с увеличением риска развития ишемической болезни сердца в 2–4 раза, а каждый шестой пациент имеет признаки перенесенного инфаркта миокарда в прошлом. Опасность развития АССЗ у пациентов с СД2 заключается в раннем начале, быстром прогрессировании и бессимптомном течении. Известно, что у пациентов с СД2 АССЗ развиваются на 8–10 лет раньше по сравнению с людьми той же возрастной группы, но не обремененными диабетом. Наряду с хронической гипергликемией, независимым фактором риска СС-осложнений у пациентов с СД2 является дислипидемия, которая встречается у 30–40% больных. Инсулинорезистентность, состояние хронической гипергликемии, дислипидемия играют ключевую роль в развитии метаболического синдрома и атеросклероза. Индекс TyG и параметр не-ЛВП-ХС убедительно зарекомендовали себя в качестве предикторов развития ССЗ, а также маркеров, отражающих признаки наличия независимых факторов метаболического синдрома, повышающих риск ССЗ. Проведенные клинические исследования подтвердили прогностическую ценность данных параметров в отношении ССЗ. Настоящий обзор посвящен патогенезу, механизмам развития и методам коррекции липидных нарушений, лежащих в основе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД2.

Ключевые слова: гипергликемия, высокий сердечно-сосудистый риск, макрососудистые осложнения сахарного диабета, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, триглицеридно-глюкозный индекс, дислипидемия

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Белова К.М. Роль триглицеридно-глюкозного индекса в определении сердечно-сосудистого и метаболического прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2023;17(9):47–57. <https://doi.org/10.21518/ms2023-172>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of triglyceride-glucose index in predicting cardiovascular and metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus

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

Maryam Ya. Izmaylova✉, <https://orcid.org/0000-0002-1385-0245>, maremizm@gmail.com

Karina M. Belova, <https://orcid.org/0000-0002-9603-5886>, belovakarina896@gmail.com

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

Abstract

Diabetes mellitus type 2 is a global medical and social problem, which, in terms of population coverage around the world, is becoming a pandemic. The main cause of premature death in patients with type 2 diabetes is diseases of the cardiovascular system. The presence of diabetes is associated with an increase in the risk of developing coronary heart disease by two-four times, and every sixth patient has signs of myocardial infarction in the past. The risk of developing ASCVD in patients with type 2 diabetes is early onset, rapid progression, and asymptomatic course. It is known that patients with type 2 diabetes develop ASCVD 8–10 years earlier than people of the same age group who do not have diabetes. Along with chronic hyperglycemia, an independent risk factor for cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes is dyslipidemia, which occurs in 30–40% of patients. Insulin resistance, the state of chronic hyperglycemia, dyslipidemia play a key role in the development of the metabolic syndrome and atherosclerosis. The TyG index and the parameter of non-HDL-C have convincingly established themselves

as predictors of the development of CVD, as well as markers reflecting signs of the presence of independent factors of the metabolic syndrome that increase the risk of CVD. Conducted clinical studies have confirmed the predictive value of these parameters in relation to CVD. This review focuses on the pathogenesis, development mechanisms, and methods for correcting lipid disorders that underlie the development of CV complications in patients with type 2 diabetes.

Keywords: hyperglycemia, high cardiovascular risk, macrovascular complications of diabetes mellitus, cardiovascular disease, atherosclerosis, triglyceride-glucose index, dyslipidemia

For citation: Demidova T.Yu., Izmaylova M.Ya., Belova K.M. The role of triglyceride-glucose index in predicting cardiovascular and metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):47–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2023-172>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа представляет глобальную медико-социальную проблему, которая по охвату населения во всем мире приобретает масштабы пандемии и относится к приоритетным хроническим неинфекционным заболеваниям, выделенным Всемирной организацией здравоохранения [1]. Согласно последним данным, за последние несколько десятилетий число пациентов с СД увеличилось более чем в два раза и к концу 2021 г. превысило 537 млн человек, а, по прогнозам Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation), уже к 2030 г. эта цифра составит 643 млн, а к 2045 г. – 784 млн [2]. Социальная значимость СД определена тем, что он характеризуется высокими показателями заболеваемости, ранней инвалидизации и смертностью в связи с развивающимися осложнениями, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной преждевременной смерти во всем мире и одним из основных факторов глобального бремени болезней [3]. Результаты многочисленных крупных исследований позволили выделить основные модифицируемые ФР развития ССЗ, к которым относится СД, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение и курение [4]. Было показано, что наличие СД связано с увеличением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2–4 раза, а по достижении возраста 40 лет в 40–50% случаев развивается по крайней мере одно заболевание со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [2]. Каждый шестой пациент с впервые диагностированным СД2 имеет признаки перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), связанного с повышенным риском смертности от всех причин (ОР 1,26, 95% ДИ 1,06–1,50) и фатального ИМ (ОР 1,49, 95% ДИ 1,15–1,94) [5]. Кроме того, эти пациенты отличаются высокой вероятностью рестеноза в месте имплантации стента, а риск смерти по причине развития острого коронарного синдрома (ОКС) выше в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией, не страдающей СД [6]. В ряде проводимых крупных многоцентровых исследований (UKPDS, STENO-2, Eurodiab, DECODE) была убедительно доказана связь между хронической гипергликемией у пациентов с СД2 и развитием макро- и микрососудистых осложнений [7–10]. Так, в исследовании DECODE было

выявлено, что уровень гликемии, превышающий 8 ммоль/л, в два раза увеличивал риск развития ССЗ, а уровень постпрандиальной гликемии выше 11,1 ммоль/л ассоциировался с высоким риском смертности от СС-событий, в то время как снижение этого показателя до 9,1 ммоль/л на 20–30% уменьшало риск летальных исходов [10]. Хроническая гипергликемия оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку за счет включения биохимических механизмов: активации полиолового пути, образования конечных продуктов гликирования, накопления сорбитола и повышения образования свободно-радикальных соединений, способствующих развитию каскаду патологических процессов, приводящих к развитию диабет-ассоциированных осложнений [11, 12].

Наряду с хронической гипергликемией, независимым фактором риска СС-осложнений у пациентов с СД2 является дислипидемия, наблюдаемая в 30–40% случаев у данной когорты больных. По данным исследований, было показано, что у пациентов с СД2 наблюдаются качественные, количественные и кинетические нарушения липопротеидов (ЛП), которые способствуют сдвигу липидного профиля в сторону атерогенеза [13–15]. Так, количественными изменениями ЛП являются повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [16]. А качественные изменения включают: увеличение количества субфракций холестерина липопротеинов очень низкой и низкой плотности (ХС-ЛОНП, ХС-ЛНП), предрасположенность ХС-ЛНП к окислению, запуск гликирования аполипопротеидов (апо-ЛП) и повышенное содержание ТГ в составе ХС-ЛНП и ХС-ЛВП [17]. Нарушение липидного спектра с повышением уровней ТГ и ХС-ЛНП на фоне низких значений ХС ЛВП в литературе получило название «диабетическая или метаболическая триада» [18]. В упомянутом выше исследовании UKPDS было выявлено, что повышение ХС-ЛНП вместе со снижением ХС-ЛВП являлось независимым предиктором развития ИБС у пациентов с СД2. А в некоторых клинических исследованиях (REDUCE-IT, ACCORD-Lipid) была выявлена связь между высоким уровнем ТГ и наличием СС-риска [19, 20]. Таким образом, учитывая существенное клиническое и экономическое бремя ССЗ у пациентов с СД2, все руководящие алгоритмы уделяют особое внимание многофакторному подходу ведения пациентов с СД2, который помимо гликемического

включает контроль показателей липидного обмена, массы тела и АД.

Настоящий обзор посвящен патогенезу, механизмам развития и методам коррекции липидных нарушений, лежащих в основе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД2 по данным результатов последних клинических исследований и метаанализов.

ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕННОГО РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫЕ С МОДИФИКАЦИЕЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ

СД2 является независимым фактором риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Атеросклеротическое поражение сосудов – это хроническое воспалительное повреждение стенки артериол, приводящее к ее органическим изменениям, а также сопровождающееся избыточным откладыванием в интима сосудов атерогенных фракций ЛП с дальнейшей эволюцией патологического процесса и формированием атеросклеротической бляшки. Опасность развития атеросклеротического поражения у пациентов с СД обусловлена бессимптомным течением и быстрым развитием фатальных осложнений. С одной стороны, увеличенная в размере атеросклеротическая бляшка способна уменьшать просвет кровеносного сосуда, способствуя развитию метаболических изменений и ишемии в кровоснабжаемой ткани или органе. С другой – нестабильная бляшка сопровождается дестабилизацией, истощением атеросклеротической покрышки, развитием эрозивного процесса, завершающегося разрывом фиброзной оболочки. Таким образом, описанная последовательность патологических процессов индуцирует тромбообразование с дальнейшим формированием тромбоза и развитием осложнений, ассоциированных с высокой смертностью.

Как известно, механизм развития атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с СД не имеет отличий от общей популяции, однако его наличие ассоциировано с быстрым прогрессированием и диффузным поражением сосудов. По имеющимся данным известно, что у пациентов с СД2 АССЗ развиваются на 8–10 лет раньше по сравнению с людьми той же возрастной группы, но не страдающими диабетом. Раннее развитие атеросклероза главным образом обусловлено наличием ассоциированных с диабетом метаболических нарушений: хронической гипергликемией, инсулинорезистентностью (ИР), эндотелиальной дисфункцией, дислипидемией и низкоинтенсивным воспалением. Наличие ИР приводит к повышению в кровотоке факторов, замедляющих работу тканевого активатора плазминогена, способствует развитию атерогенной гиперлипидемии и артериальной гипертензии (АГ). Одним из пусковых механизмов является изменение метаболизма ЛП, которые запускают воспалительный процесс в стенке сосудов, включающий цепь патологических событий, сопровождающихся окислительным стрессом и повреждением клеток эндотелия, развитием их локальной дисфункции.

Среди множества механизмов развития и прогрессирования атеросклероза выделяют две гипотезы: «ответ

на повреждение» и липидно-инфильтрационную [21]. В основе патогенеза первой теории лежит нарушение целостности эндотелия вследствие действия факторов, среди которых: поступающий в кровь оксид углерода при пассивном или активном курении, АГ, гиперхолестеринемия, действие атерогенных модификаций ХС-ЛНП (окисленных фракций), на фоне которых изменяются свойства гладкомышечных клеток (ГМК) [22]. Сократительная функция ГМК замещается на секреторную с дальнейшей активацией молекул адгезии и высвобождением провоспалительных цитокинов. Также на месте нарушения сосудистой стенки эндотелиоциты начинают экспрессировать молекулы хемотаксиса, которые способствуют закреплению в зону патологического процесса циркулирующих в кровеносном русле моноцитов, тромбоцитов и атерогенных ЛП. Далее происходит миграция моноцитов в субэндотелиальное пространство с дальнейшей дифференцировкой в мононуклеарные макрофаги (МФ) [22–23]. Параллельно с эволюцией МФ атерогенные фракции ХС-ЛНП и ТГ также проникают в субэндотелиальное пространство, подвергаются окислению и захвату тканевых фагоцитов с образованием «пенных клеток», скапливающихся в ранней атероме. Происходит утолщение интимы с развитием гипоксии внутри формирующейся атеромы, которая служит причиной возникновения некроза в ядре бляшки и усиления васкуляризации в зоне патологического процесса. Пролиферация сосудистых клеток ГМК приводит к развитию микрогеморрагий и усилению активности тромбоцитов, а ослабление мышечно-эластического каркаса способствует ремоделированию сосудов и дилатации. Происходящие изменения структуры сосудистой стенки не изменяют качество кровотока до тех пор, пока компенсаторные возможности медиального слоя артерии способны противостоять прогрессирующему увеличению атеросклеротической бляшки. Как раз на этом этапе происходит дестабилизация бляшки, которая служит одной из причин развития осложнений атеросклеротического генеза. Кроме того, компенсаторный гиперинсулинизм на фоне ИР способствует усилению липолиза в жировой ткани и печени, снижает клиренс ХС ЛНП и ХС ЛОНП – фракций ЛП, обладающих атерогенным свойством. Также активность липопротеинлипазы повышается и параллельно становится резистентной к действию инсулина, а избыточное высвобождение СЖК сопровождается их этерификацией с образованием ТГ и фосфолипидов, увеличением уровня ХС ЛОНП – переносчиков ТГ [22, 23].

В свою очередь, липидная теория атеросклероза подразумевает инфильтрацию ЛП внутрь интимы и субэндотелиального пространства, их окисление и фагоцитоз [24]. Увеличение сердцевин атеросклеротической бляшки сопровождается лизирующим действием энзимов – эластазы и металлопротеиназы, разрушающих покрышку. Под влиянием определенных факторов, например повышенного АД, фиброзная стенка бляшки разрывается с высвобождением содержимого. В ответ на это запускается каскад защитных реакций: происходит активация системы коагуляции крови, агрегация тромбоцитов и образование

тромба, закупоривающего просвет сосуда, с развитием фатальных или нефатальных ССЗ.

Таким образом, механизмы развития ССЗ атеросклеротического генеза сложны и базируются на одновременном запуске нескольких звеньев патогенеза. Характерные для СД состояния: гипергликемия, гиперинсулинемия, ИР ускоряют развитие выраженных нарушений липидного спектра и играют ключевую роль в формировании и прогрессии системного атерогенеза и связанных с ним осложнений. Опасность АССЗ при СД2 заключается в их раннем развитии и быстром прогрессировании патологического процесса, бессимптомном течении и множественной локализации. Роли формирующейся гормональной дисрегуляции, потери рецепторной чувствительности к эффектам инсулина на фоне значимых метаболических нарушений уделяется большое внимание у пациентов с СД2. Многочисленные данные свидетельствуют о необходимости своевременной диагностики и коррекции этих состояний.

ВОЗМОЖНОСТИ РАСЧЕТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА ПАЦИЕНТОВ

Современный подход к ведению пациентов с СД2 основан на раннем выявлении и профилактике диабет-ассоциированных состояний. Сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, ассоциированных с риском развития атеросклероза, определяется как метаболический синдром, или синдром Х. Еще в 1988 г. на основании данных многочисленных исследований М. Reaven был сделан вывод, что в основе МС лежит сниженная чувствительность тканей к инсулину, которая вместе с компенсаторной гиперинсулинемией является независимыми предикторами СД2, АГ и кардиоваскулярной патологии [25]. В 1989 г. N. Kaplan выделил висцеральное ожирение как дополнительный фактор формирования ИР и ввел понятие «смертельный квартет», включающий в себя ИР и ассоциированные с ним состояния: СД2, АГ и гипертриглицеридемию, существенно повышающие риск развития СС-катастроф [26]. Таким образом, выявление ранних высокочувствительных маркеров ИР и кардиометаболического риска, доступных для определения в рутинной клинической практике, может стать краеугольным камнем в своевременной профилактике тяжелых СС-исходов.

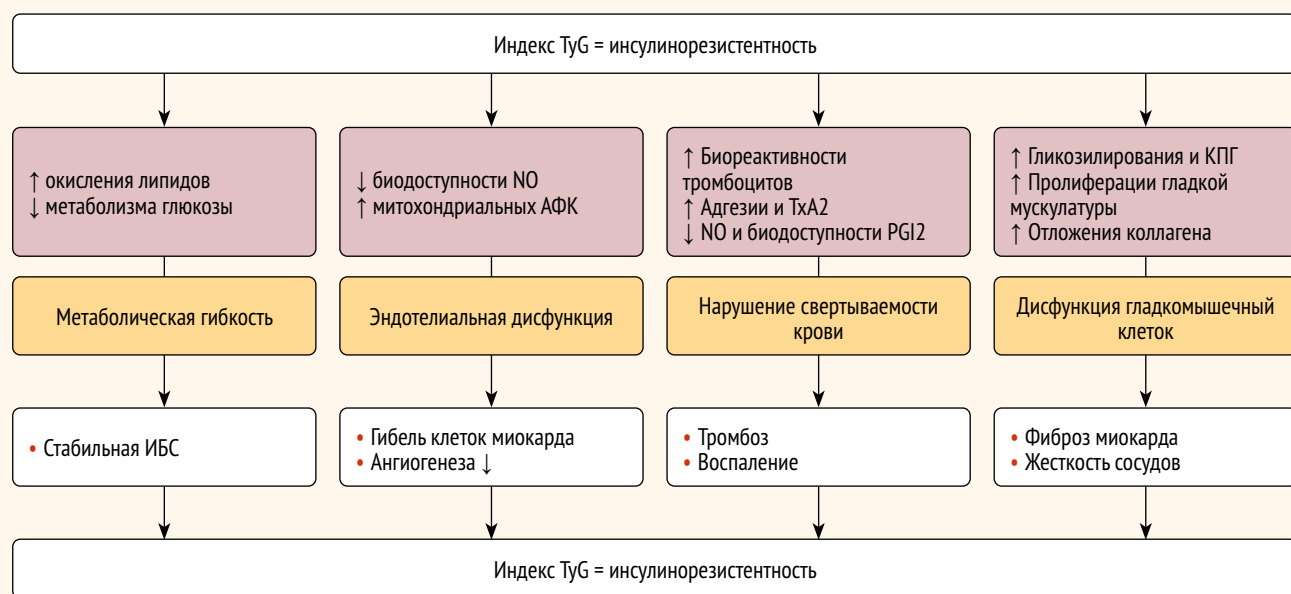
На сегодняшний день к наиболее достоверным методам количественной оценки действия инсулина относят эугликемический гиперинсулинемический тест (клэмп-тест) и структурные математические модели. Клэмп-тест является «золотым стандартом» диагностики ИР, однако из-за трудоемкости выполнения и высокой стоимости данный метод не нашел своего применения в широкой клинической практике, его применение более релевантно в клинических исследованиях и для разработок новых способов оценки ИР [27]. В связи с этим за последние десятилетия были разработаны различные тесты/индексы для определения чувствительности тканей к инсулину на основании показателей концентрации инсулина,

глюкозы, триглицеридов и других значений, полученных натощак или в ходе нагрузочного теста с 75 г глюкозы. К данным методам расчета относят такие индексы, как Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) и Homeostasis Model Assessment of Beta-cell function (HOMA-B), Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI), McAuley, Matsuda, Belfiore и др. [28–30]. Однако, несмотря на разнообразие способов оценки ИР, применение в диагностических целях математических моделей, основанных на определении уровня инсулина и глюкозы плазмы, имеет ряд ограничений в связи с высокой вариабельностью этих параметров на фоне определенных клинических ситуаций (например, экзогенное введение инсулина). Это стало поводом дальнейшего изучения маркеров ИР, и в 2008 г. мексиканские ученые впервые предложили простой и суррогатный способ оценки чувствительности тканей к инсулину, основанный на соотношении глюкозы плазмы и триглицеридов, – triglyceride glucose index (TyG), который рассчитывается следующим образом:

индекс TyG = $\ln$ [уровень ТГ натощак (мг/дл) × глюкоза натощак (мг/дл)] / 2 [31].

Согласно исследованию E. Salazar пороговое значение ИР соответствует значению индекса TyG, равному 4,49, с чувствительностью 82,6% и специфичностью 82,1% (AUC = 0,889, 95% ДИ: 0,854–0,924). Диагностическая роль данного индекса в оценке ИР изучалась в различных когортах пациентов, в частности у здоровых лиц, у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, МС, также оценивалось прогностическое значение в отношении развития ССЗ и СД2. Следует подчеркнуть, что в исследованиях индекс TyG показал высокую корреляцию с клэмп-методом и преимущество по сравнению с HOMA-IR. Так, в работе F. Guerrero-Romero пороговое значение индекса TyG выше 4,68, чувствительность составила 96,5% и специфичность 85,0% в отношении диагностики ИР у пациентов в независимости от массы тела и нарушения углеводного обмена [32]. А в исследовании, проведенном S. Lee (n = 5 354), было продемонстрировано, что у лиц без нарушения углеводного обмена индекс TyG обладал высоким прогностическим потенциалом в отношении развития диабета (ОР 4,09; 95%, ДИ: 2,70–6,20) и имеет более высокую диагностическую ценность в оценке ИР по сравнению с HOMA-IR [33]. Кроме того, была доказана прогностическая роль данного индекса в отношении развития не только СД, но и ССЗ (рис. 1). Так, в работе профессора P. Lopez-Jaramillo со средним периодом наблюдения 13 лет (n = 141 243, общая популяция) пациенты с самым высоким показателем индекса TyG были связаны с наибольшим риском развития ИМ (ОР 1,24; 95% ДИ 1,12–1,38), инсульта (ОР 1,16; ДИ 1,05–1,28) и СД2 (ОР 1,99; 95 ДИ 1,82–2,16) по сравнению с пациентами с минимальными значениями TyG [34]. Аналогичным образом в крупном метаанализе, который включал 12 исследований (n = 6 354 990 человек), была продемонстрирована высокая корреляция индекса TyG с риском развития ССЗ в общей популяции. Самый высокий уровень индекса TyG ассоциировался

● **Рисунок 1.** Роль индекса триглицериды-глюкоза (TyG) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний
 ● **Figure 1.** The role of triglyceride-glucose (TyG) index in development of cardiovascular diseases



TyG – триглицериды-глюкоза; ИР – резистентность к инсулину; NO – оксид азота; АФК – реактивный окислительный стресс; ТхА2 – тромбоксан А2; PGI2 – простагландин I2; КПГ – конечные продукты гликирования; ИБС – ишемическая болезнь сердца [13]

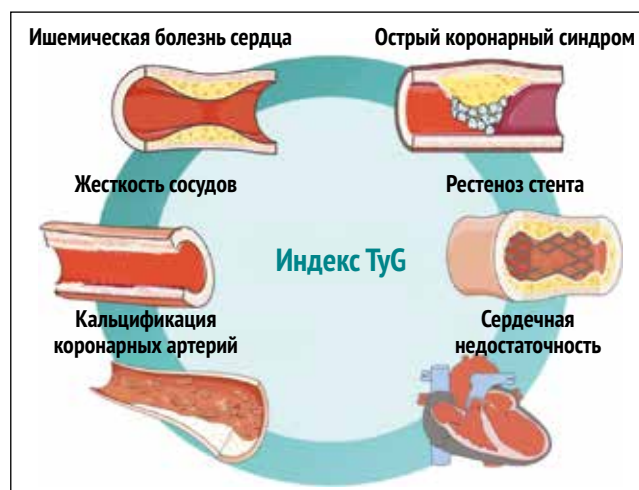
с двукратным увеличением риска ИБС (ОР: 2,01; 95% ДИ 1,68–2,40), на одну единицу повышения индекса TyG отмечалось увеличение риска ИБС и всех ССЗ на 35 и 23% соответственно [4]. Вместе с тем в работе S. Hong et al. с периодом наблюдения 8,2 года ($n = 5\,593\,134$) индекс TyG статистически достоверно ассоциировался с высоким риском развития инсульта (ОР 1,25; 95% ДИ 1,233–1,286) и ИМ (ОР = 1,31; 95% ДИ 1,28–1,346), независимо от других традиционных сердечно-сосудистых ФР в общей популяции больных [35]. В свою очередь, Y. Zhang et al. в своей работе продемонстрировали высокую корреляцию индекса TyG с ССЗ у пациентов с СД2 ($n = 1\,932$ участника). Так, высокое значение индекса TyG достоверно ассоциировалось со смертностью от ССЗ [ОР 2,71 (1,92–3,83), $p < 0,001$], несмертельным ИМ [2,02 (1,32–3,11), $p = 0,001$], повторной госпитализацией по поводу СН [ОР 2,42 (1,81–3,24), $p < 0,001$] и точкой MACE [2,32 (1,92–2,80), $p < 0,001$]. Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что индекс TyG не только может быть использован в количественной оценке действия инсулина, но и служит независимым маркером сердечно-сосудистых катастроф у пациентов как с нарушением углеводного обмена, так и без (рис. 2).

В последнее время, помимо индекса TyG, большой интерес представляют результаты популяционных исследований, которые привлекли большое внимание к дополнительному параметру – не-ЛВВП-ХС как к лучшему предиктору развития осложнений со стороны ССС по сравнению с использованием только ХС ЛПНП [16]. Не-ЛВВП-ХС рассчитывается как разница между общим холестерином (ОХ) и ХС ЛПВП и представляет собой объединение ЛП, характеризующихся атерогенным потенциалом, среди которых ХС-ЛНП, ХС-ЛОНП, ХС-ЛСП, липопротеин (а), хиломикроны, а также их остатки, содержащие

триглицериды (ТГ). Согласно Европейской ассоциации кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Российским рекомендациям по диагностике и лечению нарушений липидного обмена в качестве вторичной цели следует проводить коррекцию показателя не-ЛВВП-ХС пациентам с метаболическими нарушениями: СД, ожирением и гипертриглицеридемией (ГТГ) [36]. Так, по данным крупного метаанализа ($n = 60\,000$) было показано, что пациенты, не достигшие целевого уровня не-ЛВВП-ХС, имели риск развития ССЗ на 32% выше по сравнению с группой значений не-ЛВВП-ХС вне целевого диапазона, несмотря на оптимальные уровни ХС ЛНП на фоне терапии статинами. Согласно рекомендациям Международного общества по изучению атеросклероза (International

● **Рисунок 2.** Прогностическое значение индекса триглицериды-глюкоза (TyG)

● **Figure 2.** Prognostic value of triglycerides-glucose (TyG) index



Atherosclerosis Society, IAS) и Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) расчет не-ЛВП-ХС может быть использован в качестве первичной терапевтической цели у пациентов с высоким СС-риском. Вместе с тем Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE) использование показателя не-ЛВП-ХС рекомендуется в качестве дополнительной терапевтической мишени при условии достижения целевого уровня ХС ЛНП в аналогичной с предыдущей когорте пациентов.

Таким образом, суммируя результаты описанных выше исследований, индекс TyG и параметр не-ЛВП-ХС, рассчитываемые на основании рутинных клинико-лабораторных данных, убедительно зарекомендовали себя в качестве предикторов развития кардиоваскулярных катастроф, сопряженных с высокой заболеваемостью и смертностью. Кроме того, накопленные данные за последние десятилетия показали, что индекс TyG не только является прогностическим маркером ССЗ и СД2, но и обладает высокой точностью, практически сопоставимой с КЛЭМП-тестом для оценки ИР, лежащей в основе МС.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ И АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА СКВОЗЬ ПРИЗМУ НОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ МЗ РФ

С целью профилактики развития АССЗ Национальной образовательной программой по диабету (National Diabetes Education Program, NDEP) была предложена концепция «ABC», состоящая из «А» – HbA1c, «В» – blood pressure, «С» – cholesterol и включающая контроль уровня гликемии, АД и липопротеидов крови [37, 38]. В российских руководствах, посвященных лечению дислипидемии у пациентов с СД2, в качестве основной мишени коррекции липидного обмена были определены целевые уровни ХС ЛНП с целью максимального снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертельного исхода от ССЗ. В зависимости от принадлежности

пациента к группе сердечно-сосудистого риска в персонализированном порядке были установлены следующие целевые значения различных показателей липидного профиля: ХС ЛНП, ХС ЛВП, не-ЛВП-ХС и ТГ, которые отображены в *таблице*.

Согласно последним клиническим рекомендациям по лечению нарушений липидного обмена в основе принципов немедикаментозного лечения дислипидемии у всех пациентов лежит модификация образа жизни с контролем наиболее значимых ФР, среди которых курение, избыточная масса тела и ожирение, хроническая гипергликемия и АГ.

В течение длительного времени центральные позиции в области гиполипидемической терапии принадлежали статинам, а достижение эффекта достигалось путем титрации дозы препарата. Однако благодаря достижениям в области молекулярной биологии, биохимии и генетики удалось более детально изучить механизм работы сигнальных молекул, обнаружить новые мишени для точек приложения гиполипидемических препаратов. Таким образом, суммируя теоретические знания и положительный эффект в ряде проводимых клинических исследований с применением нестатиновых гиполипидемических средств, фокус внимания сместился с «высокоинтенсивной терапии статинами» в сторону «высокоинтенсивной гиполипидемической терапии», включающей комбинацию препаратов из разных классов. Кроме того, при выборе гиполипидемической терапии на основе оценки исследования липидного спектра важно обращать внимание на качественный состав и количественное распределение ЛП. Поэтому тактика ведения пациента с диабетической дислипидемией должна быть осуществлена за счет снижения ХС ЛНП и/или устранения гипертриглицеридемии под контролем ХС ЛВП.

Согласно последним Российским клиническим рекомендациям по лечению нарушений липидного обмена определены два основных направления, включающих медикаментозные стратегии достижения целевых значений показателей липопротеидного спектра и триглицеридов. На сегодняшний день выделяют липид-модифицирующие препараты с преимущественным влиянием

- **Таблица.** Целевые значения параметров липидного обмена у пациентов с СД2 в зависимости от сердечно-сосудистого риска
 ● **Table.** Target values of lipid metabolism parameters in patients with type 2 diabetes mellitus depending on cardiovascular risk

Сердечно-сосудистый риск	Категория пациентов	ХС ЛНП ммоль/л	ХС ЛВП ммоль/л	не-ЛВП-ХС ммоль/л	ТГ ммоль/л
Очень высокий	- Наличие в анамнезе АССЗ; - СД2 + поражение органов-мишеней: протеинурия, рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² + микроальбуминурия, ГЛЖ или ретинопатия; - СД2 + ≥3 СС ФР: возраст дебюта СД2 ≥ 50 лет, АГ, ДД, ожирение, курение	<1,4		<2,2	
Высокий	- Стаж СД ≥ 10 лет без поражения органов-мишеней; - Наличие СД без поражения органов-мишеней + 1–2 основных СС ФР; - Любые другие пациенты, не соответствующие группе очень высокого и среднего риска	<1,8	Мужчины >1,0 Женщины >1,2	<2,6	<1,7
Умеренный	Дебют СД2 в возрасте < 50 лет + длительность СД < 10 лет без поражения органов-мишеней и без СС ФР	<2,6			

Примечание. АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; СС ФР – сердечно-сосудистые факторы риска; АГ – артериальная гипертензия; ДД – диабетическая дислипидемия; ХС ЛНП – липопротеины низкой плотности; ХС ЛВП – липопротеины высокой плотности; не-ЛВП-ХС – холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности (не-ЛВП-ХС = общий ХС – ХС ЛВП), ТГ – триглицериды.

на ЛПНП либо на уровень ТГ. Так, к гиполипидемическим средствам, осуществляющим преимущественную коррекцию атерогенных фракций холестерина, относят: статины, ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9), а фибраты и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3-ПНЖК) рассматривают как наиболее эффективные в отношении нормализации гипертриглицеридемии.

ВВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМИ УРОВНЯМИ АТЕРОГЕННЫХ ФРАКЦИЙ ЛИПОПРОТЕИДОВ

Тактика ведения пациентов с повышенным значением ЛНП

Хорошо известно, что препараты статинового ряда (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) являются базовой терапией для коррекции липопротеидных нарушений, поскольку снижают скорость синтеза холестерина и ингибируют фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы. Снижение внутриклеточного холестерина приводит к активации рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, способствуя снижению концентрации ХС ЛНП. Данный класс препаратов показал положительные результаты в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ во всех возрастных группах независимо от гендерной принадлежности. Согласно результатам метаанализа ($n = 56\,934$) снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л на фоне терапии статинами ассоциировалось со снижением общего ХС на 12%; ИМ и СС-смертности – на 23%, частоты коронарной реваскуляризации – на 24%, риска нефатального инсульта – на 17% [39]. На сегодняшний день в России для достижения целевых значений ХС ЛНП и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений рекомендовано использование следующих препаратов: розувастатина, аторвастатина, питавастатина и симвастатина. Представленные ЛС различаются по фармакокинетике, фармакодинамике, биодоступности, скорости всасывания, способности связываться с белками-переносчиками и способу выведения. Последующий метаболизм статинов происходит в гепатоцитах с участием изоферментов цитохрома Р450, за исключением права-статина, розувастатина и питавастатина, что необходимо учитывать при выборе конкретного ЛС и оценке соотношения риска и пользы.

При недостижении целевых значений ХС ЛПН на фоне использования статинов, рекомендовано добавить ингибитор абсорбции холестерина эзетимиб, действие которого может усиливать эффективность липидснижающей терапии, однако его влияние на уровень ТГ незначительно. Так, в клинических исследованиях применение эзетимиба в качестве монотерапии специфически снижало уровень ХС ЛНП на 15–22%, а комбинация, состоящая из эзетимиба и статина, дополнительно снижала уровень ХС ЛНП на 12–22%. Таким образом, эзетимиб должен быть назначен в комбинации со статином при недостижении целевых значений ХС ЛНП на фоне монотерапии ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в максимальных дозах или при непереносимости/наличии противопоказаний к приему статинов.

В свою очередь, при неэффективности указанной выше комбинированной терапии пациентам рекомендовано переходить на тройную комбинацию, включающую ингибиторы PCSK9. Так, PCSK9 экспрессируется гепатоцитами и, кратковременно циркулируя в плазме крови, связывается с рецепторами ХС ЛНП, экспрессию которых регулирует пропротеиновая конвертаза, рецептор-опосредованно участвует в гомеостазе холестерина и эндоцитозе ХС ЛНП. PCSK9 обладает способностью отклонять комплекс рецептор-лиганд от его нормального пути рециркуляции в сторону лизосомной деградации, не позволяя клеткам печени удалять частицы ХС ЛНП из крови, что способствует повышению уровня ХС ЛНП. Таким образом, блокировка PCSK9 является важной терапевтической опцией, способствующей снижению уровня ХС ЛНП. Препараты этого класса в комбинации со статинами могут снижать уровень ХС ЛНП на 60% и на 15% уменьшать риск развития ССЗ атеросклеротического генеза и способствовать регрессу и реверсии атерогенных бляшек в коронарных артериях. Так, в исследовании FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) изучали эффективность и безопасность добавления эволокумаба в комбинации со статином 27 564 пациентам с атеросклеротическим поражением сосудов. Среди участников исследования у 81% в анамнезе перенесенный ИМ, у 19% – ишемический инсульт и у 13% наблюдалось наличие периферического атеросклероза. Спустя 2,2 года активного наблюдения группа, получавшая эволокумаб подкожно в дозе 140 мг один раз в две недели, достоверно отличалась благоприятными сердечно-сосудистыми исходами. События, оцениваемые по первичной точке: ИМ, инсульт, госпитализации по поводу нестабильной ишемии, реваскуляризации коронарных артерий и СС-смертность, снизились на 15% (ОР = 0,85, 95% ДИ = 0,79–0,92, $p < 0,001$). Частота ИМ, инсульта и смерти от СС-событий, оцениваемая по вторичной точке, снизилась на 20% (ОР = 0,80, 95% ДИ = 0,73–0,88, $p < 0,001$) по сравнению с группой плацебо [40]. Аналогичным образом в другом исследовании Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES) изучалась эффективность и безопасность препарата алирокумаба среди 18 924 пациентов с перенесенным в течение 1–12 мес. накануне госпитализации острым коронарным синдромом. В результате исследования было установлено снижение относительного СС-риска и смерти от всех причин на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ, 0,78–0,93; $p < 0,001$). У пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП (до 2,6 ммоль/л) применение алирокумаба сопровождалось снижением риска развития СС-событий на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ, 0,65–0,87), а риск смерти от всех причин снизился на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,56–0,90) по сравнению с группой плацебо [41]. Таким образом, показанием к назначению ингибиторов пропротеиновой конвертазы является наличие у пациентов высокого риска развития АССЗ и нецелевого уровня ХС ЛНП на фоне терапии статинами и/или эзетимибом.

Среди инновационных таргетных гиполипидемических средств следует выделить недавно зарегистрированный препарат инклисиран, стремительно вошедший в международные и национальные клинические рекомендации. Инклисиран – это двухцепочная модифицированная РНК, связанная с углеводной молекулой N-ацетилгалактозамина, который экспрессируется гепатоцитами. В основе его механизма действия лежит таргетное влияние на матричную РНК PCSK9, обеспечивающее ее систематическую деградацию и снижение белка PCSK9, увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛНП, с последующим увеличением его захвата, которое обеспечивает снижение ХС ЛПН. Так, в проводимом клиническом исследовании A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION) применение препарата оказалось эффективным в отношении пациентов с АССЗ, СД2 и наличием 10-летнего риска ССО > 20% по Фрамингемской шкале, получавших статины. Эффективность инклисирана среди перечисленных групп пациентов подтверждалась снижением уровня ХС ЛНП на 50–58%, а профиль безопасности оказался сопоставим с группой плацебо [42]. Также в метаанализе, оценивающем результаты трех рандомизированных исследований, наблюдалось снижение на 24% частоты неблагоприятных СС-событий (ОР = 0,76; 95% ДИ, 0,61–0,92) в группе приема инклисирана [43]. Терапия данным препаратом может быть рассмотрена в комбинации с эзетимибом при недостижении целевого уровня ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов либо при невозможности их назначения. Пациентам в группе экстремального или очень высокого риска при значительном повышении уровня ХС ЛНП (выше 5,0 ммоль/л) следует на раннем этапе рассмотреть комбинированную терапию статина в максимально переносимой дозе + эзетимиб с ингибитором PCSK9 или инклисираном [44].

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что первой линией липидмодифицирующей терапии по-прежнему остаются статины в индивидуально подобранных дозировках, позволяющие в первую очередь достигать целевых уровней ХС ЛНП при неэффективном использовании максимальных доз. Однако у пациентов экстремального, очень высокого и высокого СС-риска может оставаться значительный резидуальный риск, особенно при сохраняющейся гипертриглицеридемии. При неэффективном использовании максимальных доз для вторичной профилактики ССЗ к комбинированному препарату рекомендуется добавление инклисирана или препарата из группы PCSK9 (лирокумаб/эволюкумаб).

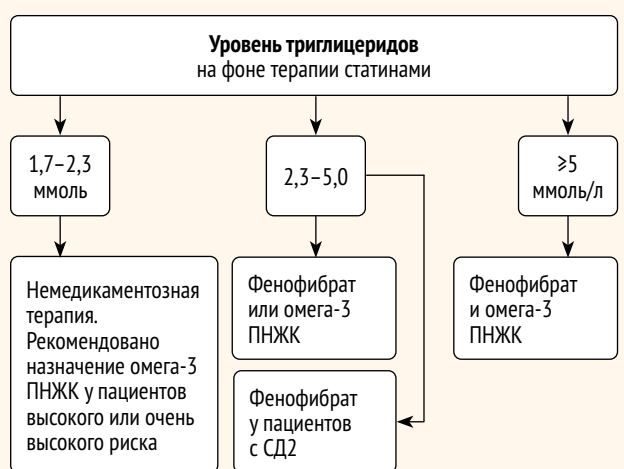
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ

Коррекция уровней ТГ у пациентов с СД2 может иметь отдельное клиническое значение в связи с тем, что эта когорта больных отличается наличием ИР, которая

патогенетически связана с гипертриглицеридемией. Так, по данным эпидемиологических исследований, у 10% пациентов имеются уровни ТГ > 400 мг/дл (>4,5 ммоль/л), а у 30–40% > 200 мг/дл (>2,2 ммоль/л). Всем пациентам независимо от категории СС-риска рекомендуется поддерживать уровень ТГ менее 1,7 ммоль/л. Согласно результатам исследования Framingham Study уровень ТГ ниже 1,7 ммоль/л свидетельствует о более низком риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в то время как сочетание ГТГ и низких значений ХС ЛВП синергично увеличивает СС-риск несмотря на достижение целей в отношении ЛП низкой плотности. На сегодняшний день терапевтические возможности, влияющие на уровни ТГ, включают статины, фибраты, ингибиторы PCSK9 и n-3 ПНЖК. Так, по данным крупного метаанализа, 10 исследований с участием пациентов на различной терапии, направленной на коррекцию снижения ТГ (фибраты, ниацин и n-3 ПНЖК), продемонстрировали снижение нежелательных кардиоваскулярных исходов на 12% [45]. Итак, в соответствии с алгоритмами лечения нарушений липидного обмена у всех пациентов независимо от категории СС-риска целевой показатель ТГ составляет менее 1,7 ммоль/л. При уровне ТГ в пределах 1,7–2,3 ммоль/л на фоне лечения препаратами статинового ряда у пациентов высокого или очень высокого риска рекомендовано усилить терапию препаратами полиненасыщенных жирных кислот класса омега-3 (СЗ-3 ПНЖК) в дозе до 2 г два раза в день. А при более высоких значениях ТГ (>2,3 ммоль/л) на фоне статинов необходимо добавить к терапии фенофибрат или СЗ-3 ПНЖК. Стоит подчеркнуть, что эксперты рекомендуют для пациентов с СД2 на фоне терапии статинами с уровнем ТГ более 2,3 ммоль/л в качестве второй линии фенофибрат. В случае тяжелой гипертриглицеридемии с уровнем ТГ выше 5 ммоль/л показана комбинированная терапия фенофибратом и СЗ-3 ПНЖК. Также согласно рекомендациям Европейской ассоциации по лечению дислипидемии с целью первичной профилактики ССЗ может быть назначена терапия фенофибратом пациентам, имеющим целевой уровень ХС ЛНП и уровень ТГ > 2,3 ммоль/л. Алгоритм медикаментозной терапии ГТГ представлен на рис. 3.

Класс фибратов представляет группу, модулирующую активность α -рецепторов, расположенных в печени, мышцах, жировой ткани, сердце и почках, за счет активации ядерных α -рецепторов пероксисом (PPAR α). PPAR α -рецепторы участвуют в регуляции обмена липидов, воспалительного процесса, влияют на функцию эндотелия. Так, активированные рецепторы экспрессируют структурные компоненты ХС ЛВП и ЛП, содержащих ТГ, повышают регуляцию апополипротеинов в составе ХС ЛВП, повышают окисление жирных кислот и снижают образование ЛП очень низкой плотности. Известно, что фенофибрат способствует снижению концентрации ХС ЛНП на 50%, на 10–30% увеличивает уровень ХС ЛВП, ускоряет образование ремнантов из хиломикрон, а также способствует снижению ХС ЛНП на 25% и уменьшает синтез ТГ до 50%. В исследовании L. Zhu (n = 5 518 участников) с периодом наблюдения 5 лет

● **Рисунок 3.** Алгоритм ведения гипертриглицеридемии
 ● **Figure 3.** Algorithm for management of hypertriglyceridemia



было продемонстрировано, что комбинированная терапия фенофибратом и статином у пациентов с СД2 ассоциировалась со снижением общей и СС-смертностью, кроме того, отмечалось достоверное снижение количества больших ССО на 34–36% [46]. Таким образом, использование фибратов должно быть рассмотрено у пациентов с ГТГ ($>2,3$ ммоль/л) в качестве дополнительной терапии к статинам с целью первичной профилактики и снижения риска ССО.

Другой препарат, рекомендованный для коррекции ГТГ, – ω -3 ПНЖК представляет класс, включающий 11 полиненасыщенных жирных кислот, три из которых являются незаменимыми: α -линолевая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. Дополнительное назначение незаменимых ЖК незначительно снижает уровень ТГ. За счет подавления белковых генов, связывающих регуляторные элементы стеролов, и ингибирования липогенеза происходит увеличение окисления жирных кислот и ускорение катаболизма ТГ. В 2018 г. в многонациональном исследовании, изучающем влияние эйкозапентаеновой кислоты на частоту СС-событий, зафиксировано 25%-ное снижение относительного риска первичной конечной точки АССЗ. По данным некоторых исследований было показано, что очищенная эйкозапентаеновая кислота может обладать плейотропным эффектом в отношении снижения риска АССЗ [47]. Итак, текущие руководства по лечению дислипидемии рекомендуют для коррекции высоких показателей ТГ на фоне статинов использование ω -3-ПНЖК с суточной дозой до 4 г/сут. Для пациентов с уровнем ТГ выше 5,0 ммоль/л рекомендовано назначение комбинации, состоящей из фенофибрата и ω -3-ПНЖК, в дозе до 4 г/сут.

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ И НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Пациентам с СД2 и дислипидемией согласно современным концепциям МЗ РФ рекомендовано использование инновационных сахароснижающих препаратов с целью не только улучшения контроля гликемии,

но и снижения риска развития осложнений со стороны как ССС, так и почек. На сегодняшний день благодаря наличию антилипидного эффекта и уникальной способности к органопротекции можно в индивидуальном порядке подобрать универсальный ССП, направленный на оптимизацию показателей МС и профилактику развития кардиоренальных осложнений. Итак, принимая во внимание Российские руководства по лечению СД 2021 г. и Российские рекомендации по лечению диабетической дислипидемии 2023 г., пациентам с СД2, имеющим атеросклеротические ССЗ, следует назначить препарат из группы ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (иНГЛТ-2) или аналоги глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1). Согласно результатам клинического исследования EMPA-REG Outcome с применением препарата эмпаглифлозин было выявлено снижение частоты развития первичной конечной точки (СС-смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 14% ($p = 0,038$), а также общей смертности на 32% ($p < 0,001$) и смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний на 38% ($p < 0,0001$) [48]. Аналогично другой препарат из данной группы канаглифлозин в исследовании CANVAS (65% участников с АССЗ и 35% с ФР) показал снижение комбинированной первичной конечной точки MACE на 14% и частоты госпитализации по поводу СН на 13% [49]. В свою очередь, в опубликованных в 2016 г. результатах многоцентрового исследования LEADER, изучающего эффективность и безопасность применения препарата лираглутид, также отмечено снижение сердечно-сосудистой смерти на фоне применения лираглутида (4,7%) по сравнению с группой плацебо (6,0%; ОР–0,78, ДИ: 0,66–0,93, $p = 0,007$). Наряду с этим, имело место снижение сердечно-сосудистой смерти на 22%, госпитализация по поводу сердечной недостаточности снизилась на 20%, риск смерти от всех причин уменьшился на 15%, а увеличение времени до наступления микрососудистого события изменилось на 22% [50]. В другом исследовании SUSTAIN-6, в котором принимало участие 3 297 пациентов с СД2, относящихся к категории высокого СС-риска, изучалось влияние семаглутида на сердечно-сосудистые исходы. К концу исследования в группе пациентов, получавших семаглутид, было отмечено уменьшение на 26% риска комбинированной тройной конечной точки, риск инсультов снижался на 38% [51]. Однако на частоту общей и сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и госпитализации по поводу сердечной недостаточности данный препарат не влиял.

Таким образом, использование инновационных гипогликемических препаратов у пациентов с СД2 высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска способно не только улучшить гликемический профиль, но и повлиять на риск развития АССЗ, снизить смерть от ССЗ. Препаратами первой линии терапии, направленными на улучшение кардиоваскулярного прогноза, являются эмпаглифлозин, дапаглифлозин, аГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) и в качестве препарата второго ряда бигуаниды (метформин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что больные с СД2 характеризуются высокой коморбидностью и наличием одновременно нескольких основных ФР ССЗ, приводящих к быстрому развитию диабет-ассоциированных осложнений, и, несмотря на внедрение в медицинскую практику мер первичной и вторичной профилактики, частота повторных неблагоприятных СС-катастроф в разы выше по сравнению с популяцией, не обремененной СД. Так, среди ведущих ФР, способствующих развитию макрососудистых осложнений, можно выделить хроническую

гипергликемию, инсулинорезистентность, дислипидемию, избыточную массу тела, артериальную гипертензию. Маркером ИР и кардиометаболического риска является показатель TyG , рассчитываемый на основе данных уровня глюкозы натощак и ТГ. Простота расчета, специфичность метода и прогностическая ценность индекса TyG позволяют на раннем этапе выявить патогенетически значимые ФР развития неблагоприятных СС-исходов.



Поступила / Received 18.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.04.2023

Принята в печать / Accepted 10.05.2023

Список литературы / References

- Silva J.A., Souza E.C.F., Echazú Böschemeier A.G., Costa C.C.M.D., Bezerra H.S., Feitosa E.E.L.C. Diagnosis of diabetes mellitus and living with a chronic condition: participatory study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):699. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5637-9>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(Suppl. 1):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1 Suppl.):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Balakumar P., Maung U.K., Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res*. 2016;113(Pt. A):600–609. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.040>.
- Liu X., Tan Z., Huang Y., Zhao H., Liu M., Yu P. et al. Relationship between the triglyceride-glucose index and risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):124. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01546-0>.
- Davis T.M., Coleman R.L., Holman R.R. Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 79. *Circulation*. 2013;127(9):980–987. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000908>.
- Шумаков Д.В., Шехан Г.Г., Зыбин Д.И., Ялымов А.А., Веденикин Т.Ю., Попов М.А. Рестеноз стента: клиника, гемодинамические проявления, механизмы развития и возможности коррекции. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):20–27. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601120>.
- Shumakov D.V., Shekhan G.G., Zybin D.I., Yalymov A.A., Vedenikin T.Yu., Popov M.A. In-stent restenosis: symptoms, hemodynamic signs, pathogenesis and treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601120>.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854–865. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742977>.
- Gaede P., Vedel P., Parving H.H., Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999;353(9153):617–622. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07368-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07368-1).
- Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyürüs E., Green A., Soltész G.; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027–2033. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60568-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60568-7).
- DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ*. 1998;317(7155):371–375. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7155.371>.
- Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., Ширинский В.П., Воронников А.В., Кочегура Т.Н. и др. Сахарный диабет 2 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>.
- Tao L.C., Xu J.N., Wang T.T., Hua F., Li J.J. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01511-x>.
- Langlois M.R., Nordestgaard B.G., Langsted A., Chapman M.J., Aakre K.M., Baum H. et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(4):496–517. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1253>.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Khan S.U., Khan M.U., Valavoor S., Khan M.S., Okunrintemi V., Mamas M.A. et al. Association of lowering apolipoprotein B with cardiovascular outcomes across various lipid-lowering therapies: Systematic review and meta-analysis of trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(12):1255–1268. <https://doi.org/10.1177/2047487319871733>.
- Hu H., Fukunaga A., Yokoya T., Nakagawa T., Honda T., Yamamoto S. et al. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Disease: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(9):1295–1306. <https://doi.org/10.5551/jat.63118>.
- Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886–899. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3525-8>.
- B Li Y., Teng D., Shi X., Qin G., Qin Y., Quan H. et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ*. 2020;369:m997. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>.
- Elam M., Lovato L., Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol*. 2011;6(1):9–20. <https://doi.org/10.2217/clp.10.84>.
- Bhatt D.L., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Steg P.G., Ketchum S.B. et al. REDUCE-IT USA: Results From the 3146 Patients Randomized in the United States. *Circulation*. 2020;141(5):367–375. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044440>.
- Bonilha I., Zimetti F., Zanotti I., Papotti B., Sposito A.C. Dysfunctional high-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus: molecular mechanisms and therapeutic implications. *J Clin Med*. 2021;10(11):2233. <https://doi.org/10.3390/jcm10112233>.
- Taskinen M.R., Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239:483–495. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039>.
- He L., Zheng W., Li Z., Kong W., Zeng T. Association of four lipid-derived indicators with the risk of developing type 2 diabetes: a Chinese population-based cohort study. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):24. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01790-7>.
- Tahapary D.L., Pratisthita L.B., Fitri N.A., Marcella C., Wafa S., Kurniawan F. et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Triglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(8):102581. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102581>.
- Xu W., Zhao H., Gao L., Guo L., Li H. et al. Association of long-term triglyceride-glucose index level and change with the risk of cardiometabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1148203. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148203>.
- Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149(7):1514–1520. <https://doi.org/10.1001/archinte.149.7.1514>.
- Zeng X., Han D., Zhou H., Xue Y., Wang X., Zhan Q. et al. Triglyceride-Glucose Index and Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance in Young Adulthood and Risk of Incident Congestive Heart Failure in Midlife: The

- Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:944258. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.944258>.
28. Yu B., Mo Y., Hu X., Wang W., Liu J., Jin J. et al. Triglyceride-glucose index is associated with quantitative flow ratio in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1002030. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1002030>.
 29. Sánchez-García A., Rodríguez-Gutiérrez R., Mancillas-Adame L., González-Nava V., Díaz González-Colmenero A., Solís R.C. et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:4678526. <https://doi.org/10.1155/2020/4678526>.
 30. Vaidya R.A., Desai S., Moitra P., Salis S., Agashe S., Battalwar R. Et al. Hyperinsulinemia: an early biomarker of metabolic dysfunction. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2023;4:1159664. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2023.1159664>.
 31. Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6(4):299–304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>.
 32. Guerrero-Romero F., Simental-Mendía L.E., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Ramos-Zavala M.G., Hernández-González S.O. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3347–3351. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>.
 33. Lee S.H., Kwon H.S., Park Y.M., Ha H.S., Jeong S.H., Yang H.K. et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e90430. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090430>.
 34. Lopez-Jaramillo P., Gomez-Arbelaiz D., Martinez-Bello D., Abat M.E.M., Alhabib K.F., Avezum Á. et al. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev.* 2023;4(1):e23–e33. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00247-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00247-1).
 35. Hong S., Han K., Park C.Y. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. *BMC Med.* 2020;18(1):361. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01824-2>.
 36. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
 37. Alkandari A., Gujral U.P., Bennakhi A., Qabazard S., Al-Wotayan R., Al Duwairi Q. et al. HbA1c, blood pressure, and cholesterol control in adults with diabetes: A report card for Kuwait. *J Diabetes Investig.* 2022;13(10):1732–1739. <https://doi.org/10.1111/jdi.13832>.
 38. Banach M., Surma S., Reiner Z., Katsiki N., Penson P.E., Fras Z. et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach (2022). *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):263. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01684-5>.
 39. Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F., Moore T.H., Burke M., Davey Smith G. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):CD004816. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>.
 40. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
 41. Jukema J.W., Szarek M., Zijlstra L.E., de Silva H.A., Bhatt D.L., Bittner V.A. et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1167–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.015>.
 42. Ray K.K., Wright R.S., Kallend D., Koenig W., Leiter L.A., Raal F.J. et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507–1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>.
 43. Khan S.A., Naz A., Qamar Masood M., Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020;134:69–73. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.018>.
 44. Blonde L., Umpierrez G.E., Reddy S.S., McGill J.B., Berga S.L., Bush M. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract.* 2022;28(10):923–1049. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>.
 45. Maki K.C., Guyton J.R., Orringer C.E., Hamilton-Craig I., Alexander D.D., Davidson M.H. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):905–914. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.03.008>.
 46. Zhu L., Hayen A., Bell K.J.L. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01002-x>.
 47. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B. et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
 48. Zinman B., Lachin J.M., Inzucchi S.E. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1094. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1600827>.
 49. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondu 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>.
 50. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Tirzepatide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
 51. 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>.

Вклад авторов:

Проведение поисково-аналитической работы, написание текста – Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова, К.М. Белова

Редактирование – Т.Ю. Демидова

Contribution of authors:

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

Text correction – Tatiana Yu. Demidova

Информация об авторах:

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

Белова Карина Михайловна, клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; belovakarina896@gmail.com

Information about the authors:

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

Maryam Ya. Izmaylova, Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; maremizm@gmail.com

Karina M. Belova, Clinical Resident, Chair for Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; belovakarina896@gmail.com

Кардиоваскулярная автономная нейропатия – фактор риска прогрессирования осложнений сахарного диабета

В.В. Салухов¹, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Т.А. Зеленина¹, <https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>, tzelenina@mail.ru

Д.Д. Исмаилов¹, <https://orcid.org/0000-0002-8756-4970>, ismailovdd@yandex.ru

А.Б. Земляной², <https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>, ales9@bk.ru

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Введение. Сахарный диабет (СД) – наиболее распространенная и инвалидизирующая эндокринная патология. Одним из самых грозных осложнений СД остается синдром диабетической стопы (СДС), являющийся основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей. Несмотря на усилия всего медицинского сообщества, выживаемость больных с СДС с незаживающими язвами и после операций на стопах не превышает 50% за 5 лет и сравнима с выживаемостью пациентов с колоректальным раком.

Цель. Определить особенности течения и оценить влияние прогрессирования кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН) на развитие других осложнений сахарного диабета у больных с синдромом диабетической стопы на протяжении двух лет после оперативного лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 94 больных с СДС после хирургического лечения с открытыми послеоперационными ранами с периодом наблюдения два года. Оценку диабетической сенсомоторной нейропатии проводили на основании клинико-неврологического осмотра, КАН по результатам шкалы кардиоваскулярных тестов. Прогрессирование КАН за 2 года наблюдения диагностировали при увеличении значения суммы баллов всех тестов на 1 балл и более. Неудовлетворительным результатом лечения СДС считалось заживление послеоперационных ран более чем за 24 нед., а также случаи повторных госпитализаций и операций на стопах и выявления стопы Шарко за 2 года наблюдения.

Результаты. Исходно средняя продолжительность СД составила 10,7 лет, HbA1c 8,3%, ХсЛПНП 3,3 ммоль/л, ТГ 1,8 ммоль/л. Ампутации в пределах стопы выполнены в 51,1% случаев, вскрытие (дренирование) гнойного очага – 48,9% случаев. КАН выявлена у подавляющего большинства больных (94,7%), в 57,4% случаев в подтвержденной/выраженной форме. Прогрессирование КАН зарегистрировано у 22,3% пациентов, преимущественно с исходно функциональной (начальной) стадией. Агрессивное течение КАН увеличивало риск (отношение шансов ОШ) прогрессирования сенсомоторной нейропатии в 14,6 раза, диабетической нефропатии в 22,4 раза, неудовлетворительного результата лечения СДС в 40 раз.

Выводы. Больные с СДС после оперативного лечения относятся к группе высокого риска ввиду не только наличия подтвержденной/выраженной КАН, но и ее прогрессирования в течение ближайших двух лет. Агрессивное развитие КАН ассоциировано как с неудовлетворительным результатом лечения СДС, так и прогрессированием других микрососудистых осложнений СД.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, диабетическая сенсомоторная нейропатия, диабетическая нефропатия, послеоперационные раны, сроки заживления, хронизация, особенности течения

Для цитирования: Салухов В.В., Зеленина Т.А., Исмаилов Д.Д., Земляной А.Б. Кардиоваскулярная автономная нейропатия – фактор риска прогрессирования осложнений сахарного диабета. *Медицинский совет.* 2023;17(9):58–66. <https://doi.org/10.21518/ms2023-161>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiac autonomic neuropathy as risk factor of diabetic complications progression

Vladimir V. Salukhov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Tatiana A. Zelenina¹, <https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>, tzelenina@mail.ru

Daniil D. Ismailov¹, <https://orcid.org/0000-0002-8756-4970>, ismailovdd@yandex.ru

Aleksandr B. Zemlianoi², <https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>, ales9@bk.ru

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Introduction. Diabetes mellitus (DM) is the most common and incapacitating endocrine disorder. Diabetic foot syndrome (DFS) is one of the most serious complications of DM, which is the main cause of nontraumatic lower-extremity amputations. Despite the efforts of the entire medical community, the survival rate of DFS patients with non-healing ulcers and after foot surgery does not exceed 50% over 5 years and is comparable to the survival rates of patients with colorectal cancer.

Aim. It has been demonstrated that postsurgical diabetic foot wounds tend to chronization of inflammatory process. The diabetic autonomic neuropathy can be involved in diabetic foot damages. We hypothesized that progression of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) leads to aggressive microvascular complications of diabetes and delay the postsurgical wound healing in diabetic foot patients during 2 years of observation.

Materials and methods. We examined 94 outpatients with postsurgical diabetic foot wounds and observation period of two years. The clinical neurological examination and standard cardiovascular autonomic reflex tests with identification of severe/advanced abnormalities were performed at baseline and after 2 years. The progression of CAN was diagnosed in cases of an increase in the amount of cardiovascular autonomic reflex tests by 1 score and more. The unsatisfactory result of wound treatment was detected in patients with wound healing delay and new cases of surgery debridement, foot amputations and Charcot foot during 2 years of observation.

Results. The mean duration of diabetes was 10.7 year, HbA1c 8.3%, LDL-Chol 3.3 mmol/L, TG 1.8 mmol/L. The 51.1% patients had been amputated in the level of foot, 48.9% patients had surgery debridement. All patients had CAN, confirmed/severe forms in 57.4% cases. The progression of CAN was found in 22.3% patients, the most of them with functional stage at baseline. The aggressive course of CAN increased the risk of progression of diabetic sensorimotor neuropathy (OR = 14.6; 95% CI 3.0–70.5; $p = 0.0006$), nephropathy (OR = 22.4; 95% CI 3.4–147.4; $p = 0.0009$) and unsatisfactory result of wound treatment (OR = 40; 95% CI 6.0–268.5; $p = 0.0001$).

Conclusions. The patients with diabetic foot surgery wounds has high risk of confirmed/severe CAN and its progression during 2 years. The aggressive course of CAN associates with unsatisfactory result of wound treatment and progression of microvascular diabetic complications.

Keywords: diabetic foot syndrome, diabetic sensorimotor neuropathy, diabetic nephropathy, postsurgical wounds, time of wound healing, wound healing delay, specific of course

For citation: Salukhov V.V., Zelenina T.A., Ismailov D.D., Zemlianoi A.B. Cardiac autonomic neuropathy as risk factor of diabetic complications progression. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):58–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-161>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является распространенной и инвалидизирующей эндокринной патологией [1]. Прирост заболеваемости превышает 50% за 5 лет, к 2045 г. число больных СД во всем мире достигнет 783 млн человек [2]. Наиболее грозным осложнением СД остается синдром диабетической стопы (СДС), являющийся основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей [3, 4]. Несмотря на усилия всего медицинского сообщества, выживаемость больных с СДС с незаживающими язвами и после операций на стопах не превышает 50% за 5 лет и сравнима с выживаемостью пациентов с колоректальным раком [5]. Основной причиной смерти больных с СДС остается сердечно-сосудистая патология. Другое осложнение, кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН), является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности у больных СД [6, 7]. КАН заключается в нарушении иннервации не только сердца, но и центральных и периферических сосудов. Повреждение иннервации периферических сосудов (нейроциркуляторной регуляции) лежит в основе патогенеза развития и прогрессирования всех микрососудистых осложнений СД [8, 9]. Случаи агрессивного течения КАН (прогрессирующего течения) увеличивают риск сердечно-сосудистой смертности больных СД. Однако данные о влиянии прогрессирования КАН с течением времени на другие микрососудистые осложнения СД, особенно среди разных групп больных и больных с СДС, немногочисленны и противоречивы [10–12].

Цель исследования: определить особенности течения и оценить влияние прогрессирования КАН на развитие других осложнений СД у больных с СДС и послеоперационными ранами на протяжении 2 лет наблюдения.

Для достижения поставленной цели выполнено обсервационное (наблюдательное) проспективное исследование с периодом наблюдения 2 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) возраст от 35 до 75 лет;
- 2) СД2;
- 3) нейропатическая форма СДС;
- 4) перенесенные оперативные вмешательства по поводу СДС;
- 5) открытые послеоперационные раны на стопах.

Критерии исключения из исследования:

- 1) недиабетическая нейропатия;
- 2) заболевания артерий нижних конечностей (лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) $< 0,9$);
- 3) плохо контролируемый СД ($HbA1c \geq 10\%$);
- 4) острые осложнения СД (кетоацидоз, гипер-/гипогликемическая кома, лактат-ацидоз);
- 5) хронические осложнения СД тяжелых стадий (диабетическая ретинопатия, требующая лазерокоагуляции сетчатки, диабетическая нефропатия с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ($рСКФ$) ≤ 30 мл/мин/1,73 м²);
- 6) фибрилляция предсердий или наличие искусственного водителя сердечного ритма;
- 7) хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК;
- 8) ХОБЛ, а также другие хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Обследование пациентов

Все пациенты получали оперативное лечение гнойно-некротических осложнений СДС (вскрытие, дренирование гнойного очага либо ампутации в пределах стопы) в условиях городского стационара гнойной хирургии СПб ГБУЗ ГБ №14. После выписки из стационара с открытыми послеоперационными ранами больные проходили амбулаторное обследование и лечение на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Работа одобрена локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России 03.04.2013 г., все пациенты до включения в исследование подписали информированное согласие.

Из медицинской документации в работу взята информация о начале развития и длительности СД, хронических осложнениях, проведенных оперативных вмешательствах на стопах. Антропометрическое, лабораторное и инструментальное обследование проводилось исходно на момент включения в исследование с открытыми послеоперационными ранами, а также через 2 года наблюдения. Учитывались результаты лечения послеоперационных ран (сроки заживления), а также случаи повторных госпитализаций и операций на протяжении 2 лет наблюдения.

Из лабораторного обследования в работу вошли данные HbA1c, липидного спектра сыворотки крови, креатинина и рСКФ.

Исследование кардиальной автономной иннервации

Для оценки наличия и выраженности КАН были выполнены 5 стандартных кардиоваскулярных тестов (КВТ). Парасимпатическую иннервацию исследовали с помощью теста Вальсальвы и теста с глубоким дыханием. Симпатическую иннервацию оценивали по изменению артериального давления во время проб с динамометром, пассивным ортостазом, определяли также холодовую вазоконстрикцию методом фотоплетизмографии. Результатам каждого из тестов присвоены 0 баллов в случае нормальных, 0,5 балла в случае пограничных и 1 балл при патологически измененных значениях (табл. 1).

Методика диагностики наличия и выраженности КАН при помощи балльной оценки КВТ отработана многими исследователями [13, 14]. Согласно последним рекомендациям экспертов ранняя стадия КАН (КАН 1) верифицируется при наличии ≥ 1 балла, подтвержденная форма КАН (КАН 2) – в случаях ≥ 2 баллов, а тяжелая КАН (КАН 3) – при выявленной симптоматической и/или бессимптомной ортостатической гипотензии [14].

Исследование диабетической сенсомоторной нейропатии

Для оценки наличия и выраженности диабетической сенсомоторной нейропатии (ДСМН) проводился клинико-неврологический осмотр с заполнением балльной шкалы нейропатического дисфункционального счета (НДС). Согласно этой шкале, ДСМН верифицируется при наличии 4 баллов и выше, что коррелирует с результатами электро-нейромиографии, являющейся референтной методикой исследования поражений сенсомоторных волокон [15].

Статистическая обработка данных

Достаточное количество наблюдений установлено по формулам доказательной медицины с применением таблиц определения размера выборки для достижения 80%-ной мощности ($\alpha = 0,05$, двусторонняя). Тип распределения значений переменных оценивался путем построения гистограмм распределения, расчета критерия Колмогорова – Смирнова. Все данные представлены как средняя $\pm$ ошибка средней для количественных переменных с нормальным распределением, как средняя $\pm$ 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для переменных с распределением, отличным от нормального, и в процентах для качественных бинарных переменных. Различия между количественными признаками в зависимых выборках с нормальным распределением рассчитывались с помощью t-критерия Стьюдента, с распределением,

● **Таблица 1.** Значения кардиоваскулярных тестов и система присвоения баллов

● **Table 1.** Cardiovascular test values and scoring system

Кардиоваскулярные тесты	Нормальные значения (0 баллов)	Пограничные значения (0,5 балла)	Патологические значения (1 балл)
Тест Вальсальвы, усл. ед.	$\geq 1,41$	1,40–1,20	$\leq 1,19$
Тест с глубоким дыханием, в минуту	≥ 15	14–11	≤ 10
Проба с динамометром, мм рт. ст.	≥ 15	14–11	≤ 10
Холодовая вазоконстрикция, %	≥ 36	35–25	≤ 24
Проба с пассивным ортостазом, мм рт. ст.	≤ 10	19–11	≥ 20

отличным от нормального, использовался критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных переменных между группами использовался χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерий Фишера.

Отношения шансов (ОШ) прогрессирования микрососудистых осложнений СД и неудовлетворительного лечения СДС в зависимости от характера развития КАН определяли с помощью логистического регрессионного анализа. Для выявления пороговых значений количественных величин применялся метод классификационных деревьев. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым во всех случаях. Использовался пакет программ STATISTICA v.13. (Statsoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная характеристика больных с СДС

Всего в исследование включено 94 больных с СДС (38,3% мужчин и 61,7% женщин), выписанных на амбулаторное лечение после хирургических операций. Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, всем пациентам выполнены операции, в т. ч. ампутации в пределах стопы в 51,1% случаев (48/94), после чего больные выписаны на амбулаторное лечение. Вместе с тем более 20% больных (21,3%; 20/94) имели неоднократные оперативные вмешательства на стопах (малые ампутации) в анамнезе. Средняя продолжительность СД2 составила 10,7 лет, на момент постановки диагноза «СД» 28,7% (27/94) больных было моложе 40 лет. Инсулинотерапию либо комбинированную терапию инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами получали 24,5% (23/94) человек.

У всех больных исходно имели место микрососудистые осложнения СД. Так, все пациенты страдали ДСМН преимущественно умеренной степени выраженности ($10,5 \pm 0,50$ балла по шкале НДС), подтвержденная (выраженная) КАН (КАН 2–3) диагностирована у 57,4% (54/94) больных. Кроме того, диабетическая ретинопатия выявлена в 36,2% (34/94) случаев, снижение рСКФ менее 60 мл/мин отмечено у 9,6% (9/94) больных. Макрососудистые осложнения (ИБС) имели место у 55,3% (52/94) пациентов.

Распределение пациентов по степени выраженности КАН представлено на *рис. 1*.

Из *рис. 1* видно, что только у 5,3% (5/94) пациентов с СДС не была выявлена КАН. В большинстве случаев (57,4%; 54/94) пациенты страдали подтвержденной или даже тяжелой формой КАН (КАН 2–3).

Следует отметить, что метаболические параметры СД больных на момент включения в исследование не соответствовали целевым значениям. Так, средний уровень HbA1c составил 8,3%, общего холестерина 5,2 ммоль/л, холестерина ЛПНП 3,3 ммоль/л, ТГ 1,8 ммоль/л.

Характеристика пациентов через 2 года после начала исследования

Все больные с СДС получали амбулаторное лечение согласно принятым международным и отечественным стандартам вплоть до заживления раневого дефекта стоп вторичным натяжением. При наличии рецидива гнойно-некротического процесса больные госпитализировались в хирургический стационар для повторных операций. Все

● **Таблица 2.** Исходные характеристики больных синдромом диабетической стопы (n = 94)

● **Table 2.** Baseline characteristics of patients with diabetic foot syndrome (n = 94)

Параметр	Значение
Возраст	57,0 ± 0,93
Пол (м/ж)	38,3/61,7%
Длительность СД2, годы	10,7 ± 0,92
Возраст на начало СД2 < 40 лет, n (%)	27 (28,7%)
Малые ампутации в анамнезе, n (%)	20 (21,3%)
Перенесенное оперативное лечение	вскрытие, n (%)
	ампутация, n (%)
Диабетическая ретинопатия (есть/нет, %)	36,2/63,8%
ИБС, n (%)	52 (55,3%)
ГБ, n (%)	83 (88,3%)
Инсулинотерапия, n (%)	23 (24,5%)
Статины, n (%)	50 (53,2%)
НДС, балл	10,5 ± 0,50
КВТ, балл	2,1 (95% ДИ 1,8–2,3)
КАН 2–3, n (%)	54 (57,4%)
ИМТ, кг/м ²	29,4 ± 0,51
HbA1c, %	8,3 ± 0,20
обХс, ммоль/л	5,2 ± 0,13
Хс ЛПНП, ммоль/л	3,3 ± 0,11
Хс ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,05
ТГ, ммоль/л	1,8 ± 0,10
рСКФ, мл/мин	94,5 ± 3,37

Примечание. СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, НДС – шкала нейропатического дисфункционального счета, КВТ – кардиоваскулярные тесты, КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия, ИМТ – индекс массы тела, HbA1c – гликированный гемоглобин, обХс – общий холестерин, Хс ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, Хс ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

случаи повторных операций, а также развития стопы Шарко учитывались на протяжении двух лет наблюдения.

Среднее время заживления послеоперационных ран составило 14,3 (95%; ДИ 10,8–17,7) нед. У 26,6% (25/94) больных раны не зажили и потребовалось повторное оперативное лечение (вскрытие, ревизия ран, иссечение некротизированных тканей, ампутации в пределах стопы).

Неудовлетворительными результатами лечения СДС считались:

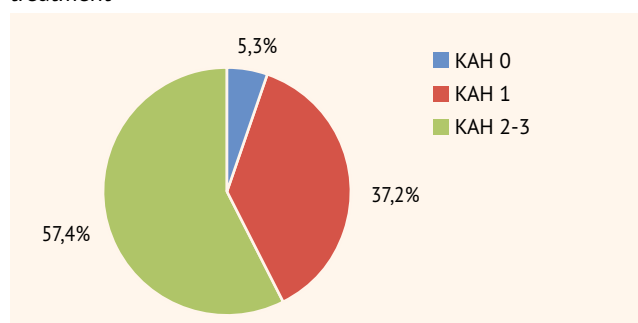
- 1) случаи затяжного заживления послеоперационных ран (более 24 нед.),
- 2) рецидив гнойно-некротического процесса с повторными оперативными вмешательствами, в т. ч. ампутациями на уровне стоп,
- 3) диагностика стопы Шарко на протяжении двух лет после включения в исследование.

Таким образом, результаты лечения СДС на протяжении двух лет оказались неудовлетворительными у 39,4% (37/94) пациентов. Распределение больных по состоявшимся результатам лечения СДС представлено на *рис. 2*.

Как представлено на *рис. 2*, повторные операции (ампутации на уровне стопы, некрэктомии) потребовались 26,6% пациентов (25/94), в т. ч. по причине

● **Рисунок 1.** Распространенность кардиоваскулярной автономной нейропатии среди больных синдромом диабетической стопы после хирургического лечения

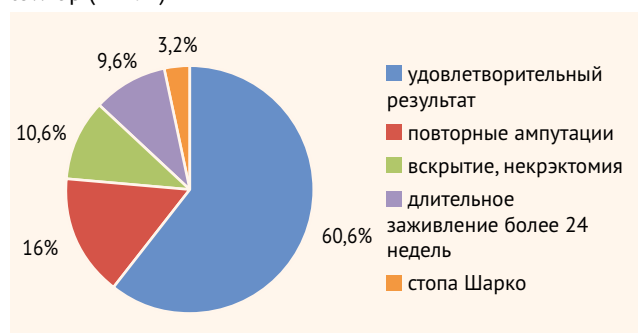
● **Figure 1.** Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy among patients with diabetic foot syndrome after surgical treatment



КАН 0 – кардиоваскулярной автономной нейропатии нет; КАН 1 – ранняя стадия; КАН 2 – подтвержденная стадия; КАН 3 – тяжелая форма, случаи клинической и/или бессимптомной ортостатической гипотензии

● **Рисунок 2.** Распределение больных по состоявшимся результатам лечения синдрома диабетической стопы на протяжении двух лет наблюдения (n = 94)

● **Figure 2.** Distribution of patients according to the outcomes of diabetic foot syndrome treatment during two years' follow-up (n = 94)



● **Таблица 3.** Изменение характеристик пациентов с синдромом диабетической стопы через два года (n = 94)
 ● **Table 3.** Change in characteristics of patients with diabetic foot syndrome within two years (n = 94)

Параметр	Исходно	Через 2 года	p-значение
ИМТ, кг/м ²	29,5 ± 0,51	30,6 ± 0,6	0,0000
Диабетическая ретинопатия, n (%)	34 (36,2%)	34 (36,2%)	
НДС, баллы	10,5 ± 0,50	11,9 ± 0,6	0,0005
КВТ, баллы	2,1 (95% ДИ 1,8–2,3)	1,9 (95% ДИ 1,6–2,2)	0,7791
рСКФ, мл/мин	94,5 ± 3,37	91,9 ± 4,6	0,2716
НbA1c, %	8,3 ± 0,20	8,0 ± 0,22	0,0655
обХс, ммоль/л	5,2 ± 0,13	5,3 ± 0,19	0,8219
ХсЛПНП, ммоль/л	3,4 ± 0,11	3,2 ± 0,17	0,2717
ХсЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,05	1,3 ± 0,05	0,9407
ТГ, ммоль/л	1,8 ± 0,10	1,9 ± 0,13	0,0595
Неудовлетворительные результаты лечения СДС, n (%)		37 (39,4%)	
Прогрессирование ДН, n (%)		28 (29,8%)	
Прогрессирование КАН, n (%)		21 (22,3%)	

Примечание. СДС – синдром диабетической стопы, ДН – диабетическая нефропатия, НДС – шкала нейропатического дисфункционального счета, КВТ – кардиоваскулярные тесты, КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия, ИМТ – индекс массы тела, НbA1c – гликированный гемоглобин, обХс – общий холестерин, Хс ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, Хс ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

незаживших послеоперационных ран (13 пациентов). Еще у 9 больных (9,6%; 9/94) послеоперационные раны зажили на протяжении более 24 нед., что интерпретировано как хронизация воспалительного процесса, а результат лечения расценен как неудовлетворительный. Стопа Шарко развилась у 6 больных в течение двух лет наблюдения, в т. ч. у трех пациентов (3,2%; 3/94) с хорошим предыдущим результатом консервативной терапии.

Изменения основных лабораторных показателей, данных лабораторных и инструментальных исследований больных с СДС через 2 года представлены в табл. 3.

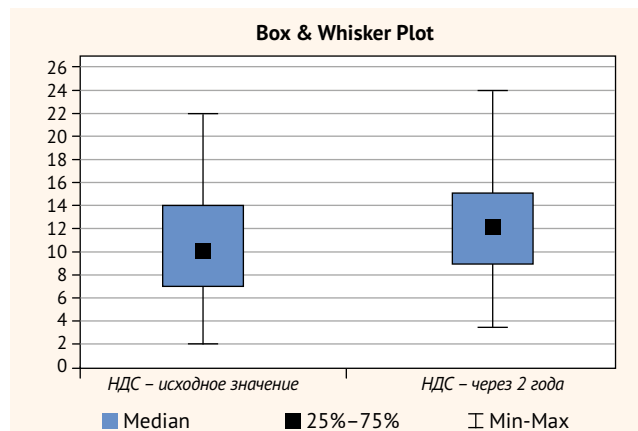
Через 2 года наблюдения не зарегистрировано значимых изменений основных метаболических показателей, а также рСКФ и баллов КВТ у пациентов с СДС. Не выявлены также новые случаи диабетической ретинопатии. Однако отмечено достоверное прогрессирование ДСМН по баллам шкалы НДС (рис. 3).

При анализе результатов оказалось, что у части пациентов с СДС имело место прогрессирование не только ДСМН, но и других микрососудистых осложнений СД, хотя существенных различий в средних значениях инструментальных и лабораторных показателей не выявлено. Так, снижение рСКФ более чем на 20 мл/мин через 2 года исследования, расцененное как прогрессирование диабетической нефропатии, зарегистрировано у 29,8% (28/94) больных, а ухудшение значений КВТ более чем на 1 балл – в 22,3% (21/94) случаев (табл. 3).

Снижение значений КВТ более чем на 1 балл интерпретировано как прогрессирование КАН. Такое агрессивное течение КАН наблюдалось преимущественно

● **Рисунок 3.** Изменение выраженности диабетической сенсорной нейропатии у больных синдромом диабетической стопы через два года наблюдения

● **Figure 3.** Change in the severity of diabetic sensory motor neuropathy in patients with diabetic foot syndrome after two years of follow-up



НДС – шкала нейропатического дисфункционального счета

у больных с исходно ранней (функциональной) стадией осложнения (рис. 4).

Таким образом, у более чем 40% больных с СДС с исходно функциональной стадией КАН (42,9%; 15/35) заболевание развивалось агрессивно и за 2 года наблюдения перешло в подтвержденную или даже тяжелую форму, тогда как у пациентов с подтвержденной/тяжелой формой КАН (КАН 2–3) подобное развитие встречалось только в 11,1% случаев (6/54).

Прогрессирование осложнений СД2 на протяжении двух лет наблюдения

Следующим этапом исследования был сравнительный анализ основных изучаемых параметров среди пациентов со стабильным течением КАН (или даже регрессом) и у больных с прогрессированием КАН. Выделены факторы, ассоциированные с агрессивным развитием КАН у больных с СДС.

Среди этих факторов оказались:

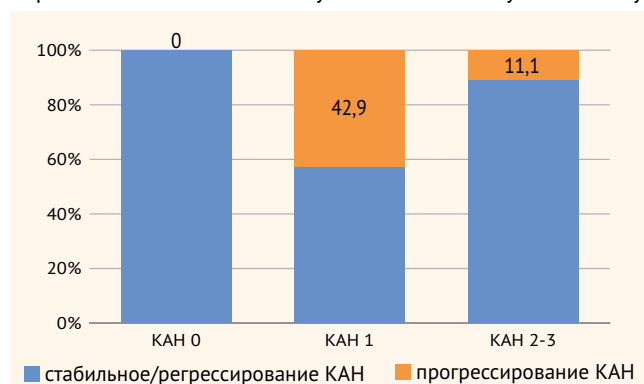
- возраст начала СД2 моложе 40 лет,
- неудовлетворительный результат лечения СДС на протяжении 2 лет,
- снижение рСКФ более чем на 20 мл/мин на протяжении 2 лет исследования,
- прогрессирование ДСМН более чем на 2 балла по шкале НДС.

Так, возраст начала СД2 моложе 40 лет увеличивал риск (отношение шансов – ОШ) в дальнейшем агрессивного течения КАН у больных с СДС более чем в 5 раз (5,1; 95% ДИ 1,3–20,8; p = 0,0190). Следует отметить, что ни динамика антропометрических параметров, ни изменения метаболических показателей не влияли на развитие КАН в исследуемой группе пациентов на протяжении 2 лет наблюдения.

С помощью статистического метода логарифмической регрессии также определены отношения шансов (ОШ) прогрессирования других осложнений СД в зависимости от характера течения КАН (табл. 4).

● **Рисунок 4.** Прогрессирование кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с синдромом диабетической стопы через два года исследования

● **Figure 4.** Progression of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetic foot syndrome after two years of study



КАН 0 – кардиоваскулярной автономной нейропатии нет; КАН 1 – ранняя стадия; КАН 2 – подтвержденная стадия; КАН 3 – тяжелая форма, случаи клинической и/или бессимптомной ортостатической гипотензии

Из представленной таблицы видно, что риск неудовлетворительного результата лечения СДС увеличился в 40 раз в случаях прогрессирования КАН на протяжении 2 лет наблюдения. Риск прогрессирования других микрососудистых осложнений СД (ДСМН и диабетической нефропатии) также увеличился в 22,4 и 14,6 раза соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти в 5–7 раз выше у больных СД2, чем у лиц без СД [16, 17]. Среди прочих факторов риска сердечно-сосудистой патологии КАН – распространенное, однако часто игнорируемое осложнение СД – ассоциировано с ранней инвалидизацией и смертностью пациентов [7, 18]. Клинические проявления КАН, такие как безболевой инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма, постуральная гипотензия, внезапная смерть, зачастую необратимы и фатальны. По данным литературы, распространенность КАН составляет 17–66% у больных СД1 и 31–73% у пациентов с СД2 [9, 14]. Большой разброс обусловлен как неоднородностью групп пациентов, так и различиями в критериях, используемых для диагностики КАН [9, 14, 18].

● **Таблица 4.** Отношение шансов прогрессирования осложнений сахарного диабета у больных с агрессивным течением кардиоваскулярной автономной нейропатии на протяжении двух лет наблюдения

● **Table 4.** Odds ratio of progression of diabetes complications in patients with aggressive course of cardiovascular autonomic neuropathy during two years' follow-up

Параметр	ОШ	95% ДИ	р-значение
неудовлетворительные результаты лечения СДС	40	6,0–268,5	0,0001
снижение рСКФ > 20 мл/мин	22,4	3,4–147,4	0,0009
увеличение баллов шкалы НДС > 2	14,6	3,0–70,5	0,0006

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, СД – сахарный диабет, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, НДС – нейропатический дисфункциональный счет, СДС – синдром диабетической стопы.

Известно, что у больных с преддиабетом и впервые выявленным СД2 КАН встречается до 10% случаев преимущественно в легких, начальных формах [9]. В данной работе обследована наиболее тяжелая группа пациентов, у которых уже имеет место ДСМН, а также СДС с неоднократными оперативными вмешательствами. Именно у этих пациентов КАН различной степени выраженности диагностирована в подавляющем большинстве случаев (95%; 89/94).

Выделение форм (стадий) КАН имеет принципиальное значение, поскольку ранние стадии КАН обратимы, а именно подтвержденные/выраженные ассоциированы с высоким риском сердечно-сосудистой смертности [18]. Кроме того, в многоцентровых исследованиях на больших популяциях больных с длительным периодом наблюдения показано, что наличие подтвержденной КАН ассоциировано с прогрессированием как ретинопатии, так и нефропатии у больных СД [10, 11]. В когорте пациентов с СДС продемонстрировано, что ортостатическая гипотензия является фактором риска летального исхода в ближайшие пять лет после ампутаций нижних конечностей [19, 20]. Случаи подтвержденной/выраженной КАН также ассоциированы с удлинением сроков заживления послеоперационных ран у больных СДС [12]. В данном исследовании подтвержденные/тяжелые формы КАН имели место у 60% больных (57,4%; 54/94). Возможно, это объясняет неудовлетворительный результат лечения СДС почти у 40% пациентов (39,4%; 37/94), к которому были отнесены все случаи затяжного течения раневого процесса (хронизация воспаления), а также повторных операций, ампутаций и диагностированной стопы Шарко.

Особый интерес вызывает прогрессирование КАН с течением времени у больных СД.

В ранее состоявшихся исследованиях подобный вариант течения заболевания на протяжении длительного времени наблюдения выявлен у 10–20% пациентов с СД. Данные относительно влияния метаболических факторов на характер течения КАН в литературе противоречивы. Установлена связь прогрессирования КАН с ранним началом СД2 (моложе 40 лет), уровнем HbA1c более 6,8%, ТГ более 1,7 ммоль/л, а также снижением скорости клубочковой фильтрации [21]. Показано, что агрессивное развитие КАН ассоциировано как с высоким риском смерти от сердечно-сосудистой патологии, так и прогрессированием других микрососудистых осложнений СД, а именно диабетической нефропатии. Однако остается до конца не ясным значение подобного прогрессирования (агрессивного течения) КАН для разных категорий больных СД [10, 11].

В нашем исследовании агрессивное течение КАН выявлено более чем в 20% случаев (22,3%; 21/94). Прогрессирование заболевания зарегистрировано не на протяжении длительного времени, а через 2 года наблюдения. Следовательно, больных с СДС следует отнести в группу высокого риска как наличия клинически значимых форм КАН, так и ее агрессивного развития.

Подобный вариант развития КАН у больных с СДС оказался ассоциирован с молодым возрастом (младше 40 лет) постановки диагноза «СД2», что согласуется с данными других исследований [11, 21]. Действительно, в литературе имеются сведения о важности возраста

пациентов на момент выявления СД2 для прогноза течения заболевания в целом. Так, раннее начало СД2 ассоциировано с более агрессивным развитием СД, необходимостью ранней инициации комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами и инсулинотерапией для компенсации параметров углеводного обмена, а также прогрессивным течением микро- и макрососудистых осложнений [11, 21]. Такая особенность развития заболевания у молодых пациентов еще раз подчеркивает разнородность СД2 в целом.

Учитывая вышеупомянутые данные литературы, отсутствие связи агрессивного течения КАН с параметрами углеводного и липидного обмена у больных с СДС в нашем исследовании требует разъяснения. В нашей работе больные были однородны по показателям метаболического обмена, и исходные, и определенные через 2 года наблюдения параметры были далеки от целевых. Последний факт может объяснить общую тенденцию к прогрессированию КАН (более 20% случаев) среди больных с СДС. В литературе влияние метаболических факторов на течение КАН показано на тысячах наблюдений и за длительный период времени, поэтому в выборках меньших размеров и за короткий период наблюдения сила влияния указанных параметров может быть недостоверной.

Важным результатом нашей работы является демонстрация влияния агрессивного развития КАН на прогрессирование диабетической нефропатии, ДСМН, а также хронизацию воспалительного процесса и риск повторных оперативных вмешательств и ампутаций у больных с СДС.

Хронизация воспаления у больных с СДС остается неразрешенной проблемой и до настоящего времени. С одной стороны, гипергликемия приводит к угнетению клеточного и гуморального иммунитета у больных СД [22–24]. С другой стороны, ДСМН нижних конечностей со снижением тактильной и болевой чувствительности обуславливает бессимптомное течение микротравм [25]. Нарушение микроциркуляции (микроангиопатия) приводит к повреждению барьерной функции кожи и слизистых, замедленному ответу на микробную инвазию, что ухудшает заживление язв и послеоперационных ран у больных СД. Обусловленная симпатической иннервацией вазодилатация играет защитную роль против инфекции, иницируя воспалительный ответ. Повреждение ауторегуляции микроциркуляторного кровотока кожи вследствие нарушенной иннервации снижает воспалительный ответ и способствует прогрессированию и хронизации инфекции кожи и мягких тканей [25, 26].

Нарушение вазодилатации микроциркуляции в ответ на повреждение, а также обкрадывание микроциркуляторного русла через систему шунтирования по причине все той же КАН лежит в основе функциональной ишемии нижних конечностей у больных с СДС [27]. Имеются данные о неблагоприятном прогнозе для сохранения конечности нарушенного симпатического ответа даже после успешной реваскуляризации и восстановления магистрального кровотока у пациентов с СДС [28].

В нашей работе впервые показано увеличение в 40 раз риска хронизации воспалительного процесса, замедления

заживления и необходимости в выполнении повторных операций и ампутаций у пациентов с прогрессирующим повреждением кардиоваскулярной иннервации. В литературе встречаются немногочисленные исследования, демонстрирующие влияние периферической иннервации на восстановительный процесс у больных СД, однако результаты противоречивы [12, 26]. В нашей работе наглядно продемонстрирована связь агрессивного развития КАН в ближайшие 2 года после операции с неблагоприятным исходом консервативного лечения послеоперационных ран у больных с СДС. С одной стороны, этот факт приоткрывает завесу тайны высокой смертности больных с СДС после операций на стопах либо с незаживающими язвами стоп в ближайшие 5 лет даже при отсутствии распространенного атеросклеротического процесса. С другой стороны, имеет неограниченное прикладное практическое значение, диктующее необходимость не только применения высокотехнологичных методов заживления послеоперационных ран у подобных пациентов, но и активного внедрения средств, замедляющих прогрессирование КАН [29]. Следует еще раз подчеркнуть необходимость комплексного подхода к лечению пациентов с СДС после оперативного лечения со стороны специалистов, занимающихся как проблемами ран и раневых инфекций, так и кардиальной патологией [20, 30].

В нашем исследовании к неблагоприятному исходу отнесены также все случаи вновь диагностированной стопы Шарко у обследованных больных. Развитие нейроостеоартропатии с последующей стойкой деформацией костно-суставного аппарата стоп способствует рецидивирующему течению раневого процесса с повторными операциями. С другой стороны, большое значение для формирования нейроостеоартропатии отводится повторяющейся травматизации стопы, в т. ч. оперативным вмешательствам на стопе, которые косвенно приводят к активации остеокластов, повышая местный уровень провоспалительных цитокинов. Весомый вклад в развитие нейроостеоартропатии вносит сенсомоторная нейропатия с развитием слабости мышечно-связочного аппарата стоп, вывихов и подвывихов в суставах стопы, и особенно автономная нейропатия, способствующая возникновению артериовенозных шунтов. Открытие артериовенозных шунтов приводит к интенсификации локального кровотока с повышением местного уровня конечных продуктов гликирования, увеличением экспрессии цитокина RANKL и, как следствие, к активации остеокластов и деминерализации кости [31]. Подобные механизмы объясняют высокий риск развития нейроостеоартропатии у больных с СДС как после операций на стопе, так и с прогрессированием КАН.

ВЫВОДЫ

КАН различной степени выраженности диагностирована среди всех больных с СДС после оперативного лечения. Распространенность подтвержденных (выраженных) форм КАН достигает почти 60% случаев (57,4%; 54/94).

Течение КАН у больных с СДС после оперативного лечения зачастую принимает агрессивный характер. Прогрессирование КАН на протяжении 2 лет наблюдения

зарегистрировано более чем у 20% пациентов (22,3%; 21/94). Таким образом, больные с СДС после оперативного лечения на стопах относятся к группе высокого риска выявления подтвержденных/выраженных форм КАН и их прогрессирования в ближайшие 2 года. Агрессивное течение КАН у больных с СДС после хирургического лечения ассоциировано с ранним началом СД2 (моложе 40 лет) на фоне нецелевых параметров углеводного и липидного обмена. Подобный вариант развития КАН увеличивает риск прогрессирования других микрососудистых осложнений СД, а именно ДСМН (в 14,6 раза) и диабетической нефропатии (в 22,4 раза).

В исследовании впервые выявлена закономерность взаимного отягощения случаев прогрессирования КАН и неблагоприятного течения раневого процесса у больных с СДС после хирургического лечения на протяжении 2 лет наблюдения. Риск хронизации раневого процесса, повторных оперативных вмешательств, в т. ч. ампутаций на стопах, у больных с нейропатической формой СДС после оперативного лечения при агрессивном течении КАН увеличивается в 40 раз.



Поступила / Received 23.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 09.04.2023

Принята в печать / Accepted 14.04.2023

Список литературы / References

- 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>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(1 Suppl.):S1–S2. <https://doi.org/10.2337/dc22-Sint>.
- Бреговский В.Б., Карпова И.А. Анализ специализированной помощи больным с синдромом диабетической стопы в Санкт-Петербурге за 2010–2021 гг. *Сахарный диабет*. 2022;25(5):477–484. <https://doi.org/10.14341/DM12914>.
- Bregovskiy V.B., Karpova I.A. Analysis of specialized care for patients with diabetic foot syndrome in St. Petersburg for 2010–2021. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):477–484. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12914>.
- Ворохобина Н.В., Зеленина Т.А., Петрова Т.М. Влияние метода оперативного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы на частоту рецидивирования, риск повторных ампутаций и выживаемость. *Инфекции в хирургии*. 2009;7(4):39–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24358226>.
- Vorokhobina N.V., Zelenina T.A., Petrova T.M. Influence of the method of surgical treatment of patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome on the recurrence rate, the risk of repeated amputations and survival. *Infections in Surgery*. 2009;7(4):39–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24358226>.
- Armstrong D.G., Boulton A.J.M., Bus S. A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;24:2367–2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1615439>.
- Рубцов Ю.Е., Крюков Е.Б., Халимов Ю.Ш. Сосудистое старение и сахарный диабет 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(1):52–61. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-52-61>.
- Rubtsov Yu.E., Kryukov E.B., Khalimov Yu.Sh. Vascular aging and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(1):52–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-52-61>.
- Попов К.А., Токмакова А.Ю., Бондаренко И.З. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Сахарный диабет*. 2017;20(3):185–193. <https://doi.org/10.14341/8156>.
- Popov K.A., Tokmakova A.Y., Bondarenko I.Z. Predictors and diagnosis of cardiac autonomic nervous dysfunction in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(3):185–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/8156>.
- Строев Ю.И., Чурилов Л.П. От диабетической нейроангиопатии – к диабетической стопе: клиническая патофизиология грозного синдрома. *Клиническая патофизиология*. 2016;22(2):74–94. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26536380>.
- Stroev Yu.I., Churilov L.P. From diabetic neuroangiopathy – to diabetic foot: clinical pathophysiology of the terrible syndrome. *Clinical Pathophysiology*. 2016;22(2):74–94. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26536380>.
- Зеленина Т.А., Салухов В.В., Земляной А.Б., Железняк С.Г., Клиценко О.А. Нарушение микроциркуляторного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):32–44. <https://doi.org/10.14341/DM12372>.
- Zelenina T.A., Salukhov V.V., Zemlianoi A.B., Zheleznyak S.G., Klitsenko O.A. Impairment of microvascular blood flow in patients with type 2 diabetes and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):32–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12372>.
- Yen C.Y., Chen C.S., Liao K.M., Fany I.M. Cardiac autonomic neuropathy predicts diabetic retinopathy progression in Asian population with type 2 diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(8):2491–2499. <https://doi.org/10.1007/S00417-022-05597-7>.
- Orlov S., Cherney D.Z.I., Pop-Busui R., Lovblom L.E., Ficociello L.H., Smiles A.M. et al. Cardiac autonomic neuropathy and early progressive renal decline in patients with nonmacroalbuminuric type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1136–1144. <https://doi.org/10.2215/CJN.11441114>.
- Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салухов В.В. Прогноз заживления послеоперационных ран у больных с синдромом диабетической стопы. *Медицинский вестник МВД*. 2021;5(48)–54. https://doi.org/10.52341/2073808_2021_114_5_48.
- Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Salukhov V.V. Prognosis for healing of postoperative wounds in patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot disease after hospital discharge. *MIA Medical Bulletin*. 2021;5(48)–54. (In Russ.) https://doi.org/10.52341/2073808_2021_114_5_48.
- Zelenina T., Salukhov V., Volkova E., Zemlianoi A., Girina M. High-Frequency Ultrasonic Dopplerography May be used to Screen for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. *Int J Endocrinol Metab Disord*. 2019;5(2):1–8. <https://doi.org/10.16966/2380-548X.160>.
- He T., Wang Ch., Zuo A., Liu P., Zhao R., Li W. et al. Electrochemical skin conductance may be used to screen for diabetic cardiac autonomic neuropathy in a chinese population with diabetes. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1–6. <https://doi.org/10.1155/2017/8289740>.
- Valk G.D., de Sonnaville J.J.J., Houtum W.H., Heine R.J., Eijk J.T.M., Bouter L.M. et al. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice: reproducibility and validity of semmes weinstein monofilaments examination and clinical neurological examination. *Muscle Nerve*. 1997;20:116–118. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199701\)20:1<116::AID-MUS19>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199701)20:1<116::AID-MUS19>3.0.CO;2-2).
- Walsh J.W., Hoffstad O.J., Sullivan M.O., Margolis D.J. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med*. 2016;11:1493–1498. <https://doi.org/10.1111/dme.13054>.
- Rawshani A., Rawshani Ar., 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>.
- Tesfaye S., Boulton A., Dyck P., Freeman R., Hotowitz M., Kempler P. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285–2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>.
- Sambataro M., Sambado L., Spinetti G., Segnanfredo E., Trevisiol E., Mascon M. et al. Cardiovascular mortality and orthostatic hypotension in type 2 diabetic patients with lower limb lesions – Italian Diabetic Patients' Association-Section of Treviso Project. *Diabetes*. 2019;68(Suppl. 1):621-P. <https://doi.org/10.2337/db19-621-P>.
- Ивануса С.Я., Рисман Б.В., Янишевский А.В., Шаяхметов Р.Э., Матвеев И.С. Опыт лечения синдрома диабетической стопы в клинике общей хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко*. 2021;3(3):20–29. [https://doi.org/10.53652/2782-1730-2021-2-3\(5\)-20-29](https://doi.org/10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-20-29).
- Ivanusa S.Ya., Rismann B.V., Yanishevsky A.V., Shayakhmetov R.E., Matveev I.S. Treating diabetic foot syndrome at the General Surgery Clinic of the S.M. Kirov Military Medical Academy. *Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko*. 2021;3(3):20–29. (In Russ.) [https://doi.org/10.53652/2782-1730-2021-2-3\(5\)-20-29](https://doi.org/10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-20-29).
- Andersen S.T., Witte D.R., Andersen H., Lauritzen T., Jorgensen M.E., Jensen T.S. et al. Risk Factors for presence and progression of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2586–2594. <https://doi.org/10.2337/dc18-1411>.
- Рисман Б.В., Ивануса С.Я., Янишевский А.В., Шаяхметов Р.Э. Современные подходы в лечении синдрома диабетической стопы. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020;39(3):19–26. <https://doi.org/10.17816/rmmar.393>.
- Rismann B.V., Ivanusa S.Ya., Yanishevsky A.V., Shayakhmetov R.E. Modern approaches in treatment of diabetic foot syndrome. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(3):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/rmmar.393>.
- Майлян М.Э., Пугачев М.И., Шустов С.Б., Салухов В.В., Ливарский П.А. Особенности интерлейкинового статуса у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского универ-*

- схема им. И.И. Мечникова. 2022;14(2):23–34. <https://doi.org/10.17816/mechnikov107281>.
- Mailyan M.E., Pugachev M.I., Shustov S.B., Salukhov V.V., Livarsky P.A. Features of interleukin status in patients with type 1 diabetes mellitus. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2022;14(2):23–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov107281>.
24. Крюков Е.В., Кучмин А.Н., Уманская Е.П., Нагорный М.Б., Шевелев А.А. Основные патогенетические механизмы гиперкоагуляции при сахарном диабете и возможности ее медикаментозной коррекции. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2021;23(2):165–174. <https://doi.org/10.17816/brmma64995>.
- Krukov E.V., Umanskaya E.P., Kuchmin A.N., Nagorny M.B., Shevelev A.A. The main pathogenetic mechanisms of hypercoagulation in diabetes and the possibility of its drug correction. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):165–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma64995>.
25. Зеленина Т.А., Земляной А.Б., Салухов В.В., Исмаилов Д.Д. Сахарный диабет и инфекционные заболевания. *Медицинский вестник МВД*. 2023;1(3):30–39. https://doi.org/10.52341/20738080_2023_122_1_30.
- Zelenina T.A., Zemlianoi A.B., Salukhov V.V., Ismailov D.D. Diabetes and infectious diseases. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2023;1(3):30–39. (In Russ.) https://doi.org/10.52341/20738080_2023_122_1_30.
26. Roustit M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*. 2012;19(1):47–64. <https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x>.
27. Бреговский В.Б., Карпова И.А., Алексеева Е.С. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения? *Сахарный диабет*. 2011;14(3):49–53. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6224>.
- Bregovsky V.B., Karpova I.A., Alekseeva E.S. Disturbances of skin microcirculation in lower extremities in diabetes mellitus: a pathophysiological phenomenon or an object for therapy? *Diabetes Mellitus*. 2011;14(3):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6224>.
28. Schreuder S.M., Nieuwoudorp M., Koelemay M.J.W., Bipat S., Reekers J.A. Testing the sympathetic nervous system of the foot has a high predictive value for early amputation in patients with diabetes with a neuroischemic ulcer. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000592. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000592>.
29. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го 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>.
30. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Бондаренко О.Н., Ситкин И.И., Прякина К.Ю., Митиш В.А., Доронина Л.П. Заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: состояние проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):74–80. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6253>.
- Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Bondarenko O.N., Sitkin I.I., Pryakhina K.Yu., Mitish V.A., Doronina L.P. Arterial diseases of lower extremities in diabetic patients: current state and prospects of therapy. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6253>.
31. Зайцева Е.Л., Каландия М.М., Токмакова А.Ю., Малышева Н.М., Никанкина Л.В., Галстян Г.Р. Роль нейрогуморальных факторов в персистенции асептического воспаления костной ткани у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией. *Сахарный диабет*. 2022;25(5):485–491. <https://doi.org/10.14341/DM20225>.
- Zaitseva E.L., Kalandiya M.M., Tokmakova A.Yu., Malysheva N.M., Nikankina L.V., Galstyan G.R. The role of neurohumoral factors in the persistence of aseptic bone inflammation in patients with diabetic neuroosteoarthropathy. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):485–491. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM20225>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов, А.Б. Земляной

Концепция и дизайн исследования – В.В. Салухов, А.Б. Земляной

Написания текста – В.В. Салухов, Т.А. Зеленина, Д.Д. Исмаилов, А.Б. Земляной

Сбор и обработка материала – Т.А. Зеленина, Д.Д. Исмаилов

Обзор литературы – В.В. Салухов, Т.А. Зеленина, Д.Д. Исмаилов, А.Б. Земляной

Перевод на английский язык – Т.А. Зеленина

Анализ материала – В.В. Салухов, Т.А. Зеленина, А.Б. Земляной

Статистическая обработка – Т.А. Зеленина, Д.Д. Исмаилов

Редактирование – В.В. Салухов, А.Б. Земляной

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов, Т.А. Зеленина, Д.Д. Исмаилов, А.Б. Земляной

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov, Aleksandr B. Zemlianoi

Study concept and design – Vladimir V. Salukhov, Aleksandr B. Zemlianoi

Text development – Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina, Daniil D. Ismailov, Aleksandr B. Zemlianoi

Collection and processing of material – Tatiana A. Zelenina, Daniil D. Ismailov

Literature review – Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina, Daniil D. Ismailov, Aleksandr B. Zemlianoi

Translation into English – Tatiana A. Zelenina

Material analysis – Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina, Aleksandr B. Zemlianoi

Statistical processing – Tatiana A. Zelenina, Daniil D. Ismailov

Editing – Vladimir V. Salukhov, Aleksandr B. Zemlianoi

Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina, Daniil D. Ismailov, Aleksandr B. Zemlianoi

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, 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; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Зеленина Татьяна Александровна, к.м.н., 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; <https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>; SPIN-код: 2382-8579; tzelenina@mail.ru

Исмаилов Даниил Денисович, курсант, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-8756-4970>; SPIN-код: 3254-0524; ismailovdd@yandex.ru

Земляной Александр Борисович, д.м.н., профессор, профессор кафедры гнойной хирургии, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>; SPIN-код: 8820-0367; ales9@bk.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Doctors Advanced Treatment) of Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Tatiana A. Zelenina, Cand. Sci. (Med.), Lecture of the 1st Department and Clinic (Doctors Advanced Treatment) of Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>; tzelenina@mail.ru

Daniil D. Ismailov, Medical Student of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8756-4970>; ismailovdd@yandex.ru

Aleksandr B. Zemlianoi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>; ales9@bk.ru

Использование стволовых клеток и 3D-биопринти островков поджелудочной железы в лечении сахарного диабета 1-го типа: история проблемы и перспективы

С.В. Булгакова[✉], osteoporosis63@gmail.com, Ю.А. Долгих, Е.В. Тренева, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Д.П. Курмаев

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Сахарный диабет (СД) 1-го типа является заболеванием, которое проявляется гипергликемией вследствие абсолютного дефицита инсулина, причиной которого является аутоиммунная деструкция β -клеток, продуцирующих инсулин. Заболевание возникает в молодом возрасте, характеризуется лабильным течением, склонностью к кетоацидозу и приводит к развитию сосудистых осложнений, которые способствуют инвалидизации и ранней смертности больных. На сегодняшний день инсулинотерапия является единственным методом лечения СД1. Однако данный метод лечения несовершенен. Пациентам необходимо корректировать питание, проводить частый контроль гликемии и многократные инъекции инсулина. В связи с этим продолжается поиск более эффективных методов лечения СД1. Перспективным представляется трансформация стволовых клеток как потенциального источника α - и β -клеток и их пересадка пациенту. Однако недостаточно просто получить α - и β -клетки из любых стволовых клеток – важную роль играет взаимодействие между клетками островков поджелудочной железы. В настоящее время предпринимаются попытки разработать функциональные *in vitro* модели панкреатических островков, в которых клеточное микроокружение было бы полностью сохранено. Продемонстрирована возможность культивирования и мониторинга клеток в проницаемой трехмерной среде. Объединение разных типов клеток друг с другом в биологически подходящих белковых гидрогелях позволяет формировать пространственные тканевые системы. Также важна микроваскуляризация клеток, что имеет решающее значение для адекватного гомеостаза глюкозы. 3D-биопринт может помочь обеспечить правильное распределение клеток в каркасе и способствовать уменьшению гипоксии за счет васкуляризации. Технология 3D-биопринти позволит решить проблемы создания естественной среды для островков поджелудочной железы с внеклеточным матриксом и сосудистой сетью, поскольку такая технология поможет создавать органы в полностью контролируемых условиях *in vitro*. Однако данная технология еще только развивается и требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Ключевые слова: биоинженерия, β -клетки, трансплантация, искусственные островки, микроваскуляризация

Для цитирования: Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Тренева Е.В., Шаронова Л.А., Косарева О.В., Курмаев Д.П. Использование стволовых клеток и 3D-биопринти островков поджелудочной железы в лечении сахарного диабета 1-го типа: история проблемы и перспективы. *Медицинский совет.* 2023;17(9):67–73. <https://doi.org/10.21518/ms2023-155>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of stem cells and 3D bioprinting of pancreatic islets in the treatment of type 1 diabetes mellitus: history and perspectives

Svetlana V. Bulgakova[✉], osteoporosis63@gmail.com, Yulia A. Dolgikh, Ekaterina V. Treneva, Lyudmila A. Sharonova,

Olga V. Kosareva, Dmitriy P. Kurmaev

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (DM) is a disease characterized by hyperglycemia due to an absolute insulin deficiency caused by autoimmune destruction of insulin-producing β -cells. The disease occurs at a young age, is characterized by a labile course, a tendency to ketoacidosis and leads to the development of vascular complications that contribute to disability and early death of patients. To date, insulin therapy is the only treatment for type 1 diabetes. However, this method of treatment is not perfect. Patients need to adjust their diet, conduct frequent glycemic control and multiple injections of insulin. In this regard, the search for more effective methods of treating type 1 diabetes continues. The transformation of stem cells as a potential source of α - and β -cells and their transplantation to the patient seems promising. However, it is not enough to simply obtain α - and β -cells from any stem cell. An important role is played by the interaction between the cells of the pancreatic islets. Currently, attempts are being made to develop functional *in vitro* models of pancreatic islets in which the cellular microenvironment would be completely preserved. The possibility of culturing and monitoring cells in a permeable three-dimensional microenvironment has been demonstrated. Combining different types of cells with each other in biologically suitable protein hydrogels allows the formation of spatial tissue systems. Cell microvascularization is also important, which is critical for adequate glucose homeostasis. 3D bioprinting can help ensure proper cell distribution in the scaffold and help reduce hypoxia through vascularization. 3D bioprinting technology will solve the problems of creating a natural environment for pancreatic islets with extracellular matrix and vasculature, since this technology will help to create organs in fully controlled conditions *in vitro*. However, this technology is still developing and further research is required in this direction.

Keywords: bioengineering, β -cells, transplantation, artificial islets, microvascularization

For citation: Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A., Treneva E.V., Sharonova L.A., Kosareva O.V., Kurmaev D.P. The use of stem cells and 3D bioprinting of pancreatic islets in the treatment of type 1 diabetes mellitus: history and perspectives. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(9):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-155>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа – заболевание, характеризующееся гипергликемией вследствие абсолютного дефицита инсулина. На начало 2021 г. в Российской Федерации численность лиц с данной патологией составила 265,4 тыс. человек [1]. В большинстве случаев причиной данного типа диабета является аутоиммунная деструкция β -клеток, продуцирующих инсулин. Эти клетки расположены в островках Лангерганса поджелудочной железы [2]. Данное заболевание манифестирует, как правило, в молодом возрасте, характеризуется лабильным течением и склонностью к кетоацидозу. Основной проблемой таких пациентов является развитие сосудистых осложнений СД, которые приводят к инвалидизации и ранней смертности больных. Для снижения риска развития диабетических осложнений важным является достижение компенсации показателей углеводного обмена.

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СД 1-ГО ТИПА

СД1 долгое время оставался смертельным заболеванием. Важным этапом борьбы с этой патологией стало открытие инсулина. Это сделали в 1921 г. ученые Фредерик Бантинг и Чарльз Бест при поддержке Джона Маклеода и Джеймса Коллипа. А уже в январе 1922 г. инсулин впервые был экспериментально введен мальчику 14 лет, страдающему СД1, с положительным эффектом [3]. За это открытие Бантинг и профессор Маклеод в том же году получили Нобелевскую премию. Это событие кардинально изменило отношение к диабету, который уже перестал быть приговором для пациентов, а инсулинотерапия стала использоваться как для лечения пациентов с этой патологией. Препараты инсулина с тех пор неоднократно совершенствовались, и в настоящее время на фармацевтическом рынке известно множество препаратов инсулина, различных по методике получения и по длительности действия. В середине 90-х гг. XX в. в клинической практике стали активно использоваться инсулиновые помпы. Это небольшие устройства, которые обеспечивают непрерывную подкожную инфузию инсулина ультракороткого действия. Внедрение этого типа устройств избавило больных СД1 от необходимости частых инъекций [4]. В настоящее время существуют различные модели инсулиновых помп с достаточно высокими техническими характеристиками. Однако, несмотря на это, пациентам все равно приходится корректировать питание, проводить частый контроль гликемии, менять места введения катетера для помпы. Также существуют риски гипер- и гипогликемии, кетоацидоза, развития сосудистых осложнений. В связи с этим продолжается поиск более эффективных методов лечения этого заболевания.

Предполагается, что успешным методом лечения пациентов с СД1 может являться трансплантация всей поджелудочной железы или ее изолированных островков. Хотя трансплантация поджелудочной железы может дать хорошие долгосрочные результаты у некоторых пациентов, это лечение сопряжено с риском серьезных послеоперационных осложнений, таких как острое отторжение трансплантата и инфекции [5–7]. Трансплантация поджелудочной железы может быть использована у более молодых пациентов с меньшим количеством сердечно-сосудистых осложнений. Тем больным, у которых более высокий уровень сердечно-сосудистых заболеваний, предпочтительнее использовать трансплантацию островков, но эта процедура в настоящее время обсуждается.

Существует необходимость разработки метода, столь же эффективного, как трансплантация поджелудочной железы, но с низкой частотой осложнений, чтобы получить орган с внеклеточным матриксом и сосудистой сетью вокруг островков, но не такой сложный, как в нативной поджелудочной железе. Другой важной задачей является поиск источника островков (как минимум α - и β -клеток) для трансплантации без использования донорских органов, желательно с собственными клетками пациентов. Это также может помочь уменьшить или даже исключить потребность в приеме иммунодепрессантов. Большой интерес вызывает трансформация стволовых клеток как потенциального источника α - и β -клеток, что представляется весьма перспективным. Кроме того, все больший интерес вызывают стволовые клетки с абляцией HLA-комплекса, поскольку они дают возможность конструировать универсальные клеточные линии, которые можно применять для любого пациента без необходимости иммуносупрессии [8].

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ИХ ВИДЫ

Первые успешные изолированные и культивированные эмбриональные стволовые клетки мыши (1981 г.) и человека (1998 г.) стали важными вехами в области культивирования клеток и тканевой инженерии [9–12]. Стволовые клетки характеризуются способностью трансформироваться в любой конкретный тип клеток всех трех зародышевых слоев (эктодерму, энтодерму или мезодерму) и высокой скоростью пролиферации, что теоретически делает их неограниченным источником клеток любого типа [13, 14].

Одним из видов стволовых клеток являются эмбриональные стволовые клетки (ЭСК). Однако их применение имеет этические проблемы из-за человеческого происхождения [15–17]. Кроме того, данный вид стволовых клеток не может быть получен от пациента (это возможно только для пациентов, рожденных с помощью методов экстракорпорального оплодотворения), их можно

трансплантировать только в виде аллотрансплантата, что предполагает подавление иммунной системы хозяина.

Поэтому перспективным представляется использование популяции клеток, сохраняющих плюри- или мультипотентность, которые обнаруживаются во взрослых тканях или органах, таких, например, как костный мозг, обонятельная слизистая оболочка или молочная железа [18–20]. Они располагаются в специфических нишах с микроокружением, позволяющим им сохранять недифференцированное состояние и замещать поврежденные или умирающие специализированные клетки конкретной ткани [21]. Одними из наиболее распространенных и используемых взрослых стволовых клеток являются мезенхимальные стволовые клетки (МСК) – веретенообразные клетки, изначально взятые как фибробласты [22] с экспрессированным набором специфических поверхностных белковых маркеров [23], встречающиеся, среди прочего, в жировой ткани [24], пуповине или пульпе зуба. МСК можно получить непосредственно от больного, поэтому ретрансплантированные клетки будут обладать полной гистосовместимостью. МСК способны дифференцироваться в хондроциты, остеобласты, нейроны, миоциты и кардиомиоциты, гепатоциты и адипоциты, поэтому их применение ограничено [25]. Тем не менее недавние работы предполагают роль МСК в регенерации тканей путем модуляции иммунной системы и стимуляции ангиогенеза [26–29]. Продолжаются работы по более широкому их применению, в т. ч. и для получения β -клеток, происходящих из МСК [30, 31].

В настоящее время тестируются три подхода к применению МСК для лечения СД1. Первый подход заключается в использовании клеток, полученных из МСК, которые будут способны продуцировать инсулин и, таким образом, приводить к нормогликемии. Есть целый ряд работ, которые показывают, что клетки, продуцирующие инсулин, могут быть получены из МСК [30–33]. Тем не менее есть предположение, что результаты, представленные в этих исследованиях, необъективны из-за того, что оценивалась только концентрация инсулина, а С-пептид не определялся. Только в исследовании K. Prabakar et al. уровень С-пептида был повышен после стимуляции глюкозой *in vitro* [30]. Важной проблемой является также функциональность полученных клеток. Эти клетки способны к секреции инсулина, проявляют экспрессию транскрипционных факторов поджелудочной железы, но при этом не являются полностью зрелыми β -клетками, поэтому их способность восстанавливать показатели углеводного обмена ограничена.

Второй подход заключается в использовании недифференцированных МСК для получения β -клеток путем прямой трансдифференцировки *in vivo* после трансплантации, но этот подход практически не изучен [34–36]. Несмотря на это, было проведено два клинических испытания, в которых клетки-предшественники поджелудочной железы, полученные из МСК, сгенерированные *in vitro*, созревали в β -клетки после трансплантации [37, 38]. Результат был весьма многообещающим. Было получено увеличение количества С-пептида в сыворотке и улучшенные значения HbA1c.

Третий подход к использованию МСК в лечении СД1 заключается в использовании недифференцированных МСК для поддержания здоровья и выживания островков Лангерганса [39–41]. Существует несколько потенциальных механизмов, с помощью которых МСК могут работать, например, уменьшение воспаления, секреция факторов роста и защита от гипоксии [42–44].

Существует предположение, что взрослые стволовые клетки могут быть получены из самой поджелудочной железы. Было замечено, что экзокринные клетки этого органа, такие как эпителиальные клетки протоков и ацинарные клетки, обладают потенциалом дифференцировки и могут рассматриваться как клетки-предшественники поджелудочной железы. Трансдифференцировка протоковых или ацинарных клеток может быть потенциальным источником β -клеток для лечения СД1. Трансдифференцировка α -клеток в продуцирующие инсулин β -клетки была описана у мышей, у которых β -клетки были удалены [45, 46]. Также было показано, что клетки, продуцирующие инсулин, могут быть получены из протоковых клеток взрослого организма при обработке глюкагоноподобным пептидом 1 (ГПП-1) [47].

Еще одним источником β -клеток могут быть индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК). Это репрограммированные дифференцированные клетки, которые приобретают характеристики эмбриональных стволовых клеток. Впервые иПСК мыши были получены в 2006 г. K. Takahashi, S. Yamanaka [48]. Поскольку иПСК можно получить из клеток любого типа, эти клетки представляют большой интерес как теоретически неограниченные источники стволовых клеток. ИПСК человека, полученные из легкодоступных источников клеток, таких как кожный трансплантат [49], периферическая кровь [50] или моча [51], могут рассматриваться как выгодная альтернатива стволовым клеткам, применяемым в регенеративной медицине, благодаря минимально инвазивному сбору от пациента и ауто трансплантату без иммуномодуляции. Более того, терапия на основе ИПСК не ставит этических вопросов относительно источника стволовых клеток.

ИММУННЫЕ АСПЕКТЫ СД 1-ГО ТИПА И ВОЗМОЖНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ

Ряд работ указывает на нарушение экспрессии системы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) у пациентов с СД1 [52, 53]. HLA, или главный комплекс гистосовместимости, представляет собой группу поверхностных белков, играющих ключевую роль в правильном распознавании антигенов различными типами лимфоцитов Т. Все гены, кодирующие HLA, расположены на хромосоме-6 и являются высокополиморфными [54, 55]. Однако определенные комбинации HLA коррелируют с более высоким риском появления аутоиммунных заболеваний, в т. ч. и СД1 [56]. В связи с этим подход к лечению СД1, основанный на замещении β -клеток, должен решать проблему иммунного барьера, связанную с тем, будет ли пациент получать β -клетки, полученные из стволовых клеток, в виде ауто- или аллотрансплантата. В первом

случае также будет присутствовать нарушение экспрессии HLA, что приведет к возобновлению аутоагрессии. Во втором случае потребуются иммуносупрессия для предотвращения отторжения трансплантата. Многообещающим решением для обоих сценариев было бы сделать трансплантированные клетки иммунологически инертными. В работах многих групп исследователей предполагалось, что такой эффект возможен при инактивации генов HLA в интересующих клетках. Также активно изучались два подхода, основанные на инактивации генов B2M и CIITA [57–59]. Ген B2M кодирует β -2-микроглобулин, белок, который образует гетеродимеры с белками HLA класса I, присутствующими на поверхности почти всех ядерных клеток в организме и отвечающими за презентацию внутриклеточных антигенов [54, 60]. Ген CIITA кодирует фактор транскрипции, который активирует экспрессию белков HLA класса II, презентующих внеклеточные антигены и стимулирующих косвенно специфические В-лимфоциты, продуцирующие антитела [54, 61, 62]. Таким образом, инактивация генов B2M и CIITA приводит к отключению почти всех белков HLA в клетке. Однако некоторые из опубликованных результатов привели к заключению, что инактивации одних только белков HLA недостаточно. Помимо презентации антигена, иммунная система отличает собственные клетки хозяина от «захватчиков» по наличию на их поверхности определенных белковых маркеров. Интересным инструментом для создания универсальных линий стволовых клеток является редактирование генома с помощью системы CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) / Cas9 (CRISPR-ассоциированный белок 9). Первая попытка абляции HLA класса I с применением CRISPR/Cas9 была предпринята в гемопоэтических стволовых клетках [58]. CRISPR/Cas9 также использовался для нокаута HLA-B в иПСК, что приводило к лучшей иммуносовместимости и, что важно, сохраняло способность к дифференцировке [63]. Такой подход может быть применен при лечении СД1. Однако возникает вопрос долгосрочной безопасности такой терапии, учитывая возможность генетических и эпигенетических аномалий, а также онкогенность трансплантированных клеток [64].

ИСКУССТВЕННЫЕ ОСТРОВКИ И 3D-БИОПЕЧАТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СД 1-ГО ТИПА

Для лечения больных с СД1 недостаточно просто получить α - и β -клетки из любых стволовых клеток. По данным ряда авторов, важную роль в правильной реакции на стимуляцию глюкозой играет взаимодействие между клетками островков поджелудочной железы [65–67]. Клетки внутри трехмерной структуры намного лучше реагировали на изменение уровня глюкозы. В настоящее время предпринимаются попытки разработать функциональные *in vitro* модели панкреатических островков, в которых клеточное микроокружение было бы полностью сохранено [68–70]. Продемонстрирована возможность культивирования и мониторинга клеток в проницаемой

трехмерной среде. Объединение разных типов клеток друг с другом в биологически подходящих белковых гидрогелях позволяет формировать пространственные тканевые системы. В таких моделях клетки взаимодействуют друг с другом и белковый гидрогель, который является их барьером, также является представлением их нативной среды [71]. Кроме того, важна микроваскуляризация клеток, что имеет решающее значение для адекватного гомеостаза глюкозы [72, 73]. Для инкапсуляции клеток могут быть использованы различные методы. Ранее традиционные методы инкапсуляции приводили к диффузионным ограничениям, обусловленным размером капсул (диаметр 600–1000 мкм), что способствовало центральной гипоксии и задержке секреции инсулина в ответ на глюкозу. Более того, большой объем инкапсулированных клеток не позволяет имплантировать их в места, которые могут быть более благоприятными для приживания островковых клеток. Для решения этих проблем A. Tomei et al. в 2014 г. разработали метод инкапсуляции, который обеспечивает конформное покрытие островков с помощью микрофлюидики и минимизирует размер капсулы и объем трансплантата. Конформное покрытие позволяет полностью инкапсулировать островки тонким (несколько десятков микрон) непрерывным слоем гидрогеля. Как *in vitro*, так и *in vivo* в сингенных мышинных моделях трансплантации островков функция островков с конформным покрытием не нарушалась инкапсуляцией и была сравнима с таковой у неинкапсулированных островков. Авторы также продемонстрировали, что структурная поддержка, обеспечиваемая материалами покрытия, защищает островки от потери функции, которую испытывают непокрытые островки во время культивирования *ex vivo* [74]. Важным аспектом технологического процесса является возможность оптимизации параметров инкапсуляции (толщина оболочки, пористость гидрогеля), которые могут быть изменены с точки зрения селективной проницаемости, а также размера продуцируемого микрооргана и количества клеток, что чрезвычайно важно при попытке создать микроваскуляризацию [68, 75]. 3D-биопечать может помочь преодолеть некоторые из этих препятствий благодаря правильному распределению клеток в каркасе и уменьшению гипоксии за счет васкуляризации [76].

Кроме того, технология 3D-биопечати позволит решить проблемы создания естественной среды для островков поджелудочной железы с внеклеточным матриксом и сосудистой сетью, поскольку такая технология поможет создавать органы в полностью контролируемых условиях *in vitro*. Благодаря этому можно производить биопечать жизнеспособными клетками, полученными из клеточных культур. Первым важным аспектом при этом является выбор правильного метода биопечати. Наиболее популярными в области тканевой инженерии в настоящее время являются методы, основанные на экструзии и стереолитографии [77]. Другими важными аспектами являются концентрация клеток в биочернилах и надлежащие условия биопечати, такие как давление, скорость печати или метод сшивания [77]. В настоящее время опубликовано не так много работ, описывающих

применение 3D-биопринтера для лечения СД1. G. Marchioli et al. в 2015 г. успешно использовали линию β -клеток для печати в разработанном 3D-каркасе с применением био-чернил на основе альгината [78]. Позже в исследовании S. Duin et al. инкапсуляция островков сочеталась с трехмерной экструзионной биопринтером методом аддитивного производства, который позволяет изготавливать трехмерные структуры с точной геометрией для производства макропористых гидрогелевых конструкций со встроенными островками. Использование пригодной для построения гидрогелевой смеси, состоящей из клинически одобренного сверхчистого альгината и метилцеллюлозы (Alg/MC), дает возможность инкапсулировать островки поджелудочной железы в макропористые трехмерные гидрогелевые конструкции определенной геометрии, сохраняя при этом их жизнеспособность, морфологию и функциональность. Диффузия глюкозы и инсулина в гидрогеле Alg/MC сравнима с диффузией в простом альгинате. Встроенные островки непрерывно продуцировали инсулин и глюкагон на протяжении всего наблюдения и реагировали на стимуляцию глюкозой, хотя и в меньшей степени, чем контрольные островки [79]. В 2019 г. польская группа ученых под руководством M. Wszola заявили, что им удалось напечатать бионическую поджелудочную железу с полной сосудистой сетью, используя панкреатические островки, биочернила

с внеклеточным матриксом и эндотелиальные клетки. Островки внутри полученной бионической поджелудочной железы оказались жизнеспособными¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, биоинженерия мягких тканей в будущем может решить проблему нехватки органов для трансплантации. В настоящее время активно развиваются технологии 3D-биопринтера с применением α - и β -клеток, островков поджелудочной железы или всей поджелудочной железы, напечатанной на биопринтере, для лечения СД1. В будущем универсальные α - и β -клетки, полученные из стволовых клеток, могут стать источником клеток для 3D-биопринтера поджелудочной железы. Такой искусственный орган можно было бы трансплантировать любому больному СД1 без необходимости проведения иммуносупрессивной терапии, что может быть эффективным решением для лечения СД1. Однако еще не все вопросы решены для активного внедрения данной технологии и требуются дальнейшие исследования в этом направлении. 

Поступила / Received 28.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2023

Принята в печать / Accepted 15.03.2023

¹ Войташинский Э. Польские ученые напечатали первую в мире бионическую поджелудочную железу с сосудами. *Хабр*. 2019. 24 марта. Режим доступа: <https://habr.com/ru/articles/445020>.

Список литературы / References

- 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>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(1 Suppl.):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1 Suppl.):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Аметов А.С., Пуговкина Я.В., Вовк П.С. Инсулинотерапия – история успеха диетой в век. Фокус на базальный инсулин. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(1):26–33. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-26-33>.
- Ametov A.S., Pugovkina Ya.V., Vovk P.S. Insulin therapy is a century-long success story. Focus on basal insulin. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(1):26–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-26-33>.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M. et al. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- Kawecki D., Kwiatkowski A., Michalak G., Sawicka-Grzelak A., Mlynarczyk A., Sokol-Leszczynska B. et al. Etiologic Agents of Bacteremia in the Early Period After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41(8):3151–3153. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.07.064>.
- Michalak G., Kwiatkowski A., Bieniasz J., Meszaros J., Czerwinski J., Wszola M. et al. Infectious Complications after Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(3):3560–3563. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.09.078>.
- Michalak G., Kwiatkowski A., Czerwinski J., Chmura A., Wszola M., Nosek R. et al. Surgical Complications of Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: A 16-Year-Experience at One Center. *Transplant Proc*. 2005;37(8):3555–3557. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.09.077>.
- Ye Q., Sung T.C., Yang J.M., Ling Q.D., He Y., Higuchi A. Generation of Universal and Hypoimmunogenic Human Pluripotent Stem Cells. *Cell Prolif*. 2020;53(12):1–11. <https://doi.org/10.1111/cpr.12946>.
- Martin G.R. Isolation of a Pluripotent Cell Line from Early Mouse Embryos Cultured in Medium Conditioned by Teratocarcinoma Stem Cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78(12):7634–7638. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.12.7634>.
- Evans M.J., Kaufman M.H. Establishment in Culture of Pluripotent Cells from Mouse Embryos. *Nature*. 1981;292:154–156. Available at: <https://www.nature.com/articles/292154a0>.
- Thomson J.A. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145–1147. <https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1145>.
- Singh V.K., Kalsan M., Kumar N., Saini A., Chandra R. Induced Pluripotent Stem Cells: Applications in Regenerative Medicine, Disease Modeling, and Drug Discovery. *Front Cell Dev Biol*. 2015;3:2. <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00002>.
- Yang J., Liu H., Sun H., Wang Z., Zhang R., Liu Y. et al. Construction of Induced Pluripotent Stem Cell Line (ZU0017-A) from the Fibroblast Cells of a Female Patient with CACNA1A Mutation by Unintegrated Reprogramming Approach. *Stem Cell Res*. 2020;48:101946. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2020.101946>.
- Wobus A.M., Boheler K.R. Embryonic Stem Cells: Prospects for Developmental Biology and Cell Therapy. *Physiol Rev*. 2005;85(2):635–678. <https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2003>.
- Klimanskaya I., Chung Y., Becker S., Lu S.J., Lanza R. Human Embryonic Stem Cell Lines Derived from Single Blastomeres. *Nature*. 2006;444(7118):481–485. <https://doi.org/10.1038/nature05142>.
- Baylis F. Human Embryonic Stem Cell Lines: The Ethics of Derivation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24(2):159–163. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30297-3](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30297-3).
- Hovatta O., Stojkovic M., Nogueira M., Varela-Nieto I. European Scientific, Ethical, and Legal Issues on Human Stem Cell Research and Regenerative Medicine. *Stem Cells*. 2010;28(6):1005–1007. <https://doi.org/10.1002/stem.436>.
- Harrison D.E., Stone M., Astle C.M. Effects of Transplantation on the Primitive Immunohematopoietic Stem Cell. *J Exp Med*. 1990;172(2):431–437. <https://doi.org/10.1084/jem.172.2.431>.
- Murrell W., Féron F., Wetzig A., Cameron N., Splatt K., Bellette B. et al. Multipotent Stem Cells from Adult Olfactory Mucosa. *Dev Dyn*. 2005;233(2):496–515. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20360>.
- Liu S., Dontu G., Wicha M.S. Mammary Stem Cells, Self-Renewal Pathways, and Carcinogenesis. *Breast Cancer Res*. 2005;7(3):86–95. <https://doi.org/10.1186/bcr1021>.
- Rezza A., Sennett R., Rendl M. Adult Stem Cell Niches. Cellular and Molecular Components. *Curr Top Dev Biol*. 2014;107:333–372. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416022-4.00012-3>.
- Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Latsinik N.V., Panasyuk A.F., Keiliss-Borok I.V. Stromal Cells Responsible for Transferring the Microenviron-

- ment of the Hemopoietic Tissues: Cloning In Vitro and Retransplantation In Vivo. *Transplantation*. 1974;17(4):331–340. <https://doi.org/10.1097/00007890-197404000-00001>.
23. Sousa B.R., Parreira R.C., Fonseca E.A., Amaya M.J., Tonelli F.M.P., Lacerda S.M.S.N. et al. Human Adult Stem Cells from Diverse Origins: An Overview from Multiparametric Immunophenotyping to Clinical Applications. *Cytom Part A*. 2014;85(1):43–77. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22402>.
 24. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J. et al. Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211–228. <https://doi.org/10.1089/107632701300062859>.
 25. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., Jaiswal R.K., Douglas R., Mosca J.D. et al. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science*. 1999;284(5411):143–147. <https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143>.
 26. Ha D.H., Kim H., Lee J., Kwon H.H., Park G.-H., Yang S.H. et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells*. 2020;9(5):1157. <https://doi.org/10.3390/cells9051157>.
 27. B rger V., Bremer M., Ferrer-Tur R., Gockeln L., Stambouli O., Becic A., Giebel B. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles and Their Potential as Novel Immunomodulatory Therapeutic Agents. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1450. <https://doi.org/10.3390/ijms18071450>.
 28. Maacha S., Sidahmed H., Jacob S., Gentilcore G., Calzone R., Grivel J.C., Cugno C. Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stromal Cells in Angiogenesis. *Stem Cells Int*. 2020;2020:4356359. <https://doi.org/10.1155/2020/4356359>.
 29. Poggi A., Zocchi M.R. Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stromal Cells: Still Unresolved “Yin and Yang”. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2018;14(4):344–350. <https://doi.org/10.2174/1574888X14666181205115452>.
 30. Prabakar K.R., Dominguez-Bendala J., Damaris Molano R., Pileggi A., Villate S., Ricordi C., Inverardi L. Generation of Glucose-Responsive, Insulin-Producing Cells from Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Cell Transplant*. 2012;21(6):1321–1339. <https://doi.org/10.3727/096368911X612550>.
 31. Shivakumar S.B., Lee H.J., Son Y.B., Bharti D., Ock S.A., Lee S.L. et al. In Vitro Differentiation of Single Donor Derived Human Dental Mesenchymal Stem Cells into Pancreatic β Cell-like Cells. *Biosci Rep*. 2019;39(5):BSR20182051. <https://doi.org/10.1042/BSR20182051>.
 32. Kanafi M.M., Rajeshwari Y.B., Gupta S., Dadheech N., Nair P.D., Gupta P.K., Bhonde R.R. Transplantation of Islet-like Cell Clusters Derived from Human Dental Pulp Stem Cells Restores Normoglycemia in Diabetic Mice. *Cytotherapy*. 2013;15(10):1228–1236. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.05.008>.
 33. Guo Q.S., Zhu M.Y., Wang L., Fan X.J., Lu Y.H., Wang Z.W. et al. Combined Transfection of the Three Transcriptional Factors, PDX-1, NeuroD1, and MafA, Causes Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Insulin-Producing Cells. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:672013. <https://doi.org/10.1155/2012/672013>.
 34. Lechner A., Yang Y.-G., Blacken R.A., Wang L., Nolan A.L., Habener J.F. No Evidence for Significant Transdifferentiation of Bone Marrow into Pancreatic-Cells In Vivo. *Diabetes*. 2004;53(3):616–623. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.616>.
 35. Choi J.B., Uchino H., Azuma K., Iwashita N., Tanaka Y., Mochizuki H. et al. Little Evidence of Transdifferentiation of Bone Marrow-Derived Cells into Pancreatic Beta Cells. *Diabetologia*. 2003;46(10):1366–1374. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1182-9>.
 36. Ezquer F., Ezquer M., Contador D., Ricca M., Simon V., Conget P. The Antidiabetic Effect of Mesenchymal Stem Cells Is Unrelated to Their Transdifferentiation Potential but to Their Capability to Restore Th1/Th2 Balance and to Modify the Pancreatic Microenvironment. *Stem Cells*. 2012;30(8):1664–1674. <https://doi.org/10.1002/stem.1132>.
 37. Dave S.D., Vanikar A.V., Trivedi H.L., Thakkar U.G., Gopal S.C., Chandra T. Novel Therapy for Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Differentiation of In Vitro-Generated Insulin-Secreting Cells. *Clin Exp Med*. 2015;15(1):41–45. <https://doi.org/10.1007/s10238-013-0266-1>.
 38. Thakkar U.G., Trivedi H.L., Vanikar A.V., Dave S.D. Insulin-Secreting Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells with Bone Marrow-Derived Hematopoietic Stem Cells from Autologous and Allogeneic Sources for Type 1 Diabetes Mellitus. *Cytotherapy*. 2015;17(7):940–947. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.03.608>.
 39. Intravenous Infusion of Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells to Treat Type 1 Diabetic Mellitus in Mice: An Evaluation of Grafted Cell Doses. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1083:145–156. https://doi.org/10.1007/5584_2017_127.
 40. Li L., Hui H., Jia X., Zhang J., Liu Y., Xu Q., Zhu D. Infusion with Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Improves β -Cell Function in Patients and Non-Obese Mice with Severe Diabetes. *Sci Rep*. 2016;6:37894. <https://doi.org/10.1038/srep37894>.
 41. Yaochite J.N.U., Caliar-Oliveira C., de Souza L.E.B., Neto L.S., Palma P.V.B., Covas D.T. et al. Therapeutic Efficacy and Biodistribution of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Delivered by Intraspinal and Intrapancreatic Routes in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):31. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0017-1>.
 42. Chen J., Chen J., Cheng Y., Fu Y., Zhao H., Tang M. et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Protect Beta Cells against Hypoxia-Induced Apoptosis via MiR-21 by Alleviating ER Stress and Inhibiting P38 MAPK Phosphorylation. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):97. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01610-0>.
 43. Mesples A., Majeed N., Zhang Y., Xiang H. Early Immunotherapy Using Autologous Adult Stem Cells Reversed the Effect of Anti-Pancreatic Islets in Recently Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus: Preliminary Results. *Med Sci Monit*. 2013;19:852–857. <https://doi.org/10.12659/MSM.889525>.
 44. Carlsson P.O., Schwarcz E., Korsgren O., le Blanc K. Preserved β -Cell Function in Type 1 Diabetes by Mesenchymal Stromal Cells. *Diabetes*. 2015;64(2):587–592. <https://doi.org/10.2337/db14-0656>.
 45. Collombat P., Xu X., Ravassard P., Sosa-Pineda B., Dussaud S., Billestrup N. et al. The Ectopic Expression of Pax4 in the Mouse Pancreas Converts Progenitor Cells into α and Subsequently β Cells. *Cell*. 2009;138(3):449–462. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.05.035>.
 46. Thorel F., N pote V., Avril I., Kohno K., Desgraz R., Chera S., Herrera P.L. Conversion of Adult Pancreatic α -Cells to β -Cells after Extreme β -Cell Loss. *Nature*. 2010;464(7292):1149–1154. <https://doi.org/10.1038/nature08894>.
 47. Abraham E.J., Leech C.A., Lin J.C., Zulewski H., Habener J.F. Insulinotropic Hormone Glucagon-Like Peptide-1 Differentiation of Human Pancreatic Islet-Derived Progenitor Cells into Insulin-Producing Cells. *Endocrinology*. 2002;143(8):3152–3161. <https://doi.org/10.1210/endo.143.8.8973>.
 48. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*. 2006;126(4):663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>.
 49. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., Narita M., Ichisaka T., Tomoda K., Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*. 2007;131(5):861–872. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>.
 50. Okit K., Yamakawa T., Matsumura Y., Sato Y., Amano N., Watanabe A. et al. An Efficient Nonviral Method to Generate Integration-Free Human-Induced Pluripotent Stem Cells from Cord Blood and Peripheral Blood Cells. *Stem Cells*. 2013;31(3):458–466. <https://doi.org/10.1002/stem.1293>.
 51. Xue Y., Cai X., Wang L., Liao B., Zhang H., Shan Y. et al. Generating a Non-Integrating Human Induced Pluripotent Stem Cell Bank from Urine-Derived Cells. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e70573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070573>.
 52. Russell M.A., Redick S.D., Blodgett D.M., Richardson S.J., Leete P., Krogvold L. et al. HLA Class II Antigen Processing and Presentation Pathway Components Demonstrated by Transcriptome and Protein Analyses of Islet β -Cells from Donors with Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2019;68(5):988–1001. <https://doi.org/10.2337/db18-0686>.
 53. Pugliese A. Autoreactive T Cells in Type 1 Diabetes. *J Clin Invest*. 2017;127(8):2881–2891. <https://doi.org/10.1172/JCI94549>.
 54. Choo S.Y. The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications. *Yonsei Med J*. 2007;48(1):11–23. <https://doi.org/10.3349/yymj.2007.48.1.11>.
 55. Shiina T., Inoko H., Kulski J.K. An Update of the HLA Genomic Region, Locus Information and Disease Associations: 2004. *Tissue Antigens*. 2004;64(6):631–649. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2004.00327.x>.
 56. Hu X., Deutsch A.J., Lenz T.L., Onengut-Gumuscu S., Han B., Chen W.M. et al. Additive and Interaction Effects at Three Amino Acid Positions in HLA-DQ and HLA-DR Molecules Drive Type 1 Diabetes Risk. *Nat Genet*. 2015;47(8):898–905. <https://doi.org/10.1038/ng.3353>.
 57. Nedelkovska H., Edholm E.S., Haynes N., Robert J. Effective RNAi-Mediated B2-Microglobulin Loss of Function by Transgenesis in *Xenopus laevis*. *Biol Open*. 2013;2(3):335–342. <https://doi.org/10.1242/bio.20133483>.
 58. Mandal P.K., Ferreira L.M.R., Collins R., Meissner T.B., Boutwell C.L., Friesen M. et al. Efficient Ablation of Genes in Human Hematopoietic Stem and Effector Cells Using CRISPR/Cas9. *Cell Stem Cell*. 2014;15(5):643–652. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.10.004>.
 59. Mattapally S., Pawlik K.M., Fast V.G., Zumaquero E., Lund F.E., Randall T.D. et al. Human Leukocyte Antigen Class I and II Knockout Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cells: Universal Donor for Cell Therapy. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(23):e010239. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010239>.
 60. Zijlstra M., Bix M., Simister N.E., Loring J.M., Raulat D.H., Jaenisch R. B2-Microglobulin Deficient Mice Lack CD4+ Cytolytic T Cells. *Nature*. 1990;344(6268):742–746. <https://doi.org/10.1038/344742a0>.
 61. Chang C.H., Flavell R.A. Class II Transactivator Regulates the Expression of Multiple Genes Involved in Antigen Presentation. *J Exp Med*. 1995;181(2):765–767. <https://doi.org/10.1084/jem.181.2.765>.
 62. Buch T., Polic B., Clausen B.E., Weiss S., Akilli-Ozturk O., Chang C.-H. et al. MHC Class II Expression through a Hitherto Unknown Pathway Supports T Helper Cell-Dependent Immune Responses: Implications for MHC Class II Deficiency. *Blood*. 2006;107(4):1434–1444. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3445>.
 63. Jang Y., Choi J., Park N., Kang J., Kim M., Kim Y., Ju J.H. Development of Immunocompatible Pluripotent Stem Cells via CRISPR-Based Human Leukocyte Antigen Engineering. *Exp Mol Med*. 2019;51(1):1–11. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0190-2>.
 64. Okano H., Nakamura M., Yoshida K., Okada Y., Tsuji O., Nori S. et al. Steps toward Safe Cell Therapy Using Induced Pluripotent Stem Cells. *Circ Res*. 2013;112(3):523–533. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.256149>.
 65. Moede T., Leibiger I.B., Berggren P.O. Alpha Cell Regulation of Beta Cell Function. *Diabetologia*. 2020;63(10):2064–2075. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05196-3>.
 66. Adams M.T., Gilbert J.M., Hinojosa Paiz J., Bowman F.M., Blum B. Endocrine Cell Type Sorting and Mature Architecture in the Islets of Langerhans Require Expression of Roundabout Receptors in β Cells. *Sci Rep*. 2018;8(1):10876. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29118-x>.

67. Hoang Do O., Thorn P. Insulin Secretion from Beta Cells within Intact Islets: Location Matters. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(4):406–414. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12368>.
68. Jun Y., Lee J.S., Choi S., Yang J.H., Sander M., Chung S., Lee S.H. In Vivo-Mimicking Microfluidic Perfusion Culture of Pancreatic Islet Spheroids. *Sci Adv.* 2019;5(11):eaax4520. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax4520>.
69. Napierala H., Hillebrandt K.H., Haep N., Tang P., Tintemann M., Gassner J. et al. Engineering an Endocrine Neo-Pancreas by Repopulation of a Decellularized Rat Pancreas with Islets of Langerhans. *Sci Rep.* 2017;7:41777. <https://doi.org/10.1038/srep41777>.
70. Everwien H., Keshi E., Hillebrandt K.H., Ludwig B., Weinhart M., Tang P. et al. Engineering an Endothelialized, Endocrine Neo-Pancreas: Evaluation of Islet Functionality in an Ex Vivo Model. *Acta Biomater.* 2020;117:213–225. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.09.022>.
71. Ribeiro D., Kvist A.J., Wittung-Stafshede P., Hicks R., Forslöv A. 3D-Models of Insulin-Producing β -Cells: From Primary Islet Cells to Stem Cell-Derived Islets. *Stem Cell Rev Rep.* 2018;14(2):177–188. <https://doi.org/10.1007/s12015-017-9783-8>.
72. Caicedo A. Paracrine and Autocrine Interactions in the Human Islet: More than Meets the Eye. *Semin. Cell Dev Biol.* 2013;24(1):11–21. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.09.007>.
73. Eberhard D., Kragl M., Lammert E. "Giving and Taking": Endothelial and β -Cells in the Islets of Langerhans. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(8):457–463. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.03.003>.
74. Tomei A.A., Manzoli V., Fraker C.A., Giraldo J., Velluto D., Najja M. et al. Device Design and Materials Optimization of Conformal Coating for Islets of Langerhans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(29):10514–10519. <https://doi.org/10.1073/pnas.1402216111>.
75. Buchwald P., Tamayo-Garcia A., Manzoli V., Tomei A.A., Stabler C.L. Glucose-Stimulated Insulin Release: Parallel Perfusion Studies of Free and Hydrogel Encapsulated Human Pancreatic Islets. *Biotechnol Bioeng.* 2018;115(1):232–245. <https://doi.org/10.1002/bit.26442>.
76. Novosel E.C., Kleinhans C., Kluger P.J. Vascularization Is the Key Challenge in Tissue Engineering. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011;63(4–5):300–311. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.03.004>.
77. Klak M., Bryniarski T., Kowalska P., Gomolka M., Tymicki G., Kosowska K. et al. Novel Strategies in Artificial Organ Development: What Is the Future of Medicine? *Micromachines.* 2020;11(7):646. <https://doi.org/10.3390/mi11070646>.
78. Marchioli G., van Gurp L., van Krieken P.P., Stamatialis D., Engelse M., van Blitterswijk C.A. et al. Fabrication of Three-Dimensional Bioprinted Hydrogel Scaffolds for Islets of Langerhans Transplantation. *Biofabrication.* 2015;7(2):25009. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/7/2/025009>.
79. Duin S., Schütz K., Ahlfeld T., Lehmann S., Lode A., Ludwig B., Gelinsky M. 3D Bioprinting of Functional Islets of Langerhans in an Alginate/Methylcellulose Hydrogel Blend. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(7):e1801631. <https://doi.org/10.1002/adhm.201801631>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Булгакова

Написание текста – Ю.А. Долгих, Е.В. Тренева, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Д.П. Курмаев

Перевод на английский язык – Л.А. Шаронова

Анализ материала – Ю.А. Долгих, Е.В. Тренева, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Д.П. Курмаев

Редактирование – Ю.А. Долгих, Е.В. Тренева, Л.А. Шаронова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Булгакова

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Bulgakova

Text development – Svetlana V. Bulgakova, Yulia A. Dolgikh, Ekaterina V. Treneva, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Dmitry P. Kurmaev

Translation into English – Lyudmila A. Sharonova

Material analysis – Svetlana V. Bulgakova, Yulia A. Dolgikh, Ekaterina V. Treneva, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Dmitry P. Kurmaev

Editing – Yulia A. Dolgikh, Ekaterina V. Treneva, Lyudmila A. Sharonova

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Bulgakova

Информация об авторах:

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; la.sharonova@samsmu.ru

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>; o.v.kosareva@samsmu.ru

Курмаев Дмитрий Петрович, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Endocrinology and Geriatrics of Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com

Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Endocrinology and Geriatrics of Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Ekaterina V. Treneva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics of Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru

Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics of Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; la.sharonova@samsmu.ru

Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics of Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>; o.v.kosareva@samsmu.ru

Dmitriy P. Kurmaev, Assistant of Department of Endocrinology and Geriatrics of Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru

Характеристики вариабельности глюкозы при разных типах сахарного диабета у лиц молодого возраста

А.К. Овсянникова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>, aknikolaeva@bk.ru

М.В. Дудина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5319-5428>, marina_5.95@mail.ru

Р.Б. Галенок¹, <https://orcid.org/0000-0001-7699-3211>, rgalenok@gmail.com

А.О. Антонова³, nastyaantonova4691@gmail.com

О.Д. Рымар¹, <https://orcid.org/0000-0003-4095-016>, orymar23@gmail.com

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

² Городская клиническая поликлиника №1; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Серебренниковская, д. 42

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

Резюме

Введение. Верификация и дифференциальная диагностика редких типов сахарного диабета (СД), к которым относится MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), достаточно сложны, что часто приводит к несвоевременной диагностике, врачебным ошибкам при выборе тактики лечения и может усугубить течение заболевания.

Цель. Оценить характеристики вариабельности глюкозы (ВГ) при разных типах СД у лиц молодого возраста с использованием систем непрерывного мониторингирования глюкозы (НМГ).

Материалы и методы. Исследованы 72 пациента с клиническими признаками MODY, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование для верификации типа СД. По результатам исследования пациенты были распределены на 3 группы: с генетически подтвержденным MODY2 ($n = 31$), MODY3 ($n = 16$) и группу сравнения – пациентов с СД 2-го типа (СД2, $n = 25$). Всем пациентам на втором этапе было проведено НМГ в течение 14 дней. На третьем этапе полученные гликемические паттерны были представлены в виде индексов ВГ с использованием специализированной программы GLINVA и произведен углубленный анализ ВГ.

Результаты. По итогам проведенной научной работы отмечено, что есть особенности в характеристиках гликемического профиля у лиц молодого возраста с моногенными формами СД: определено, что при MODY2 достоверно меньше уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) ($p = 0,003$) и Hb_{A1c} ($p = 0,001$), чем при MODY3, а также определяется низкая ВГ в течение суток, что, вероятно, обуславливает меньшую частоту развития диабетических осложнений, чем при других типах СД. У лиц с MODY3 выявлены более высокие значения ГПН и Hb_{A1c} , в отличие от MODY2 и СД2, а также определяется более неблагоприятный профиль, чем при СД2: значимо выше ВГ, больше время нахождения выше целевых диапазонов и меньше время нахождения в целевом диапазоне.

Заключение. Такой подход к оценке гликемического профиля является современным, доступным, позволяет провести углубленный анализ ВГ и может стать инструментом для определения критериев при диагностике типа СД у пациентов с клиническими проявлениями MODY.

Ключевые слова: MODY, диабет, непрерывное мониторирование глюкозы, вариабельность глюкозы, гликемия, мутации

Благодарности. Формирование групп для исследования, осмотр пациентов выполнены в рамках бюджетной темы №122031700094-5. Проведение непрерывного мониторинга глюкозы выполнено при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук МД-3017.2022.3.

Для цитирования: Овсянникова А.К., Дудина М.В., Галенок Р.Б., Антонова А.О., Рымар О.Д. Характеристики вариабельности глюкозы при разных типах сахарного диабета у лиц молодого возраста. *Медицинский совет.* 2023;17(9):74–80. <https://doi.org/10.21518/ms2023-160>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of glucose variability in different types of diabetes mellitus in young patients

Alla K. Ovsyannikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>, aknikolaeva@bk.ru

Marina V. Dudina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5319-5428>, marina_5.95@mail.ru

Regina B. Galenok¹, <https://orcid.org/0000-0001-7699-3211>, rgalenok@gmail.com

Anastasiya O. Antonova³, nastyaantonova4691@gmail.com

Oksana D. Rymar¹, <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>, orymar23@gmail.com

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

² City Clinical Polyclinic No. 1; 42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk, 630099, Russia

³ Novosibirsk National Research State University; 2, Pirogov St., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Introduction. Rare types of diabetes mellitus including MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) are quite complicated to verification and differential diagnosis. That is often leads to diagnostic delays, medical errors in choosing treatment tactics. This kind of event could aggravate the course of the disease and must be prevented.

Aim. Evaluation the characteristics of glucose variability (GV) in different types of diabetes mellitus (DM) in young people using continuous glucose monitoring (CGM) systems is necessary to understand the diagnostic value of the method.

Materials and methods. We studied 72 patients with clinical signs of MODY who underwent a molecular genetics study to verify the type of DM. According to the results of the study, patients were divided into 3 groups: with genetically confirmed MODY2 (n = 31), MODY3 (n = 16); comparison group consists of the patients with type 2 diabetes (n = 25). All patients at the second stage underwent CGM for 14 days. At the third stage, the obtained patterns of glycemia were presented in the form of GV indices using the GLINVA program, and an in-depth analysis of glucose variability was performed.

Results. Some features in the characteristics of the glycemic profile in young people with monogenic forms of DM were noticed. It was determined that in MODY2 the level of fasting plasma glucose (FPG) ($p = 0.004$) and Hb_{A1c} ($p = 0.010$) was significantly lower than in MODY3, and low GV was determined during the day, which probably causes a lower incidence of diabetic complications than other types of diabetes. In individuals with MODY3, higher FPG and Hb_{A1c} values were found, in contrast to MODY2 and type 2 diabetes. MODY3 profile is characterized with significantly higher GV and longer time spent above the target ranges (compared to type 2 diabetes).

Conclusions. The approach to evaluate the glycemic profile used in the study is modern and affordable. It could become a tool for determining criteria for diagnosing the type of diabetes in patients with clinical manifestations of MODY.

Keywords: MODY, diabetes mellitus, continuous glucose monitoring, glucose variability, glycemia, mutations

Acknowledgments. The formation of groups for the study, the examination of patients was carried out within the framework of the budget topic No. 122031700094-5. Continuous glucose monitoring was supported by the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists – Dr. Sci. MD-3017.2022.3.

For citation: Ovsyannikova A.K., Dudina M.V., Galenok R.B., Antonova A.O., Rymar O.D. Characteristics of glucose variability in different types of diabetes mellitus in young patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-160>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – хроническое гетерогенное заболевание, обусловленное абсолютным или относительным дефицитом инсулина, который в начале вызывает нарушение углеводного обмена (НУО), а затем всех видов обмена веществ, что в конечном счете приводит к поражению всех функциональных систем организма [1]. Во всем мире СД молодеет и стремительно прогрессирует, все чаще дебют заболевания диагностируется у пациентов в возрасте до 45 лет. Кроме того, в практике врача-эндокринолога не всегда удается безошибочно выявить тип СД на основании клинических признаков, так как в этой возрастной группе могут быть диагностированы редкие моногенные формы СД, которые являются результатом генетических мутаций. По различным литературным данным, от 4 до 13% случаев развития СД у лиц молодого возраста обусловлены именно моногенными типами [2, 3], к которым относится СД взрослого типа у молодых (Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY), который отличается клинической картиной (характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, манифестацией в молодом возрасте и мягким течением) и имеет особенности в тактике ведения пациентов.

Диагноз MODY должен быть заподозрен у молодых пациентов в возрасте до 35 лет с нормальной массой тела, сохраненной секрецией β -клеток, отсутствием специфических аутоантител и при наличии гипергликемии в двух или более поколениях среди родственников пробанда [4, 5]. Самыми частыми типами являются MODY1, MODY2, MODY3, на которые приходится 90% выявленных

случаев [6]. Дифференциальная диагностика моногенных форм СД нередко затруднена по причине отсутствия четких и выраженных отличий от других типов, а также небольшого количества информации о данной нозологии у практикующих врачей, что продиктовано редкостью этого типа диабета [7]. Однако своевременная и точная верификация диагноза оказывает влияние на выбор терапевтической тактики: от коррекции НУО рациональным питанием до лечения пероральными сахароснижающими препаратами и инсулинотерапии [8].

Верификация MODY позволяет прогнозировать течение диабета: не прогрессирующее, без развития специфических осложнений при MODY2 и, напротив, выраженное снижение функции β -клеток при MODY3 с развитием микро- и макрососудистых осложнений. Кроме того, диагноз MODY позволяет своевременно выявлять и прогнозировать развитие СД, проводить медико-генетическое консультирование у родственников пациентов. Однако при соблюдении перечисленных критериев лишь у 50% будут выявлены мутации, приводящие к развитию MODY, что в ряде случаев обусловлено схожестью клинической картины MODY и СД 2-го типа (СД2). Это требует более детального изучения особенностей течения и дифференциально-диагностических критериев MODY и является актуальным аспектом в эндокринологии.

В последнее десятилетие непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) становится все более востребованным, предоставляя информацию о постоянных тенденциях изменения уровня глюкозы, что позволяет отслеживать ее суточные изменения и вариабельность (ВГ), выявлять закономерности гипогликемических состояний и гипергликемии,

а также является важным диагностическим и обучающим инструментом для пациентов с СД [9, 10]. Возможно, именно суточный мониторинг глюкозы может стать одним из инструментов, который поможет в поиске новых характеристик ВГ у пациентов с СД молодого возраста.

Цель исследования – оценить характеристики ВГ при разных типах диабета у лиц молодого возраста с использованием систем НМГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования: 1-ю группу составил 31 пациент с верифицированным молекулярно-генетическим исследованием MODY2 (выявлена патогенная мутация в гене глюкокиназы *GCK*), 2-ю – 16 пациентов с MODY3 (выявлена патогенная мутация в ядерном факторе гепатоцитов *HNF1A*). Группа сравнения сформирована из пациентов с СД2 (25 чел.), у которых не выявлено мутаций в генах *GCK* и *HNF1A*, а также других подтипов MODY, отсутствовали антитела к инсулину, β -клеткам, глутаматдекарбоксилазе, определялся нормальный уровень С-пептида в течение 3 лет от дебюта заболевания. Таким образом, для изучения показателей ВГ при различных типах СД у лиц молодого возраста сформированы три группы: пациенты с GCK-MODY (31 чел.), HNF1a-MODY (16 чел.) и СД2 (25 чел.). Группы сопоставимы по полу и возрасту.

Обследование пациентов проводилось на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН. Клиническое обследование включало: сбор анамнеза (включая семейный) и полный клинический осмотр каждого пациента: определение индекса массы тела, индекса «объем талии / объем бедер», осмотр кожных покровов и видимых слизистых, пальпацию лимфоузлов, аускультацию легких, сердца и магистральных сосудов, определение отеков, пальпацию щитовидной железы, живота. У всех пациентов в течение года до осмотра был проведен скрининг на наличие диабетических осложнений.

Для анализа ВГ проведено суточное мониторирование глюкозы в течение 14 суток с использованием системы FreeStyle Libre. Программа автоматически рассчитывала показатели гликемического профиля: среднесуточное значение гликемии, расчетный уровень гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}), временной интервал нахождения пациента в целевом диапазоне, выше и ниже него, вариабельность гликемии. Эти показатели позволяют получить более обширную информацию об углеводном обмене у пациентов.

После проведения НМГ получено графическое значение уровня гликемии за время наблюдения. Для преобразования графических изображений в цифровые с целью определения индексов ВГ проводится математический анализ данных. Для этого необходимо использование программ, автоматически подставляющих данные в математические формулы и обсчитывающие их. У обследуемого пациента графические данные НМГ в виде pdf-файла из прибора переносятся на персональный компьютер с последующим

переформатированием в программе Microsoft Excel. Далее проводится математическая обработка полученных данных, подсчет индексов ВГ. Результаты автоматического расчета индексов ВГ представляются в виде отчета с указанием названия индекса, его размерности, нормы и значений для конкретного пациента. Для более углубленной оценки ВГ были выбраны индексы: среднесуточный уровень гликемии (BG); стандартное отклонение (SD); средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE); индекс риска гипергликемии (HBGI); индекс риска гипогликемии (LBGI). С целью последующей математической обработки полученных данных, подсчета индексов ВГ, выбранных для интерпретации результатов данного исследования, была использована специализированная программа GLINVA¹.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20.0. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M), стандартное отклонение (σ). Данные представляли как $M \pm \sigma$. При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t -тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медианы (Me) с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля, независимые выборки сравнивались с использованием теста Манна – Уитни. Связи между признаками оценивались вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона, для интервальных и порядковых переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, – ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Для определения сопряженности дихотомических переменных использовался χ^2 по критериям Пирсона или Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемых группах мужчин с MODY3 было 4 (25,0%), MODY2 – 11 (35,5%, $p_{\text{MODY2-3}} = 0,554$), СД2 – 9 (36,0%, $p_{\text{MODY2-СД2}} = 0,884$, $p_{\text{MODY3-СД2}} = 0,446$); женщин с MODY3 – 12 (75,0%) ($p_{\text{MODY2-3}} = 0,772$), MODY2 – 20 (64,5%), СД2 – 16 (64,0%, $p_{\text{MODY2-СД2}} = 0,921$, $p_{\text{MODY3-СД2}} = 0,561$). Медиана возраста пациентов с MODY3 при выявлении гипергликемии была 31,0 [18,0; 35,5] года; при MODY2 – 36,5 [18,0; 55,0] года ($p_{\text{MODY2-3}} = 0,942$), при СД2 – 28,0 [22,0; 36,0] года ($p_{\text{MODY2-СД2}} = 0,095$, $p_{\text{MODY3-СД2}} = 0,081$).

При изучении семейного анамнеза определено, что у лиц с MODY3 в 100% выявлены нарушения углеводного обмена у родственников 1-й степени родства, у лиц с MODY2 – у 93,5% (29 чел.) ($p_{\text{MODY2-3}} = 0,541$), тогда как при СД2 – только у 54,5% (12 чел.) ($p_{\text{MODY2-СД2}} = 0,002$, $p_{\text{MODY3-СД2}} = 0,002$). Таким образом, при сравнении отягощенного семейного анамнеза по НУО определено, что при MODY чаще, чем при СД2, гипергликемия определялась у родственников 1-й степени родства. Эти

¹ EasyGV. Available at: <https://www.phc.ox.ac.uk/research/resources/easygv>.

особенности наследственного анамнеза нужно учитывать при проведении дифференциальной диагностики MODY и СД2 при сборе семейного анамнеза пациентов молодого возраста с гипергликемией.

В ходе исследования были определены Hb_{A1c} , уровень глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) и С-пептид. Уровень С-пептида при СД2 был незначительно выше, чем при других типах СД (табл. 1). При изучении показателей углеводного обмена у лиц с различными типами MODY определено, что при MODY2 был значимо ниже уровень ГПН ($p = 0,003$) и Hb_{A1c} ($p = 0,001$), чем при MODY3. У лиц с мутациями в гене *HNF1A* выявлены более высокие значения ГПН и Hb_{A1c} , в отличие от СД2, хотя значимых различий не получено.

Всем пациентам с MODY и СД2 было проведено суточное мониторирование глюкозы системой FreeStyle Libre в течение 14 дней. Полученные результаты были проанализированы. Расчетный уровень Hb_{A1c} был ниже, чем определенный в лаборатории, и значимо не различался. При MODY3 по результатам НМГ определялся более

неблагоприятный профиль, чем при СД2 и MODY2 (табл. 2). Время нахождения пациентов в состоянии гипогликемий у лиц с MODY3 и СД2 не различались. Медианы количества гипогликемий и минут гипогликемий также не различались: при MODY3 составляли 8,0 [0; 12,5] штук гипогликемий и 76,0 [0; 192,3] мин, при СД2 – 3,0 [0; 5,0] штук ($p = 0,193$) и 71,0 [0; 177,0] мин ($p = 0,953$) соответственно. Таким образом, по данным НМГ при MODY3 выявляется суточный уровень гликемии выше, чем при СД2 и MODY2, что сопоставимо с данными по Hb_{A1c} , определенному в лаборатории.

При определении рутинных показателей углеводного обмена (ГПН и Hb_{A1c}) у большинства пациентов с MODY2 наблюдаются целевые значения. После проведения НМГ и расчета индексов ВГ выявляется, что у некоторых пациентов с мутациями в гене *GCK* индексы выше референсных значений, но ниже, чем при других типах СД (табл. 3). У лиц с MODY2 определяется низкая ВГ в течение суток, что, вероятно, обуславливает меньшую частоту развития диабетических осложнений, чем при других типах СД.

● **Таблица 1.** Показатели углеводного обмена при MODY и сахарном диабете 2-го типа, Ме [25; 75]

● **Table 1.** Markers for carbohydrate metabolism in MODY and type 2 diabetes mellitus, Me [25; 75]

Показатели (референсные значения)	MODY2	MODY3	СД2	$P_{MODY2-3}$	$P_{MODY2-CD2}$	$P_{MODY3-CD2}$
ГПН (3,3–6,0), ммоль/л	6,0 [5,8; 6,7]	7,1 [7,0; 8,0]	6,5 [5,7; 11,9]	0,003	0,367	0,590
Hb_{A1c} (<6,0), %	6,3 [6,0; 6,5]	7,1 [6,8; 7,6]	6,4 [5,6; 8,0]	0,001	0,068	0,590
С-пептид (0,7–1,9), нг/мл	0,8 [0,6; 1,0]	0,8 [0,6; 1,2]	1,0 [0,6; 1,3]	0,549	0,373	0,665

Примечание. MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) – сахарный диабет взрослого типа у молодых; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ГПН – глюкоза плазмы крови натощак.

● **Таблица 2.** Результаты непрерывного мониторирования глюкозы у пациентов с различными типами сахарного диабета, Ме [25; 75]

● **Table 2.** Outcomes of continuous glucose monitoring in patients with different types of diabetes mellitus, Me [25; 75]

Показатель (референсные значения), %	MODY2 (n = 31)	MODY3 (n = 16)	СД2 (n = 25)	$P_{MODY2-3}$	$P_{MODY2-CD2}$	$P_{MODY3-CD2}$
Расчетный Hb_{A1c} (<6,5)	6,3 [5,7; 7,0]	6,3 [5,7; 7,5]	5,8 [5,1; 6,3]	0,297	0,163	0,114
Вариабельность глюкозы (<36)	17,1 [14,2; 20,5]	32,0 [27,6; 38,0]	25,5 [16,0; 31,9]	0,024	0,453	0,070
Время в целевом диапазоне (>70)	93,5 [71,7; 97,7]	75,0 [50,0; 87,0]	91,0 [64,5; 99,0]	0,318	0,974	0,266
Время выше целевого диапазона более 10,0 ммоль/л (<25)	3,5 [2,8; 4,4]	8,0 [4,0; 36,0]	25,5 [16,0; 31,9]	0,426	0,002	0,135
Время менее целевого диапазона менее 3,9 ммоль/л (<4)	1,3 [0; 2,5]	2,0 [0; 7,0]	1,0 [0; 3,7]	0,478	0,650	0,935

Примечание. MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) – сахарный диабет взрослого типа у молодых; СД2 – сахарный диабет 2-го типа, $HbA1c$ – гликированный гемоглобин.

● **Таблица 3.** Показатели вариабельности глюкозы у пациентов с различными типами сахарного диабета, Ме [25; 75]

● **Table 3.** Indicators of glucose variability in patients with different types of diabetes mellitus, Me [25; 75]

Индекс вариабельности глюкозы (референсные значения), ммоль/л	MODY2 (n = 31)	MODY3 (n = 16)	СД2 (n = 25)	$P_{MODY2-3}$	$P_{MODY2-CD2}$	$P_{MODY3-CD2}$
BG (<5,6)	7,0 [6,4; 7,7]	6,9 [6,2; 9,6]	6,1 [4,9; 7,3]	0,397	0,253	0,369
MAGE (0–2,8)	2,5 [2,0; 2,8]	4,1 [2,3; 4,5]	2,1 [1,8; 3,7]	0,007	0,253	0,369
HBGI (0–7,7)	1,4 [0,9; 2,4]	3,5 [0,5; 7,3]	4,5 [2,6; 9,0]	0,017	0,001	0,812
LBGI (0–6,9)	0,7 [0,4; 1,1]	3,9 [1,3; 7,0]	0,7 [0,1; 6,1]	0,001	0,077	0,090
SD (0–2,8)	1,4 [1,2; 1,6]	2,6 [1,4; 2,8]	1,4 [1,1; 2,2]	0,001	0,155	0,127

Примечание. BG – среднесуточный уровень глюкозы; HBGI (High Blood Glucose Index) – индекс риска гипергликемии; LBGI (Low Blood Glucose Index) – индекс риска гипогликемии; MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursion) – средняя амплитуда колебаний гликемии; SD (Standard deviation) – степень разброса значений гликемии; MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) – сахарный диабет взрослого типа у молодых; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальный диагноз типа СД у молодых пациентов сложен. Своевременная верификация СД оказывает существенное влияние на выбор терапевтической тактики, прогнозирование течения заболевания и развития осложнений, а также определение риска развития СД у родственников [11]. В своей публикации ученые из Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова при выявлении у пациента нетипичных клинических и лабораторных проявлений заболевания рекомендуют проанализировать возможность наличия у него редких форм диабета, в том числе MODY [12]. При подозрении на наличие MODY с целью подтверждения диагноза сделан акцент на необходимость проведения генетического тестирования с помощью секвенирования панели AS 468 «Сахарный диабет – гиперинсулинизм» 27 генов. В нашей работе молекулярно-генетический метод использовался для верификации типа СД. Безусловно, только данный метод позволяет безошибочно диагностировать MODY [13]. Однако исследование является дорогостоящим и недоступно в рутинной клинической практике. В связи с этим нами была поставлена цель поиска новых, более доступных методов и критериев диагностики моногенных форм СД.

Появление систем НМГ привело к расширению диагностических возможностей. Внедрение технологии в клиническую практику позволило определять закономерности и тенденции изменений уровня глюкозы, получать надежные данные о краткосрочном гликемическом контроле [14]. Мы определили, что при углубленном анализе гликемического профиля с использованием метода НМГ и расчетов индексов ВГ можно оценить течение диабета у лиц молодого возраста, своевременно определить тактику ведения пациентов. По результатам нашего исследования было показано, что у лиц с мутацией в гене *GCK* по данным НМГ и анализу индексов ВГ определяется благоприятный гликемический профиль, что соответствует результатам трехлетнего исследования, в котором при наблюдении за группой пациентов с *GCK-MODY* пациенты демонстрируют непрогрессирующее течение данного типа СД со стабильными показателями углеводного обмена и сохраняющейся через 3 года невысокой гипергликемией натощак [15].

Многие исследователи также отмечают, что MODY зачастую некорректно диагностируется как СД1 или СД2. Причиной этого является не только клиническое сходство с другими типами диабета, но и высокая стоимость и ограниченный доступ к генетическому тестированию, а также недостаточная осведомленность клиницистов. В результате несвоевременной диагностики пациенты не получают надлежащего эффективного лечения [16]. Поэтому одной из задач нашего исследования было показать важность своевременной диагностики редких типов СД. Ранее были выполнены исследования по проведению дифференциального диагноза типов СД и отмечено, что, несмотря на данные последних лет о наличии неиммунных форм СД в детском возрасте, абсолютное большинство детей с СД имеют СД1 [17]. В педиатрии проблемы

возникают при выявлении невысокой гипергликемии, часто обнаруживаемой случайно, в отсутствие клинических проявлений, когда речь может идти о ранней диагностике СД1 либо о мягкой манифестации заболевания, характерной для СД2 или MODY. В нашем исследовании в основную группу включены лица старше 18 лет, однако своевременная диагностика у пробанда позволяет провести обследование близких родственников и определить у них заболевание. По результатам нашей научной работы было показано, что у пациентов с MODY в 100% выявлены НУО у родственников первой линии родства.

Безусловно, СД1 и СД2 преобладают среди пациентов с данной нозологией. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по СД применение технологии НМГ у пациентов с СД1 и СД2 рекомендовано для достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля, снижения риска гипогликемии (в том числе тяжелой) и ВГ, увеличения времени в целевом диапазоне, повышения качества жизни [18, 19]. Портативные системы НМГ и анализ ВГ активно используются для пациентов с данными типами СД. Так, в 2022 г. в Новосибирске проведено исследование ($n = 400$) у пациентов с СД1 от 18 до 65 лет на базис-болюсной инсулинотерапии, в ходе которого были рассчитаны индексы ВГ в ночные и дневные часы по данным НМГ [20]. Авторы обосновывают научную работу тем, что ВГ признана фактором риска сосудистых осложнений СД и гипогликемии, указывают на факт того, что в настоящее время мало известно о факторах, влияющих на ВГ у больных СД. Однако вовремя заподозрить редкие типы СД, к которым относится MODY, и определить правильную тактику лечения крайне важно. Данный аспект имеет высокое значение не только в эндокринологии, но и в акушерстве при ведении беременности у пациенток с MODY. В связи с этим необходима разработка методических рекомендаций по ведению женщин с MODY во время беременности и в раннем послеродовом периоде [21]. Поиск критериев для скрининга на MODY значительно облегчит работу генетических лабораторий. Кроме того, необходима разработка и внедрение обучающих программ для врачей и пациентов по использованию устройств НМГ, а также интерпретации данных, полученных при НМГ [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время подходы к управлению СД должны включать не только контроль гликемии, но и минимизацию рисков осложнений и уменьшение суточной ВГ, поскольку высокая ВГ – это самостоятельный фактор риска возникновения осложнений СД. Поэтому такие показатели, как терапевтическая мишень, важны для пациентов с различными типами СД. Используя НМГ при ведении лиц молодого возраста с различными типами СД, мы можем провести углубленный анализ ВГ и скорректировать лечение, помогая снизить риск осложнений СД и повысить качество жизни пациентов.



Поступила / Received 20.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2023
Принята в печать / Accepted 10.04.2023

Список литературы / References

- Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):20–27. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>.
Kuraeva T.L., Zilberman L.I., Titovich E.V., Peterkova V.A. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>.
- Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A., Szadkowska A., Skala-Zamorowska E., Deja G. et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55(10):2631–2635. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2621-2>.
- Stride A., Shields B., Gill-Carey O., Chakera A.J., Colclough K., Ellard S., Hattersley A.T. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia*. 2014;57(1):54–56. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3075-x>.
- Heuvel-Borsboom H., de Valk H.W., Losekoot M., Westerink J. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *Neth J Med*. 2016;74(5):193–200. Available at: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=1716>.
- Воевода М.И., Шахтштейнер Е.В., Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Ворopaева О.Д., Иваношук Д.Е. и др. Молекулярная генетика и клиника MODY диабета. Новосибирск: Сибирское отделение РАН; 2017. 164 с.
Voevoda M.I., Shakhshneider E.V., Ryamar O.D., Ovsyannikova A.K., Voropaeva O.D., Ivanoshchuk D.E. *Molecular genetics and clinic of MODY diabetes*. Novosibirsk: Siberian Branch of RAS; 2017. 164 p. (In Russ.)
- Hattersley A., Bruining J., Shield J., Njolstad P., Donaghue K.C. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(Suppl. 12):33–42. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00571.x>.
- Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю., Балутина О.В. Мутации в гене *HNF1A* как причина сахарного диабета MODY3: описание клинического наблюдения. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(2):180–185. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-021>.
Demidova T.Yu., Gritskovich E.Yu., Balutina O.V. Mutations in the *HNF1A* gene as a cause of MODY3: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(2):180–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-021>.
- Овсянникова А.К., Рябец М.В., Рымар О.Д. Возможности использования непрерывного мониторинга глюкозы для оценки эффективности проводимой терапии у лиц с MODY-диабетом. *Медицинский совет*. 2020;(7):26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-26-31>.
Ovsyannikova A.K., Ryabets M.V., Ryamar O.D. Possibilities of using continuous glycemic monitoring to assess the effectiveness of therapy in patients with MODY-diabetes. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(7):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-26-31>.
- Петеркова В.А., Аметов А.С., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Лаптев Д.Н., Черникова Н.А. Резолюция научно-консультативного совета «Применение технологии непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием в достижении гликемического контроля». *Сахарный диабет*. 2021;24(2):185–192. <https://doi.org/10.14341/DM12753>.
Peterkova V.A., Ametov A.S., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Laptev D.N., Chernikova N.A. The Scientific Advisory board resolution: Implementation of intermittently scanned Continuous Glucose monitoring in clinical practice to improve glycemic control. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):185–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12753>.
- Тарасов Ю.В., Филиппов Ю.И., Борисова Е.А., Федорова Е.А., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Технологии непрерывного мониторинга гликемии: успехи и перспективы. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(4):54–72. <https://doi.org/10.14341/probl201561454-72>.
Tarasov Yu.V., Filippov Yu.I., Borisova E.A., Fedorova E.A., Mayorov A.Yu., Shestakova M.V. Continuous glucose monitoring technologies: state of the art and future perspectives in view of artificial pancreas. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(4):54–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201561454-72>.
- Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Зильберман Л.И., Емельянов А.О., Лаптев Д.Н., Безлепкина О.В. Сахарный диабет MODY, обусловленный мутацией в гене инсулина. *Сахарный диабет*. 2022;25(1):89–94. <https://doi.org/10.14341/DM12807>.
Sechko E.A., Kuraeva T.L., Andrianova E.A., Zilberman L.I., Emelyanov A.O., Laptev D.N., Bezlepina O.B. MODY caused by a mutation in the insulin gene. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):89–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12807>.
- Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е., Малиевский О.А., Тюльпаков А.Н. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(1):51–56. <https://doi.org/10.14341/probl201460151-56>.
Zubkova N.A., Arbatetskaya N.Yu., Petraykina E.E., Malievsky O.A., Tyulpakov A.N. Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(1):51–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201460151-56>.
- Лобанова К.Г., Титова В.В., Долгова К.С. Трудности дифференциальной диагностики MODY. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(6):372–376. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-372-376>.
Lobanova K.G., Titova V.V., Dolgova K.S. Maturity-onset diabetes of the young: difficult differential diagnosis. *RMJ. Medical Review*. 2020;4(6):372–376. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-372-376>.
- Суплотова Л.А., Судницина А.С., Романова Н.В., Шестакова М.В. Время нахождения в целевом диапазоне гликемии – инструмент оценки качества гликемического контроля при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):282–290. <https://doi.org/10.14341/DM12703>.
Suplotova L.A., Sudnitsyna A.S., Romanova N.V., Shestakova M.V. Time in range is a tool for assessing the quality of glycemic control in diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):282–290. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12703>.
- Овсянникова А.К., Шахтштейнер Е.В., Иваношук Д.Е., Воевода М.И., Рымар О.Д. Течение GCK-MODY диабета у лиц старше 18 лет: данные проспективного наблюдения. *Сахарный диабет*. 2021;24(2):133–140. <https://doi.org/10.14341/DM12319>.
Ovsyannikova A.K., Shakhshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Voevoda M.I., Ryamar O.D. GCK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: prospective observation. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):133–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12319>.
- Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А. Диагностика и лечение моногенных форм сахарного диабета: в фокусе MODY-диабет. *Архив внутренней медицины*. 2022;12(6):430–437. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-6-430-437>.
Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Z.A., Fomin V.V., Kudaibergerova I.O., Yusupov F.A. Diagnosis and Treatment of Monogenic Forms of Diabetes Mellitus: Focus on Mody-Diabetes. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(6):430–437. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-6-430-437>.
- Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):20–27. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>.
Kuraeva T.L., Zilberman L.I., Titovich E.V., Peterkova V.A. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В., Сухарева О.Ю. и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):42–114. <https://doi.org/10.14341/DM202015>.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Nikonova T.V., Sukhareva O.Yu. et al. Clinical guidelines. Type 1 diabetes mellitus in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):42–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM202015>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):1–105. <https://doi.org/10.14341/DM202025>.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R. et al. Clinical guidelines. Type 2 diabetes mellitus in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):1–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM202025>.
- Климонтов В.В., Семенова Ю.Ф., Корбут А.И. Факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2022;25(4):347–357. <https://doi.org/10.14341/DM12888>.
Klimontov V.V., Semenova Yu.F., Korbut A.I. Factors associated with high glucose variability in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):347–357. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12888>.
- Беляева И.А., Овсянникова А.К., Рымар О.Д. Роль сахарного диабета типа MODY в структуре гестационного сахарного диабета. *Доктор.Ру*. 2021;20(11):68–72. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-11-68-72>.
Belyaeva I.A., Ovsyannikova A.K., Ryamar O.D. Maturity-onset diabetes of the young and the structure of gestational diabetes mellitus. *Doctor.Ru*. 2021;20(11):68–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-11-68-72>.
- Петеркова В.А., Аметов А.С., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Лаптев Д.Н., Черникова Н.А. Резолюция научно-консультативного совета «Применение технологии непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием в достижении гликемического контроля». *Сахарный диабет*. 2021;24(2):185–192. <https://doi.org/10.14341/DM12753>.
Peterkova V.A., Ametov A.S., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Laptev D.N., Chernikova N.A. The Scientific advisory board resolution: implementation of intermittently scanned continuous glucose monitoring in clinical practice to improve glycemic control. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):185–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12753>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.К. Овсянникова, О.Д. Рымар**
 Концепция и дизайн исследования – **А.К. Овсянникова**
 Написание текста – **А.К. Овсянникова**
 Сбор и обработка материала – **А.К. Овсянникова, А.О. Антонова**
 Обзор литературы – **М.В. Дудина, А.О. Антонова, Р.Б. Галенок**
 Перевод на английский язык – **М.В. Дудина, Р.Б. Галенок**
 Анализ материала – **А.К. Овсянникова**
 Статистическая обработка – **А.К. Овсянникова**
 Редактирование – **А.К. Овсянникова**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **О.Д. Рымар**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alla K. Ovsyannikova, Oksana D. Rymar**
 Study concept and design – **Alla K. Ovsyannikova**
 Text development – **Alla K. Ovsyannikova**
 Collection and processing of material – **Alla K. Ovsyannikova, Anastasiya O. Antonova**
 Literature review – **Marina V. Dudina, Anastasiya O. Antonova, Regina B. Galenok**
 Translation into English – **Marina V. Dudina, Regina B. Galenok**
 Material analysis – **Alla K. Ovsyannikova**
 Statistical processing – **Alla K. Ovsyannikova**
 Editing – **Alla K. Ovsyannikova**
 Approval of the final version of the article – **Oksana D. Rymar**

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 – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1; aknikolaeva@bk.ru

Дудина Марина Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1; врач-эндокринолог, Городская клиническая поликлиника №1; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Серебренниковская, д. 42; marina_5.95@mail.ru

Галенок Регина Борисовна, младший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1; rgalenok@gmail.com

Антонова Анастасия Олеговна, студент, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2; nastyaantonova4691@gmail.com

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1; orymar23@gmail.com

Information about the authors:

Alla K. Ovsyannikova, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of RAS; 175/1, Boris Bogatov St., Novosibirsk, 630089, Russia; aknikolaeva@bk.ru

Marina V. Dudina, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of RAS; 175/1, Boris Bogatov St., Novosibirsk, 630089, Russia; Endocrinologist, City Clinical Polyclinic No. 1; 42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk, 630099, Russia; marina_5.95@mail.ru

Regina B. Galenok, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of RAS; 175/1, Boris Bogatov St., Novosibirsk, 630089, Russia; rgalenok@gmail.com

Anastasiya O. Antonova, Student, Novosibirsk National Research State University; 2, Pirogov St., Novosibirsk, 630090, Russia; nastyaantonova4691@gmail.com

Oksana D. Rymar, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher with the Assignment of the Duties of the Head of the Laboratory of Clinical Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of RAS; 175/1, Boris Bogatov St., Novosibirsk, 630089, Russia; orymar23@gmail.com

Контроль гликемии с использованием дистанционных технологий

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

О.О. Алиева, <https://orcid.org/0000-0002-1232-3806>, dr.alieva@inbox.ru

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

Резюме

Сахарный диабет (СД) – это хроническое метаболическое заболевание с быстрорастущей распространенностью. Контроль гликемии при СД остается ключом к повышению эффективности терапии, снижению риска гипогликемии, предотвращению микрососудистых осложнений и снижению долгосрочного риска макрососудистых осложнений. Тем не менее регулярный гликемический контроль представляет собой лишь часть этого процесса, поскольку не менее важным этапом является своевременная и верная интерпретация полученных данных, а также решение вопроса о дальнейшей терапевтической тактике. Благодаря технологическому прогрессу появляются различные инструменты, помогающие пациентам с СД достичь целевых значений гликемии и облегчающие постоянный контроль уровня глюкозы крови (ГК). В настоящее время существует возможность дистанционного мониторинга гликемии, передачи данных медицинским специалистам и лицам, осуществляющим уход: глюкометры с функцией беспроводной передачи данных об уровне ГК, устройства непрерывного мониторингования глюкозы (НМГ), устройства флеш-мониторирования глюкозы (ФМГ), а также неинвазивные системы контроля уровня ГК. В крупных научных исследованиях доказана эффективность и перспективность телемедицинских технологий в лечении СД. На сегодняшний день активно развивается цифровизация здравоохранения: от телемедицины и удаленного взаимодействия с пациентами до новых цифровых подходов к диагностике и обмену информацией. Так, в Российской Федерации (РФ) в рамках стратегии цифровой трансформации отрасли «Здравоохранение» до 2024 г. и на плановый период до 2030 г. реализуется проект «Персональные медицинские помощники», направленный на создание технологий для динамического дистанционного наблюдения пациентов с использованием платформ централизованных диагностических сервисов на базе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения.

Ключевые слова: сахарный диабет, самоконтроль гликемии, непрерывный мониторинг глюкозы, флеш-мониторинг глюкозы, удаленный мониторинг, телемедицина

Для цитирования: Суплотова Л.А., Алиева О.О. Контроль гликемии с использованием дистанционных технологий. *Медицинский совет.* 2023;17(9):81–88. <https://doi.org/10.21518/ms2023-157>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glycemia control using remote technologies

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

Oksana O. Alieva, <https://orcid.org/0000-0002-1232-3806>, dr.alieva@inbox.ru

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

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease with a rapidly increasing prevalence. Glycemic control in diabetes mellitus remains the key to improving the effectiveness of therapy, reducing the risk of hypoglycemia, preventing microvascular complications, and reducing the long-term risk of macrovascular complications. However, regular glycemic control is only a part of this process, since an equally important step is the timely and correct interpretation of the data obtained, as well as the decision on further therapeutic tactics. Technological advances are providing tools to help diabetic patients reach their glycemic targets and facilitate ongoing monitoring of blood glucose levels. Currently, there is the possibility of remote monitoring of glycemia, transmission of data to medical professionals and caregivers: blood glucose meters with wireless glucose reporting, continuous glucose monitors, flash glucose monitors, and non-invasive glucose monitoring systems. Large scientific studies have proven the effectiveness and prospects of telemedicine technologies in the treatment of diabetes. Today, the digitalization of healthcare is actively developing from telemedicine and remote interaction with patients to new digital approaches to diagnostics and information exchange. Thus, in the Russian Federation, within the framework of the digital transformation strategy of the Healthcare industry until 2024 and for the planned period until 2030, the Personal Medical Assistants project is being implemented, aimed at creating technologies for dynamic remote monitoring of patients using platforms of centralized diagnostic services based on a unified state information system in the field of healthcare.

Keywords: diabetes mellitus, blood glucose self-monitoring, continuous glucose monitoring, flash glucose monitoring, remote monitoring; telemedicine

For citation: Suplotova L.A., Alieva O.O. Glycemia control using remote technologies. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):81–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-157>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость СД во всем мире непрерывно растет¹. Крупные клинические исследования продемонстрировали, что гликемический контроль имеет основополагающее значение в лечении СД [1–4]. Однако значительная часть людей с СД не достигает целевых показателей гликемии, что приводит к увеличению доли острых и хронических осложнений и связанных с ними затрат на здравоохранение [5].

Оптимальное использование самоконтроля гликемии (СКГ) требует своевременного надлежащего анализа и интерпретации данных как пациентом, так и лечащим врачом [5]. Терапевтическая тактика с применением телемедицины позволяет хранить и анализировать отслеживаемые данные, включая уровни ГК, осуществлять удаленный мониторинг [6].

Согласно данным метаанализов, дистанционный мониторинг и использование телемедицинских технологий приводят к небольшому, но значительному улучшению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с СД 2-го типа (MD: -0,55, 95% ДИ: от -0,73 до -0,36) [7], положительно влияют на соблюдение режима СКГ у пациентов с СД 2-го типа на инсулинотерапии (ИТ) [8], значительно снижают уровень HbA1c и приводят к общему положительному эффекту в лечении СД 1-го типа [9]. Наибольший эффект был отмечен при консультации по телефону, за ней последовали вмешательства с использованием системы мониторинга уровня ГК через интернет и, наконец, автоматическая передача данных СКГ с использованием мобильного телефона или телемедицины [7]. Кроме того, использование телемедицинских технологий позволило улучшить гликемический контроль во время чрезвычайного положения, вызванного пандемией COVID-19 [10].

Тема дистанционных мониторингов на сегодняшний день действительно является одной из самых перспективных тем цифрового здравоохранения. В настоящее время в РФ реализуется проект «Персональные медицинские помощники» согласно «Стратегии цифровой трансформации отрасли «Здравоохранение» до 2024 г. и на плановый период до 2030 г.». Он предусматривает создание цифровой платформы для обмена и обработки информации о функциональных параметрах пациентов, полученной от медицинских приборов².

В данном литературном обзоре рассматриваются дистанционные методы контроля гликемии: от глюкометров с функцией беспроводной передачи данных об уровне гликемии до устройств НМГ, ФМГ и неинвазивных систем контроля уровня ГК. Ресурсом для информационного поиска являлся анализ библиографических баз данных Medline, Embase, Cochrane, журнальных, издательских и web-ресурсов за последние 10 лет. Поиск статей осуществлялся по ключевым словам (в англоязычных базах данных с соответствующим переводом): сахарный диабет,

самоконтроль гликемии, непрерывный мониторинг глюкозы, флеш-мониторинг глюкозы, удаленный мониторинг, телемедицина. В рассмотрение включались обзорные статьи, метаанализы, клинические исследования, международные консенсусы, клинические рекомендации. Для повышения специфичности и чувствительности поиска использовались логические операторы (AND OR). Найденные по запросу статьи просматривали на предмет их соответствия выбранным критериям и при положительном результате проводили анализ текста.

ГЛЮКОМЕТРЫ С ВОЗМОЖНОСТЬЮ ДИСТАНЦИОННОГО МОНИТОРИНГА

На смену традиционному СКГ приходят глюкометры с функцией беспроводной передачи данных об уровне гликемии.

iBGStar® представляет собой глюкометр, одобренный Food and Drug Administration (FDA) в 2011 г., способный подключаться к iPhone через док-разъем, приложение Diabetes Manager для хранения, визуализации и обмена с врачом результатами СКГ. В одноцентровом проспективном 6-месячном открытом исследовании 100 пациентов с СД 1-го типа были рандомизированы в соотношении 1:1 в контрольную группу с использованием СКГ с помощью Акку-Чек Нано и группу вмешательства с iBGStar®. Исходные демографические данные и значения HbA1c были одинаковыми в двух группах. Было отмечено значительное снижение значения HbA1c через 6 мес. в группе iBGStar® по сравнению с контрольной группой (-0,16 против -0,51, $p = 0,04$). Общая доза инсулина значительно увеличилась в группе iBGStar® через 3 мес., но не изменилась через 6 мес. Страх гипогликемии снизился в обеих группах через 6 мес. ($-1,4 \pm 10,0$ против $-3,9 \pm 12,5$, $p = 0,32$) [11]. Однако в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании i-NewTrend с участием субъектов в возрасте 14–24 лет на базисном режиме ИТ, HbA1c $\geq 8,0\%$ и нерегулярным СКГ (т. е. $< 30\%$ от рекомендуемой частоты) iBGStar® не превосходил традиционный СКГ. Независимо от метода контроля гликемии увеличение количества тестов СКГ с 1 до 2 в день ассоциировалось со снижением уровня HbA1c в обеих группах без фармакологических вмешательств [12, 13].

Еще один пример: the Glucoonline® system состоит из глюкометра, подключаемого к смартфону с программным обеспечением для передачи данных ГК в режиме реального времени и удаленного сервера с системой поддержки принятия решений (СППР), выполняющего всесторонний анализ данных и обеспечивающего оперативную обратную связь. В трех специализированных центрах лечения СД в Италии было проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование the Glucoonline® system. Взрослые с СД 1-го типа и инсулинозависимым СД 2-го типа, неадекватным контролем гликемии и отсутствием тяжелых осложнений и/или сопутствующих заболеваний, связанных с СД, были рандомизированы для проведения телемедицинского

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>.

² Паспорт стратегии цифровой трансформации отрасли «Здравоохранение» до 2024 г. и на плановый период до 2030 г. 2021. Режим доступа: <https://click.ru/gcmkP>.

контроля, где пациенты получали оперативную обратную связь об уровне ГК и рекомендации по терапии от исследовательского персонала по телефону/SMS, когда это было необходимо (группа А), или стандартного (группа В) СКГ в течение 6 мес. Использование the Glucoonline® system привело к снижению HbA1c на 0,38% по сравнению с исходным уровнем и более высокой доле пациентов, достигших целевого уровня HbA1c менее 7%, по сравнению со стандартной терапией. Следует отметить, что преимущества были обнаружены уже после 3-месячного периода наблюдения и сохранялись до конца исследования. Таким образом, эта система телемониторинга в сочетании с СППР привела к статистически и клинически значимому улучшению метаболического контроля [14].

Мобильное приложение mySugr (Accu-Chek), запущенное в 2012 г., было разработано для поддержки пациентов в области самоконтроля СД. Пользователи могут загрузить все свои данные, предоставляя врачам точный обзор терапии, статистику и подробные дневники самоконтроля. Важной опцией приложения mySugr является немедленный доступ к сертифицированным преподавателям школы СД, когда это необходимо. С помощью алгоритмов выявляются и контролируются пациенты из группы риска [15].

Программа Livongo для лечения СД доступна в настоящее время в Соединенных Штатах Америки. Глюкометр Livongo является частью системы, в которую входит также «умная» облачная система и команда «виртуальной медицины». Устройство работает одновременно как глюкометр и шагомер, интегрируется с «умными» часами Apple, Fitbit и Samsung, позволяет использовать получаемые данные совместно с врачом, а также интегрировать эту информацию непосредственно в электронную медицинскую карту³. Взаимодействие между пациентами и сертифицированным членом команды Livongo происходит, когда значение гликемии, передаваемое через глюкометр, превышает 22,2 ммоль/л или ниже 2,8 ммоль/л или любые другие выбранные пороговые значения. Также существуют алгоритмические персонализированные сообщения, которые отправляются через глюкометр в ответ на каждое измерение гликемии. Например, если уровень ГК ниже 2,8 ммоль/л, сообщение на глюкометре будет выглядеть так: «Ваши показания очень низкие, выпейте 4 унции сока или примите 4 таблетки глюкозы и снова проверьте уровень ГК через 15 мин». Если значение ГК выше 22,2 ммоль/л: «Выпейте стакан воды, примите назначенное лекарство и снова проверьте ГК через 30 мин» [16].

Влияние программы Livongo на HbA1c, диапазоны уровня ГК и результаты скринингового опроса на депрессию (опросник PHQ-2) оценивали в течение 12 мес. в проспективной когорте, набранной из the Health Diabetes Home for Healthy Living Университета Южной Флориды. Среднее снижение уровня HbA1c составило 0,66% ($p = 0,17$). Одновременно произошло снижение показателей уровня ГК < 3,9 ммоль/л на 17%. Участники

с СД 2-го типа, не использующие инсулин, имели значения уровня ГК в пределах целевого диапазона (3,9–10 ммоль/л) в 89% случаев. Участники с СД 2-го типа на ИТ находились в целевом диапазоне в 68% случаев, а с СД 1-го типа – в 58% случаев. Средние баллы по шкале PHQ-2 за исследуемый период снизились на 0,56 балла [17].

В настоящее время в РФ внедряются следующие системы для дистанционного контроля гликемии с помощью глюкометра: MEQNET SMBG Viewer совместно с глюкометром GLUCOCARD Σ-plus; приложение CONTOUR DIABETES, работающее с глюкометром Contour Plus One; приложение OneTouch Reveal к глюкометрам OneTouch Verio Reflect и OneTouch Select Plus Flex; приложение и глюкометр Сателлит Online.

MEQNET SMBG Viewer – программное обеспечение для управления данными глюкометра, предназначенное для использования медицинскими работниками с целью просмотра, печати и вывода отчетов в различных форматах⁴. CONTOUR DIABETES позволяет пользователю отправлять следующие данные своему врачу заранее или в день приема по электронной почте или другим удобным способом: (1) отчет об уровне ГК за последние 90 дней; (2) дневник СКГ с детальным еженедельным отчетом с подробными данными и средними значениями ГК, введенного инсулина, приемами пищи и уровнем физической активности; (3) любой файл необработанных данных⁵.

Приложение OneTouch Reveal, выпущенное в 2021 г., также собирает данные глюкометра и предоставляет аналитику, помогающую визуализировать гликемические тенденции и закономерности, что позволяет принимать более обоснованные решения о лечении и образе жизни. Пациенты и медработники могут поддерживать связь, обмениваясь текстовыми сообщениями или отчетами о ходе работы по электронной почте. Использование OneTouch Reveal было связано со значительным улучшением гликемического контроля через 12 и 24 нед., более значимо у участников с СД 2-го типа и у тех, кто получил наибольшее количество текстовых сообщений от врача [18].

В декабре 2022 г. регистрационное удостоверение получила система дистанционного мониторинга гликемии Сателлит Online, в состав которой входит глюкометр Сателлит Online, мобильное приложение с одноименным названием и облачная система vdiabete.com для хранения и обработки данных. Пациент может добавлять наблюдателей, а именно врача, близких людей. Система может предоставлять 14-дневный отчет с расчетом времени в целевом диапазоне (TIR – time in range), времени выше (TAR – time above range) и ниже целевого диапазона (TBR – time below range), отражением введенных пациентом сведений электронного дневника самоконтроля (уровень гликемии, количество употребленных хлебных единиц, введенного инсулина, данные о физической активности (доступна синхронизация с Google Fit).

⁴ MEQNET SMBG Viewer 2.0 Installation Guide. Available at: http://www.medista.cz/docs/GLUCOCARD/Installation_Guide_MEQNET_SMBG_Viewer_2.0.pdf.

⁵ Приложение Контур Диабетис (CONTOUR DIABETES). Режим доступа: <https://www.diabetes.ascensia.com.ru/products/contour-diabetes-app>.

³ Глюкометр, который обновляется дистанционно. Режим доступа: <https://evercare.ru/livongo-second-edition>.

НЕПРЕРЫВНЫЙ МОНИТОРИНГ ГЛЮКОЗЫ

Метод НМГ применяется с 1964 г., когда был изобретен первый прибор, способный непрерывно измерять уровень ГК, а также вводить инсулин и глюкагон – инсулиновая помпа Biostator® GCIIIS (Glucose Controlled Insulin Infusion System) [19]. В результате обширных исследований и разработок в 1999 г. и начале 2000 г. появились первые поступающие на рынок трансдермальные имплантируемые датчики глюкозы [20].

Доступные в настоящее время системы НМГ могут быть разделены на три категории: (1) постоянный НМГ в «слепо» режиме, или т. н. профессиональный НМГ, позволяет оценить уровень глюкозы за короткий промежуток времени (от несколько дней до 2 нед.) ретроспективно; (2) постоянный НМГ в реальном времени отражает текущий уровень глюкозы, тенденции (направления и скорости) изменения глюкозы, график глюкозы за предыдущее время (в т. ч. вариабельность); (3) периодически сканируемый/просматриваемый НМГ или ФМГ не отображает данные об уровне глюкозы автоматически, а только при приближении на короткое расстояние сканера (ридера) или смартфона с установленным специальным приложением к датчику (сенсору). ФМГ предоставляет информацию о текущем уровне глюкозы, тенденции (направления и скорости) изменения глюкозы, график глюкозы за предыдущее время (в т. ч. вариабельность), не требует калибровки [21]. В рамках дистанционного мониторинга глюкозы наибольший интерес представляют НМГ в реальном времени и ФМГ.

К доступным в РФ приборам для проведения НМГ в режиме «реального времени» относятся: инсулиновая помпа Paradigm Real-Time MMT-722/522 (Medtronic, США), инсулиновая помпа Paradigm Veo MMT-754/554 (Medtronic, США), Guardian Real-Time (Medtronic, США) [22], MiniMed 640G, MiniMed 720G, MiniMed 740G, MiniMed 780G (Medtronic, США). Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 22.01.2021 №22н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при СД 1-го типа (диагностика и лечение)», дети также обеспечиваются датчиками ФМГ FreeStyle Libre⁶.

В последнее десятилетие производители НМГ приложили много усилий, чтобы преодолеть проблемы недостаточной точности устройств первого поколения [23]. Показатель MARD (mean absolute relative difference) стал предпочтительной метрикой для оценки точности датчика. Хотя его легко вычислить, и он выражается одним числом, на MARD влияет дизайн исследования, поэтому сравнение MARD датчиков из разных исследований может вводить в заблуждение [24]. Чем ниже MARD, тем выше точность устройства (MARD при СКГ от 5 до 10%) [23].

Первым продуктом нового поколения стала система Medtronic Enlite CGM. Это устройство, помимо достижения MARD 13,6%, по сравнению с MARD датчиков первого поколения, достигавшего 16,7%, увеличило время

ношения с 3 до 6 дней. Кроме того, оно стало более удобным за счет уменьшения размера и веса, было спроектировано так, чтобы быть водонепроницаемым, а также позволяло запоминать уровень ГК до 10 ч, если по каким-либо причинам соединение с трансмиттером было прервано [23]. Сенсор Enlite используется для НМГ в сочетании с трансмиттером (небольшим устройством для передачи данных с сенсора на помпу) с инсулиновыми помпами Medtronic MMT-722/522, MMT-754/554, MiniMed 640G, а также с приборами НМГ Guardian Connect и iPro2. Калибровка сенсора требуется каждые 12 ч. К преимуществам относятся оповещения о гипо-/гипергликемии.

Помпа MiniMed 640G с функцией SmartGuard сочетает в себе оповещения с автоматической приостановкой подачи базального инсулина для прогнозирования низкого уровня глюкозы с целью предотвращения эпизода гипогликемии [25]. Многоцентровое исследование с участием детей с СД показало, что технология SmartGuard значительно снижает риск гипогликемии без повышения уровня HbA1c [26].

В 24-недельном многоцентровом проспективном открытом контролируемом клиническом исследовании, в которое были включены 180 детей и подростков с СД 1-го типа на помповой ИТ Medtronic Paradigm (Medtronic MiniMed, США) не менее 6 мес., оценивалось использование удаленной поддержки и ее влияние на гликемический контроль, качество жизни и частоту острых осложнений. Снижение уровня HbA1c к концу исследования относительно исходного было статистически значимо больше в группе дистанционного консультирования (ДК): 1,17% по сравнению с 0,59% в группе традиционного контроля (ТК) ($p < 0,05$). Доля пациентов, которые достигли целевого уровня HbA1c ($< 7,5\%$), была статистически значимо выше в группе ДК (32%) по сравнению с группой ТК (12,5%, $p < 0,05$). За время исследования частота эпизодов диабетического кетоацидоза и тяжелой гипогликемии в группе ДК статистически значимо была ниже [27].

В 2015 г. Dexcom представила G5 Mobile, достигший MARD 9%, время ношения 7 дней, позволяющий, в отличие от Dexcom G4 Platinum, напрямую передавать данные на мобильный телефон пользователя без необходимости использования специального приемника [28], кроме того, имеющий оповещения о гипо-/гипергликемии. Системы для НМГ G5 Mobile официально одобрены FDA для использования с целью коррекции доз инсулина без проверки результатов по глюкометру [19], однако каждые 12 ч необходима калибровка.

В 2016 г. Abbott выпустила датчик FreeStyle Libre, который в многоцентровом проспективном клиническом исследовании продемонстрировал MARD 11,4% [29]. Кроме того, срок службы устройства увеличился до 14 дней. В отличие от устройств Dexcom или Medtronic CGM, FreeStyle Libre не подает никаких сигналов тревоги, если уровень ГК выходит за пределы безопасного гликемического диапазона, и для получения информации о ГК пациенту требуется поднести ридер к датчику хотя бы один раз в каждые 8 ч, чтобы не потерять данные. По этой

⁶ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.01.2021 №22н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при сахарном диабете 1-го типа (диагностика и лечение)». Зарегистрирован 18.02.2021 №62543. Режим доступа: <https://cdnstatic.rg.ru/uploads/attachments/204/59/80/62543.pdf>.

причине FreeStyle Libre был отнесен к устройствам ФМГ, которые непрерывно измеряют уровень ГК, но отображают измеренные значения только после использования ридера. FreeStyle Libre был первым устройством для мониторинга глюкозы, которое не требовало калибровки [23]. Датчик интегрируется с LibreLinkUp (приложение для смартфона) и LibreView (облачная система данных), что позволяет лицам, осуществляющим уход, и медицинским работникам удаленно контролировать близких и пациентов по мере необходимости.

Следуя этой технологической тенденции, Dexcom запустила в 2017 г. G6, систему НМГ, которую можно использовать без калибровки в течение 10 дней подряд, обеспечивая ту же точность, что и G5 Mobile⁷. В том же году Medtronic представила Guardian Sensor 3, точность которого была определена количественно как 10,6% и 9,1% MARD при установке на область живота и плеча соответственно [30]. Этот датчик на 80% меньше, чем Enlite, и обеспечивает срок службы датчика до 7 дней, а также более короткое время запуска [23]. Guardian Sensor 3 может использоваться с инсулиновыми помпами, поддерживающими Bluetooth-соединение с мобильным приложением MiniMed: MiniMed 720G, MiniMed 740G, MiniMed 780G. Система MiniMed 720G заранее предупреждает о приближении гипо-/гипергликемии; система MiniMed 740G с технологией SmartGuard прогнозирует гипогликемию и заблаговременно останавливает введение инсулина; MiniMed 780G с функцией SmartGuard с технологией гибридного замкнутого контура обеспечивает возможность функционирования технологии автоматического регулирования вводимой дозы базального инсулина на основании данных системы НМГ, подбирая необходимую пациенту дозу с частотой раз в 5 мин, а также автоматического введения коррекционной болюсной дозы (при необходимости) для предотвращения гипергликемии. Удаленный доступ к данным может быть настроен с помощью мобильного приложения CareLink Connect.

В 2018 г. Abbott выпустила FreeStyle Libre 2, которая успешно получила знак Conformité Européenne (CE) и улучшила Libre, добавив интеллектуальные сигналы тревоги⁸, MARD у взрослых составил 9,2% [31]. Рандомизированное клиническое исследование FreeStyle Libre 2 по сравнению с СКГ показало, что FreeStyle Libre 2 приводит к значительному снижению уровня HbA1c через 24 нед. у людей с СД 1-го типа [32]. В 2022 г. вышла система FreeStyle Libre 3 размером всего в две сложенные друг на друга пенни, которая автоматически отправляет поминутные показания уровня глюкозы в режиме реального времени на совместимый смартфон без сканирования, имеет диапазон Bluetooth до 10 м, дополнительные сигналы тревоги⁹, MARD составляет 7,6% для взрослых [33].

В рандомизированном перекрестном исследовании QUEST дети в возрасте от 6 до 14 лет, использующие помповую ИТ в течение не менее 6 мес., были разделены на 2 группы: помповая ИТ с ФМГ FreeStyle Libre (группа А) или помповая ИТ с SmartGuard (группа В), наблюдались в течение 10 нед. Разница в процентах времени достижения целевого уровня гликемии (3,9–8,0 ммоль/л) менее 3 ммоль/л, более 8 и 10 ммоль/л анализировалась с использованием линейных смешанных моделей в течение последней недели каждой группы и контролировалась методом слепого НМГ (iPro2). В этом исследовании не было обнаружено существенной разницы в гликемическом контроле групп А и В. Решение всех семей продолжать НМГ после исследования свидетельствует о положительном влиянии с предпочтением SmartGuard [34].

Дополнительные устройства (трансммиттеры) позволяют преобразовать FreeStyle Libre в систему НМГ. Трансммиттеры (Blucon (Ambrosia Systems, США), MiaoMiao (Китай) и др.) считывают данные с сенсора и отправляют их на устройство с поддержкой Bluetooth, благодаря чему пользователь автоматически получает данные глюкозы и оповещения. Использование этих устройств, по данным опроса, значительно снижает уровень HbA1c, число эпизодов гипогликемии и улучшает качество жизни (на основании самооценок ограничений в повседневной деятельности, социальных контактах, занятиях спортом). Тем не менее пациенты должны быть осторожны, т. к. эта система не одобрена FDA [35]. Измерения, записанные системой FreeStyle Libre с трансммиттером, оказались сравнимы с данными ФМГ только при выполнении ежедневных калибровок [36].

В феврале 2022 г. FDA одобрила систему НМГ Eversense E3, состоящую из имплантируемого флуоресцентного датчика, который можно носить под кожей непрерывно до 180 дней, трансммиттера, который можно снять с плеча в любое время, за исключением периода калибровки, но это приостановит сбор данных, и мобильного приложения для отображения значений ГК, ее тенденций. Датчик размером примерно 3,5 мм x 18,3 мм устанавливается медработником путем небольшого (около 5 мм) разреза на коже задней поверхности плеча с помощью специального инструмента для введения, поверх разреза накладывают Steri-strips и Tegaderm, а затем трансммиттер. Датчик имеет силиконовое кольцо, содержащее небольшое количество ацетата дексаметазона, который сводит к минимуму воспалительные реакции (применяется и на других медицинских устройствах, например, кардиостимуляторах). Трансммиттер также обеспечивает оповещение о гипо-/гипергликемии на основе настроек, запрограммированных пользователем, путем вибраций. Систему необходимо калибровать 1–2 раза в день, проверяя образец крови из пальца с помощью глюкометра¹⁰. Клинические испытания доказали, что система Eversense является точной, MARD составил 8,5% [37], и безопасной [37–42].

Реальное клиническое использование системы Eversense в течение 180 дней было связано со

⁷ Dexcom Inc. FDA authorizes marketing of the new Dexcom G6 CGM eliminating the need for fingerstick blood testing for people with diabetes. Available at: <https://www.dexcom.com/news/fda-authorizes-dexcom-g6>.

⁸ Abbott. Abbott's FreeStyle Libre 2, with optional real-time alarms, secures CE mark for use in Europe. Available at: <https://abbott.mediaroom.com/2018-10-01-Abbott-s-FreeStyle-R-Libre-2-with-Optional-Real-Time-Alarms-Secures-CE-Mark-for-Use-in-Europe>.

⁹ FreeStyle Libre 3: Welcome to the U.S. Available at: <https://www.abbott.com/corppr/newsroom/strategy-and-strength/freestyle-libre3-welcome-to-the-us.html>.

¹⁰ Senseonics, Inc. Eversense E3 User Guide. Available at: https://www.eversensedabetes.com/wp-content/uploads/LBL-4002-01-001-Rev-E_Eversense-E3-User-Guide_mgdL_R2_web-1.pdf.

значительным улучшением показателей HbA1c у взрослых с СД 1-го типа [42]. Рандомизированное клиническое исследование среди взрослых с СД 1-го типа, склонных к гипогликемии, во Франции показало, что система Eversense может значительно снизить TBR (<3 ммоль/л) у пациентов с СД 1, склонных к гипогликемии [43].

Седьмое поколение (G7) Dexcom было разработано для улучшения производительности и удобства использования, в настоящее время доступен в Великобритании, Ирландии, Германии, Австрии и Гонконге. Размер G7 на 60% меньше, чем у G6, и каждый датчик включает в себя собственный одноразовый трансмиттер. G7 имеет автоматическую установку, 27-минутный период прогрева (по сравнению с 2 ч для G6) и 12-часовой льготный период после окончания срока работы сенсора (возможна смена датчика без потери показаний), Bluetooth с низким энергопотреблением для передачи данных в радиусе 6,58 м. Для датчиков, размещенных на руке и животе, общие значения MARD составляют 8,2% и 9,1% соответственно. G7 также предлагает функцию удаленного мониторинга в режиме реального времени («совместное использование»), которая может оказаться полезной для лиц, осуществляющих уход, и поставщиков медицинских услуг [44].

Компания Medtronic в 2022 г. на 82-й научной сессии Американской диабетической ассоциации (ADA – the American Diabetes Association) представила последние данные о системе MiniMed 780G с новейшим датчиком Guardian 4 Sensor. Было продемонстрировано улучшение показателей гликемии, которые соответствуют согласованным рекомендациям о 70% TIR при меньшем вмешательстве самого пользователя¹¹.

Поскольку количество больных СД увеличивается день ото дня, исследователи работают над созданием неинвазивного устройства для контроля гликемии, которое было бы безболезненным, экономичным и точным [45]. Например, SugarBEAT (однодневный неинвазивный датчик)¹², LIFELEAF (неинвазивный оптический датчик в виде смарт-часов)¹³, имеющие функцию дистанционного мониторинга.

Проект Nightscout – это яркий пример разработанных пациентами технологий «сделай сам» (“do it yourself” – DIY)

с открытым исходным кодом для поддержки лечения СД 1-го типа. Это началось в 2013 г., когда отец четырехлетнего ребенка с недавно диагностированным СД 1-го типа осознал необходимость контролировать уровень ГК своего ребенка в режиме реального времени, когда тот был в школе. Впоследствии Nightscout, помимо дистанционного мониторинга, приобрел усовершенствованную визуализацию данных, взаимодействие с пользователем, подключение СППР [46]. Nightscout также используется пациентами для системы замкнутого цикла (т. н. «искусственной» поджелудочной железы). Nightscout – образец ориентированного на пациента подхода к производству медицинских услуг, содержащий важные уроки для новой эры медицины, основанной на вовлечении пациентов, мобильных и телемедицинских технологиях, облачных системах данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование функции дистанционного мониторинга гликемии, доступность данных о пациентах с СД в режиме реального времени и возможность обратной связи может повысить эффективность и результативность принятия клинических решений [18]. Усовершенствованная диабетическая технология поможет людям с СД безопасно и эффективно достичь целевых показателей гликемии, улучшить качество жизни [47].

Кроме того, данные дистанционного мониторинга гликемии могут быть объединены с другими источниками клинических сведений, включая регистры, электронные медицинские карты, что обеспечит их важную клиническую контекстуализацию. Это позволит создать цифровую экосистему данных о СД, которую можно будет использовать для извлечения новой информации о механизмах прогрессирования СД и разработки передовой аналитики для персонализированного лечения СД и предотвращения связанных с ним осложнений [23]. Положительные перспективы предоставляет реализуемый в РФ проект «Персональные медицинские помощники» «Стратегии цифровой трансформации отрасли «Здравоохранение» до 2024 г. и на плановый период до 2030 г.». Развитие технологии дистанционного мониторинга должно привести к увеличению продолжительности жизни и повышению доступности медицинской помощи населению. 

Поступила / Received 25.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023

Принята в печать / Accepted 15.03.2023

¹¹ Medtronic announces latest data on MiniMed™ 780G system with the newest Guardian™ 4 sensor at American Diabetes Association 82nd Scientific Sessions. Available at: <https://news.medtronic.com/Medtronic-Announces-Latest-Data-on-MiniMed-TM-780G-system-with-the-newest-Guardian-TM-4-sensor-at-American-Diabetes-Association-82nd-Scientific-Sessions>.

¹² SugarBEAT 2017. Available at: <https://sugarbeat.com/home>.

¹³ LifePlus Inc. Available at: <https://www.lifeplus.ai/lifeleaf>.

Список литературы / References

1. Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
2. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care.* 2016;39(5):686–693. <https://doi.org/10.2337/dc15-1990>.
3. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28(2):103–117. [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(95\)01064-K](https://doi.org/10.1016/0168-8227(95)01064-K).
4. Laiteerapong N., Ham S.A., Gao Y., Moffet H.H., Liu J.Y., Huang E.S., Karter A.J. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019;42(3):416–426. <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>.
5. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care.* 2020;43(1):S77–S88. <https://doi.org/10.2337/dc20-S007>.
6. Klonoff D.C. Telemedicine for Diabetes: Current and Future Trends. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;10(1):3–5. <https://doi.org/10.1177/1932296815622349>.

7. Lee P.A., Greenfield G., Pappas Y. The impact of telehealth remote patient monitoring on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of systematic reviews of randomized controlled trials. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):495. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3274-8>.
8. Dixon R.F., Zisser H., Layne J.E., Barleen N.A., Miller D.P., Moloney D.P. et al. A Virtual Type 2 Diabetes Clinic Using Continuous Glucose Monitoring and Endocrinology Visits. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(5):908–911. <https://doi.org/10.1177/1932296819888662>.
9. Eberle C., Stichling S. Telemetric Interventions Offer New Opportunities for Managing Type 1 Diabetes Mellitus: Systematic Meta-review. *JMIR Diabetes.* 2021;6(1):e20270. <https://doi.org/10.2196/20270>.
10. Onishi Y., Yoshida Y., Takao T., Tahara T., Kikuchi T., Kobori T. et al. Diabetes management by either telemedicine or clinic visit improved glycemic control during the coronavirus disease 2019 pandemic state of emergency in Japan. *J Diabetes Investig.* 2022;13(2):386–390. <https://doi.org/10.1111/jdi.13546>.
11. Garg S.K., Shah V.N., Akturk H.K., Beatson C., Snell-Bergeon J.K. Role of Mobile Technology to Improve Diabetes Care in Adults with Type 1 Diabetes: The Remote-T1D Study iBGStar® in Type 1 Diabetes Management. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):811–819. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0272-5>.
12. Nicolucci A., Rossi M.C., Cherubini V., Iafusco V., Pellegrini F., Di Bartolo P. Comparative Efficacy of iBGStar™ Glucose Meter vs. A Traditional Glucose Meter in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Metab.* 2014;5:382. <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000382>.
13. Di Bartolo P., Nicolucci A., Cherubini V., Iafusco D., Scardapane M., Rossi M.C. Young patients with type 1 diabetes poorly controlled and poorly compliant with self-monitoring of blood glucose: can technology help? Results of the i-NewTrend randomized clinical trial. *Acta Diabetol.* 2017;54(4):393–402. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-0963-4>.
14. Di Molfetta S., Patruño P., Cormio S., Cignarelli A., Paleari R., Mosca A. et al. A telemedicine-based approach with real-time transmission of blood glucose data improves metabolic control in insulin-treated diabetes: the DIAMONDS randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(9):1663–1671. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01802-w>.
15. Debono F., Mayer H., Kober J. Real-World Assessments of mySugr Mobile Health App. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(2): S235–S240. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0019>.
16. Bolyky J.B., Bravata D., Yang J., Williamson M., Schneider J. Remote Lifestyle Coaching Plus a Connected Glucose Meter with Certified Diabetes Educator Support Improves Glucose and Weight Loss for People with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3961730. <https://doi.org/10.1155/2018/3961730>.
17. Bolyky J.B., Melton S.T., Xu T., Painter S.L., Knox B. The Effect of a Cellular-Enabled Glucose Meter on Glucose Control for Patients With Diabetes: Prospective Pre-Post Study. *JMIR Diabetes.* 2020;5(3):e21993. <https://doi.org/10.2196/14799>.
18. Grady M., Katz L.B., Cameron H., Levy B.L. Diabetes App-Related Text Messages From Health Care Professionals in Conjunction With a New Wireless Glucose Meter With a Color Range Indicator Improves Glycemic Control in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes: Randomized Controlled Trial. *JMIR Diabetes.* 2017;2(2):e19. <https://doi.org/10.2196/diabetes.7454>.
19. Климонтов В.В., Мясина Н.Е. *Вариабельность гликемии при сахарном диабете*. Новосибирск; 2016. 252 с. Klimontov V.V., Myasina N.E. *Glycaemic variability in diabetes*. Novosibirsk; 2016. 252 p. (In Russ.)
20. Didyuk O., Econom N., Guardia A., Livingston K., Klueh U. Continuous Glucose Monitoring Devices: Past, Present, and Future Focus on the History and Evolution of Technological Innovation. *J Diabetes Sci Technol.* 2021;15(3):676–683. <https://doi.org/10.1177/1932296819899394>.
21. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокришева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;15(1):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Diabetes Mellitus*. 2021;15(1):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
22. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И., Ибрагимова Л.И., Пекарева Е.В., Лаптев Д.Н. *Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом*. М.; 2016. Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Filippov Yu.I., Ibragimova L.I., Pekareva E.V., Laptev D.N. *Federal clinical guidelines on insulin pump therapy and continuous glucose monitoring for diabetes mellitus patients*. Moscow; 2016. (In Russ.)
23. Cappon G., Vettoretti M., Sparacino G., Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J.* 2019;43(4):383–397. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0121>.
24. Kirchsteiger H., Heinemann L., Freckmann G., Lodwig V., Schmelzeisen-Redeker G., Schoemaker M., del Re L. Performance Comparison of CGM Systems: MARD Values Are Not Always a Reliable Indicator of CGM System Accuracy. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(5):1030–1040. <https://doi.org/10.1177/19322968155860>.
25. Schierloh U., Aguayo G.A., Fichelle M., De Melo Dias C., Celebic A., Vaillant M. et al. Effect of predicted low suspend pump treatment on improving glycemic control and quality of sleep in children with type 1 diabetes and their caregivers: the QUEST randomized crossover study. *Trials.* 2018;19(1):665. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3034-4>.
26. Biester T., Kordonouri O., Holder M., Remus K., Kieninger-Baum D., Wadien T., Danne T. "Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(3):173–182. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0349>.
27. Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Самойлова Ю.Г., Храмова Е.Б., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г. и др. Дистанционное наблюдение и лечение детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2020;4(4):50–60. <https://doi.org/10.14341/probl12201>. Laptev D.N., Emelyanov A.O., Samoilova Yu.G., Khranova E.B., Petraiikina E.E., Rybkina I.G. et al. Remote monitoring and treatment of children and adolescents with type 1 diabetes. *Problemy Endokrinologii*. 2020;66(4):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12201>.
28. Bailey T.S., Chang A., Christiansen M. Clinical accuracy of a continuous glucose monitoring system with an advanced algorithm. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(2):209–214. <https://doi.org/10.1177/1932296814559746>.
29. Eberle C., Stichling S. Telemetric Interventions Offer New Opportunities for Managing Type 1 Diabetes Mellitus: Systematic Meta-review. *JMIR Diabetes.* 2021;6(1):e20270. <https://doi.org/10.2196/20270>.
30. Christiansen M.P., Garg S.K., Braz R., Bode B.W., Bailey T.S., Slover R.H. et al. Accuracy of a Fourth-Generation Subcutaneous Continuous Glucose Sensor. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(8):446–456. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0087>.
31. Alva S., Bailey T., Braz R., Budiman E.S., Castorino K., Christiansen M.P. et al. Accuracy of a 14-Day Factory-Calibrated Continuous Glucose Monitoring System With Advanced Algorithm in Pediatric and Adult Population With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(1):70–77. <https://doi.org/10.1177/1932296820958754>.
32. Leelarathna L., Evans M.L., Neupane S., Rayman G., Lumley S., Cranston I. et al. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2022;387(16):1477–1487. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2205650>.
33. Alva S., Braz R., Castorino K., Liljenquist D., Liu H., Kipnes M. *Performance of the FreeStyle Libre 3 System*. Scientific Sessions; New Orleans, LA., 2022.
34. Schierloh U., Aguayo G.A., Schritza A., Fichelle M., De Melo Dias C., Vaillant M.T. et al. Intermittent Scanning Glucose Monitoring or Predicted Low Suspend Pump Treatment: Does It Impact Time in Glucose Target and Treatment Preference? The QUEST Randomized Crossover Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:870916. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.870916>.
35. Christiansen M.P., Klaff L.J., Bailey T.S., Braz R., Carlson G., Tweden K.S. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy and Safety of an Implanted Continuous Glucose Sensor: The PRECISION Study. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(5):231–237. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0020>.
36. Villa-Tamayo M.F., Builes-Montano C.E., Ramirez-Rincón A., Carvajal J., Rivadeneira P.S. Accuracy of an Off-Label Transmitter and Data Manager Paired With an Intermittent Scanned Continuous Glucose Monitor in Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;19322968221133405. <https://doi.org/10.1177/19322968221133405>.
37. Garg S.K., Liljenquist D., Bode B., Christiansen M.P., Bailey T.S., Braz R.L. et al. Evaluation of Accuracy and Safety of the Next-Generation Up to 180-Day Long-Term Implantable Eversense Continuous Glucose Monitoring System: The PROMISE Study. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24(2):84–92. <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0182>.
38. Kropff J., Choudhary P., Neupane S., Barnard K., Bain S.C., Kapitza C. et al. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. *Diabetes Care.* 2017;40(1):63–68. <https://doi.org/10.2337/dc16-1525>.
39. Christiansen M.P., Klaff L.J., Braz R., Chang A.R., Levy C.J., Lam D. et al. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Implanted Continuous Glucose Sensor: PRECISE II. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(3):197–206. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0142>.
40. Christiansen M.P., Klaff L.J., Bailey T.S., Braz R., Carlson G., Tweden K.S. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy and Safety of an Implanted Continuous Glucose Sensor: The PRECISION Study. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(5):231–237. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0020>.
41. Deiss D., Irace C., Carlson G., Tweden K.S., Kaufman F.R. Real-World Safety of an Implantable Continuous Glucose Sensor Over Multiple Cycles of Use:

- A Post-Market Registry Study. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(1):48–52. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0159>.
42. Irace C., Cutruzzolà A., Nuzzi A., Assaloni R., Brunato B., Pitocco D. et al. Clinical use of a 180-day implantable glucose sensor improves glycated haemoglobin and time in range in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(7):1056–1061. <https://doi.org/10.1111/dom.13993>.
 43. Renard E., Riveline J.P., Hanaire H., Guerzi B. Reduction of clinically important low glucose excursions with a long-term implantable continuous glucose monitoring system in adults with type 1 diabetes prone to hypoglycaemia: the France Adoption Randomized Clinical Trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(5):859–867. <https://doi.org/10.1111/dom.14644>.
 44. Garg S.K., Kipnes M., Castorino K., Bailey T.S., Akturk H.K., Welsh J.B. et al. Accuracy and Safety of Dexcom G7 Continuous Glucose Monitoring in Adults with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24(6):373–380. <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0011>.
 45. Hina A., Saadeh W. Noninvasive Blood Glucose Monitoring Systems Using Near-Infrared Technology-A Review. *Sensors (Basel).* 2022;22(13):4855. <https://doi.org/10.3390/s22134855>.
 46. Ng M., Borst E., Garrity A., Hirschfeld E., Lee J. Evolution of Do-It-Yourself Remote Monitoring Technology for Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(5):854–859. <https://doi.org/10.1177/1932296819895537>.
 47. Grunberger G., Sherr J., Allende M., Blevins T., Bode B., Handelsman Y. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2021;27(6):505–537. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.008>.

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская д. 54; suplotova@mail.ru

Алиева Оксана Олимжоновна, ординатор-эндокринолог кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская д. 54; dr.alieva@inbox.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Course of the Endocrinology, Department of Therapy with Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotova@mail.ru

Oksana O. Alieva, Endocrinology Resident, Department of Therapy with Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.alieva@inbox.ru

Инновационные технологии в управлении сахарным диабетом: предупреждение гипогликемии

О.В. Светлова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5146-2032>, merylan@yandex.ru

И.В. Гурьева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2284-2893>, igurieva@mail.ru

¹ Федеральное бюро медико-социальной экспертизы; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3

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

Резюме

Одной из стратегий предупреждения гипогликемии, наряду со структурированным обучением пациентов и применением современных сахароснижающих средств, является самоконтроль гликемии с достижением индивидуальных терапевтических целей. Часто повторяющиеся гипогликемические эпизоды ассоциированы с нарушением распознавания гипогликемии и повышают риск возникновения тяжелой гипогликемии до 6 раз. Профилактика развития тяжелой гипогликемии может иметь ключевое значение для предупреждения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и риска внезапной смерти у пациентов с сахарным диабетом. Повторяющиеся гипогликемические эпизоды могут приводить к нарушению распознавания гипогликемий, вследствие чего для развития клинических симптомов гипогликемии необходим более низкий уровень глюкозы крови. Применение индивидуальных глюкометров актуально в настоящее время, несмотря на активное внедрение в клиническую практику непрерывного мониторинга гликемии и флеш-мониторинга. Согласно российским «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», пациентам рекомендуется проведение самоконтроля при помощи индивидуальных глюкометров не менее 4 раз в сутки при использовании непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени и не менее 2 раз в сутки при использовании флеш-мониторинга гликемии для оценки точности и/или калибровки данных мониторинга и с целью решения вопроса о коррекции проводимой терапии. Стремление к строгому и адекватному самоконтролю диктует необходимость использования новейших средств контроля гликемии – интеллектуальных глюкометров, обладающих высокой точностью, простотой использования и надежностью измерений глюкозы в крови. Внедрение интеллектуальных технологий – «умных» глюкометров с использованием мобильного приложения, с функциями «без кодирования», «второго шанса», передачи данных лечащему врачу – дает возможность осуществления дистанционного контроля, обеспечивая более эффективное управление сахарным диабетом.

Ключевые слова: терапевтические цели, гипогликемия, нераспознавание гипогликемии, глюкометр, самоконтроль

Для цитирования: Светлова О.В., Гурьева И.В. Инновационные технологии в управлении сахарным диабетом: предупреждение гипогликемии. *Медицинский совет*. 2023;17(9):89–95. <https://doi.org/10.21518/ms2023-167>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Innovative technologies in the management of diabetes mellitus: prevention of hypoglycemia

Olga V. Svetlova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5146-2032>, merylan@yandex.ru

Irina V. Gurieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2284-2893>, igurieva@mail.ru

¹ Federal Bureau of Medical and Social Expertise; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia

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

Abstract

One of the strategies for preventing hypoglycemia, along with structured patient education and the use of modern hypoglycemic agents, is self-control of glycemia with the achievement of individual therapeutic goals. Frequently recurring hypoglycemic episodes are associated with impaired recognition of hypoglycemia and increase the risk of severe hypoglycemia up to six times. Prevention of the development of severe hypoglycemia may be of key importance for the prevention of adverse cardiovascular events and the risk of sudden death in patients with diabetes mellitus. Repeated hypoglycemic episodes can lead to impaired recognition of hypoglycemia, as a result of which a lower blood glucose level is necessary for the development of clinical symptoms of hypoglycemia. The use of individual glucose meters is currently relevant, despite the active introduction into clinical practice of continuous monitoring of glycemia and flash monitoring. According to the Russian "Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus", patients are recommended to conduct self-monitoring using individual glucose meters at least 4 times a day when using continuous monitoring of glycemia in real time and at least 2 times a day when using flash monitoring of glycemia to assess accuracy and / or calibration monitoring data and in order to resolve the issue of correction of ongoing therapy. The desire for strict and adequate self-control dictates the need to use the latest means of glycemia control – intelligent glucose meters with high accuracy, ease of use and reliability of blood glucose measurements. The introduction

of intelligent technologies – “smart” glucose meters using a mobile application, with the functions of “no coding”, “second chance”, data transmission to the attending physician – makes it possible to carry out remote monitoring, providing more effective management of diabetes mellitus.

Keywords: therapeutic goals, hypoglycemia, non-recognition of hypoglycemia, glucose meter, self-monitoring

For citation: Svetlova O.V., Gurieva I.V. Innovative technologies in the management of diabetes mellitus: prevention of hypoglycemia. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-167>.

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

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие численность больных сахарным диабетом (СД) в мире увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2021 г. превысила 537 млн человек. На основании прогнозов Международной диабетической федерации к 2030 г. СД будет страдать 643 млн человек, а к 2045 г. – 784 млн человек. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным федерального регистра СД в РФ на 01.01.2022 г., состояло на диспансерном учете 4 871 863 человека (3,34% населения), из них 92,3% (4 498 826) – СД 2-го типа, 5,6% (271 468) – СД 1-го типа и 2,1% (101 569) – другие типы СД [1].

Гипогликемии являются частыми состояниями при СД, и риск их развития существует постоянно при проведении любой сахароснижающей терапии в течение всей жизни пациента [2, 3]. Гипогликемия является серьезным препятствием к достижению адекватного и эффективно-го гликемического контроля. Одной из стратегий предупреждения гипогликемии, наряду со структурированным обучением пациентов и применением современных сахароснижающих средств является самоконтроль гликемии с достижением индивидуальных терапевтических целей. Часто повторяющиеся гипогликемические эпизоды ассоциированы с нарушением распознавания гипогликемии и повышают риск возникновения тяжелой гипогликемии до 6 раз [4].

В среднем больные СД 1-го типа переносят 2 симптомные гипогликемии в неделю, тысячи эпизодов в течение жизни; ежегодно по крайней мере в 1 случае происходит потеря сознания и требуется посторонняя помощь. Подсчитано, что 2–4% случаев смертельных исходов при СД имеют связь с гипогликемией [2, 5].

В исследовании DCCT стремление к строгим терапевтическим целям гликемического контроля повышало риск развития гипогликемических состояний, в том числе тяжелых, в 3 раза [2, 6]. В исследовании InHypo-DM (Канада) изучалась частота гипогликемии среди пациентов (452 человека с СД 2-го типа), получающих инсулин или препараты, стимулирующие секрецию инсулина. Опрос пациентов на предмет развития гипогликемических эпизодов показал, что нетяжелые гипогликемии наблюдались у 54% пациентов (12,1 случай на человека в год), тяжелые гипогликемии – у 38% (2,5 случая на человека в год) [4, 7].

В исследовании Dialog было подтверждено, что провоцирующими факторами возникновения гипогликемии являлось наличие частых гипогликемических эпизодов

в анамнезе, более 2 инъекций инсулина в день, индекс массы тела менее 30 кг/м², длительность инсулинотерапии более 10 лет. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) не позволял спрогнозировать развитие гипогликемии ни при СД 1-го типа, ни при СД 2-го типа, на основании чего сделан вывод, что гипогликемия может возникать при уровнях HbA1c, не соответствующих терапевтическим целям [4, 7].

Особую опасность представляет нарушение способности к распознаванию гипогликемий. По данным ряда авторов, нарушение распознавания к гипогликемиям выявляется у 20–25% пациентов с СД 1-го типа, у 10% пациентов с СД 2-го типа на инсулинотерапии. Многие исследователи признают, что причиной или фактором риска развития гипогликемических состояний, в том числе бессимптомных, может являться диабетическая автономная невропатия, однако данные литературы по этому вопросу противоречивы [2, 5, 8].

НАРУШЕНИЕ РАСПОЗНАВАНИЯ ГЛИКЕМИИ

Согласно российским «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», значения глюкозы плазмы от 3,0 ммоль/л до <3,9 ммоль/л (с симптомами или без) у пациентов с СД, получающих сахароснижающую терапию, указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по купированию гипогликемии независимо от наличия или отсутствия симптомов. Значения глюкозы плазмы <3,0 ммоль/л, с симптомами или без – клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования. Тяжелая гипогликемия – гликемия в пределах вышеуказанного диапазона с такими нарушениями когнитивных функций (включая потерю сознания, т. е. гипогликемическую кому), которые требуют помощи другого лица для купирования [1].

Повторные эпизоды гипогликемии нарушают нейрогуморальный ответ на последующую гипогликемию, снижают выраженность ее симптомов и приводят к нарушенной адаптации головного мозга к низкому уровню глюкозы крови [2, 9, 10].

Частые повторяющиеся эпизоды гипогликемии связаны с существующим риском развития тяжелой гипогликемии, страхом гипогликемии и когнитивными нарушениями. Сочетание данных факторов приводит к нераспознаванию гипогликемии [2, 9, 10]. По данным DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), нераспознавание гипогликемии является одним из показателей ее тяжести. Согласно American Diabetes Association Workgroup on

hypoglycemia, синдром нераспознавания гипогликемий может быть установлен при ее индуцировании методом гипогликемического клэмпа при повышении порога развития нейрогликопенических симптомов. Нераспознавание гипогликемии становится серьезным препятствием к достижению эффективного управления СД [9, 10].

Гипогликемии без клинических симптомов могут быть ассоциированы с высоким риском различных травм, несчастных случаев и летального исхода. По данным различных авторов, тяжелые гипогликемии приводят к снижению вербальной функции, нарушениям памяти, внимания, мышления. Страх перед тяжелыми гипогликемиями значительно снижает приверженность пациентов к лечению и обучению.

К основным факторам риска развития тяжелой гипогликемии относятся: высокая вариабельность гликемии, тяжелые гипогликемии в анамнезе, автономная нейропатия, в том числе с нарушением распознавания, длительность СД более 15 лет, хроническая болезнь почек 3–5-й стадии [4, 11].

Избегание гипогликемий улучшает контррегулирующие механизмы, способствует смещению гликемического порога для активации симпатоадреналового ответа и тем самым восстанавливает способность к распознаванию гипогликемий [9, 12].

Клинические проявления гипогликемии зачастую сложно диагностировать, т. к. они характеризуются полиморфизмом и неспецифичностью. Автономные (вегетативные) симптомы развиваются при активации автономной нервной системы при быстром снижении уровня гликемии. Нейрогликопенические симптомы обусловлены недостаточным снабжением центральной нервной системы глюкозой. Для распознавания гипогликемии имеет значение наличие любого начального симптома (вегетативного или нейрогликопенического), который пациент ассоциирует с развивающейся гипогликемией [9, 13, 14].

Секреция контринсулярных гормонов (в первую очередь глюкагона и адреналина) и активация автономной нервной системы начинаются при снижении гликемии до 3,9 ммоль/л. В случае если нормогликемия не восстанавливается, то при уровне плазмы примерно 3,3 ммоль/л возникают симптомы, обусловленные выбросом катехоламинов и ацетилхолина. Нейрогликопенические симптомы обычно появляются при концентрации глюкозы около 2,8 ммоль/л [13, 14].

У пациентов с диабетической автономной нейропатией контринсулярные механизмы особенно страдают, поэтому эти пациенты склонны к тяжелым гипогликемиям. В таких случаях возможно развитие комы без соответствующих симптомов-предшественников, в связи с развитием нераспознавания гипогликемии.

При нарушении автономной регуляции снижается пороговый уровень глюкозы крови, запускающий контринсулярный ответ, необходимый для восстановления нормального уровня глюкозы. При этом на фоне отсутствия клинических симптомов возникают многократно повторяющиеся гипогликемические эпизоды [14, 15]. Продолжительные гипогликемические эпизоды могут

вызывать нарушение процесса реполяризации миокарда удлинением интервала QT и его дисперсии (QTd), что может быть предиктором развития жизнеугрожающих аритмий. Р. Kempler еще в 1993 г. подтвердил сильную положительную связь между удлинением интервала QT и тяжестью автономной дисфункции и гипогликемическими состояниями [16].

САМОКОНТРОЛЬ И ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Самоконтроль гликемии является важным инструментом, позволяющим избегать, а также своевременно распознавать и купировать гипогликемии. Частота самоконтроля зависит от проводимой сахароснижающей терапии, необходимости ее коррекции, возможностей пациента и условий его жизни, уровня приверженности, психологического состояния и сопутствующих заболеваний, необходимых знаний и навыков по управлению СД [17, 18]. Российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» рекомендуют у пациентов с СД 1-го типа проводить самоконтроль гликемии не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 часа после еды, на ночь, периодически ночью), при СД 2-го типа частота зависит от вида сахароснижающей терапии. Очень важно не просто называть больному частоту проведения самоконтроля гликемии и цифры целевых значений, необходимо занести их либо в дневник пациента (бумажную версию), либо с появлением новых умных глюкометров – в их базу [2, 4].

Золотым стандартом остается измерение гликированного гемоглобина (HbA1c), однако на основании последних исследований понятно, что недостаточно опираться только на эти показатели, поскольку HbA1c интегрирует данные за 3 последних месяца, и поэтому нет возможности достоверно оценить, в какой момент за этот период было больше высоких цифр глюкозы крови, в какой – меньше, когда имела место большая вариабельность, отмечались гипогликемии [18, 19].

Для достижения конкретных терапевтических целей целесообразно повышать приверженность пациентов адекватному самоконтролю с помощью обучения в школах сахарного диабета. На основании исследований ряда авторов, с помощью анализа данных самоконтроля можно спрогнозировать и предупредить до 50% гипогликемий [4, 8, 19].

Выбор индивидуальных терапевтических целей зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, сердечно-сосудистых заболеваний и риска тяжелой гипогликемии [1, 20]. Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7,0% (табл.).

Достижение адекватного самоконтроля диктует необходимость использования новейших средств контроля гликемии – интеллектуальных глюкометров, обладающих высокой точностью, простотой использования и надежностью измерений глюкозы в крови [20, 21].

Важным условием, обеспечившим внедрение самоконтроля гликемии в практику, явилось создание глюкометров для самостоятельного измерения уровня глюкозы

● **Таблица.** Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c [2]

● **Table.** Algorithm for individualizing HbA1c therapy targets [2]

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

Примечание. Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам. Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

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

**Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек СЗ–5, деменция.

крови. С развитием технологий появились новые умные глюкометры. Интеллектуальной разработкой среди современных инновационных технологий является, например «Умная» система Контур Плюс Уан (Contour™ Plus One), которая представляет собой глюкометр Контур Плюс Уан, тест-полоски к нему и мобильное приложение Контур Диабитис (Contour Diabetes), значительно расширяющая возможности управления СД [8, 18].

Данный инновационный прибор превосходит требования международного стандарта ISO 15197:2013, включает технологии «Без кодирования» и «Второй шанс» и дает возможность более эффективно управлять диабетом за счет передовых технологических решений.

Прибор с помощью Bluetooth синхронизируется с бесплатным русскоязычным приложением Контур Диабитис, которое устанавливается на смартфон. Неограниченное количество показаний уровня глюкозы в крови напрямую синхронизируется с Contour™ Cloud (Облако). Данные хранятся в безопасном, соответствующем сертификату ISO 27001 центре данных [22].

Современные глюкометры характеризуются высокой точностью и не требуют введения цифрового кода, что облегчает процедуру измерения и позволяет избежать ошибок, которые возможны при работе с глюкометрами с кодированием [22–24].

Точность глюкометра – показатель его соответствия международным стандартам качества (ISO), которые предъявляются ко всем глюкометрам [18, 19, 22].

От точности глюкометра зависит достижение и поддержание целевого уровня гликемии. Аналитическая точность глюкометра – это близость результатов измерений концентрации глюкозы в крови в широком диапазоне, выполненных с помощью глюкометра, к результатам референтных измерений, получаемых с помощью эталонного лабораторного анализатора.

На точность прибора могут оказывать влияние различные факторы, не зависящие от производителя: экзогенные (лекарства, питание) и эндогенные (уровень гематокрита, мочевой кислоты, билирубина, липидов и др.), ошибки пациента (нет навыков пользования прибором), воздействие внешней среды (высота, влажность,

температура). В настоящее время приборы все меньше реагируют на такие факторы. Но следует предупреждать пациентов, что большинство тест-полосок нельзя хранить при отрицательных температурах [19, 23].

Согласно новой версии стандарта ISO 15197:2013, система мониторинга уровня глюкозы крови признается точной, если 95% результатов тестирования при помощи глюкометров укладывается в следующие диапазоны отклонений от соответствующих значений, полученных контрольным методом:

■ $\pm 0,83$ ммоль/л – при концентрациях глюкозы крови менее 5,55 ммоль/л;

■ $\pm 15\%$ – при концентрациях глюкозы крови более или равно 5,55 ммоль/л [8, 18, 22].

Глюкометр Контур Плюс Уан характеризуется мультиимпульсной технологией, что повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови и делает точность прибора сопоставимой с лабораторной, а также снижает влияние различных экзо- и эндогенных факторов.

Технология «Второй шанс» позволяет пациенту в течение 60 с повторно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недостаточного заполнения.

Результаты всех измерений автоматически загружаются в приложение Контур Диабитис, установленное на мобильном устройстве. При необходимости пациент может вручную вносить дополнительную информацию к показаниям уровня глюкозы в крови. «Умная подсветка» обеспечивает незамедлительную обратную связь. Данная технология позволяет интерпретировать результаты, избегая ошибок при определении гликемических отклонений с помощью цветового индикатора. Индикатор прибора подсвечивается тремя цветами (принцип светофора). В мобильном приложении отображается результат с аналогичным цветом и подсказками к действию. Таким образом пациент может оценить уровень глюкозы в крови (в пределах установленного диапазона целевого значения, выше или ниже его границ) [18, 19].

Система Контур Плюс Уан отслеживает показатели гликемии для выявления тенденций с помощью функции «Мои тенденции» и структурирования самоконтроля

гликемии. Приложение позволяет вносить и редактировать данные о питании, принятых лекарственных препаратах, физической нагрузке, благодаря чему пациенты могут самостоятельно оценить ситуацию и принять более осознанное решение о необходимости коррекции сахароснижающей терапии. Интеллектуальная система Контур Плюс Уан по сути является многофункциональной электронной версией дневника самоконтроля, что также позволяет пациентам более уверенно и активно управлять своим заболеванием [8, 18, 19].

Большим шагом к повышению приверженности пациентов к терапии стала возможность предоставлять детализированный отчет врачу через приложение. Образец отчета представлен на *рис. 1*.

При получении критически низкого значения показателя приложение Контур Диабитис предлагает варианты последующих действий, которые необходимо предпринять. Приложение дает инструкции, как поднять уровень глюкозы в крови, и предлагает пациенту возможность автоматически запустить 15-минутный таймер для напоминания о повторном тестировании (*рис. 2*) [8, 22].

Если показатели гликемии все еще критически низкие, система предложит позвонить по телефону из списка экстренных контактов.

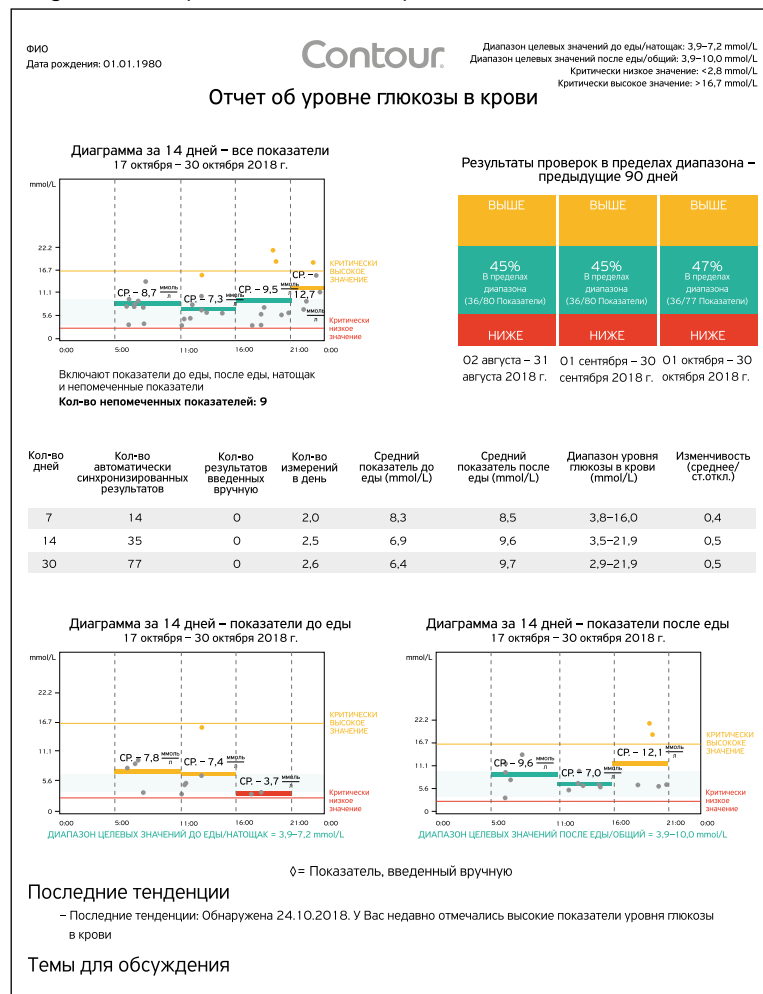
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опасные последствия гипогликемических эпизодов, особенно бессимптомных, определяют целесообразность комплексного подхода к ведению пациентов с высоким риском нераспознавания гипогликемии, который включает оценку в анамнезе предыдущих эпизодов гипогликемии, индивидуализацию целевых показателей гликемии, выбор сахароснижающих препаратов с наименьшим риском гипогликемии, более частый контроль гликемии, использование непрерывного мониторингирования гликемии, терапевтическое обучение по структурированным программам (в том числе и родственников пациентов), психологическую поддержку и сопровождение, перевод на постоянную подкожную инфузию инсулина (использование систем для введения инсулина с замкнутым контуром) [23–28].

Самоконтроль гликемии является основной стратегией предупреждения гипогликемических состояний, в том числе и бессимптомных, как и обучение пациентов эффективному управлению своим заболеванием. Важно мотивировать пациентов вести дневник самоконтроля, анализировать и обсуждать полученные результаты, их связь с тем или иным событием и т. д. Пользуясь

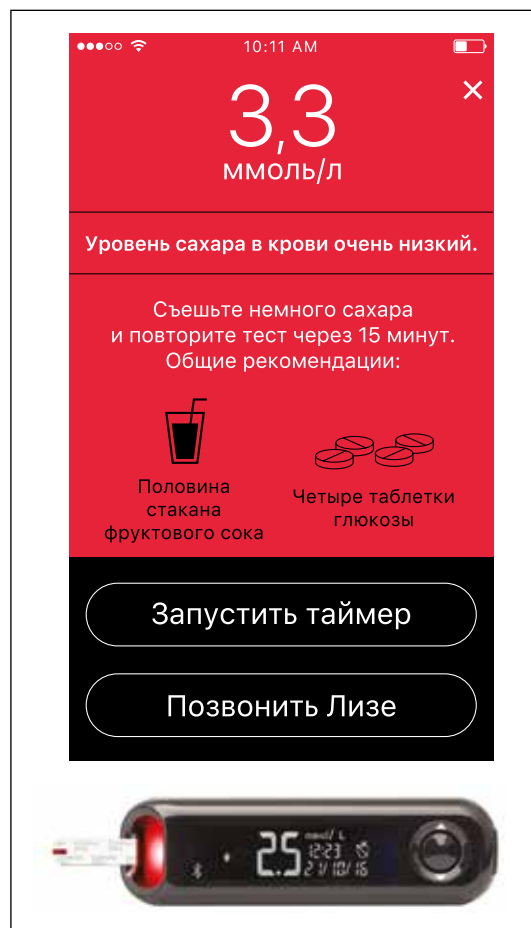
● **Рисунок 1.** Образец структурированного отчета

● **Figure 1.** A template of structured report



● **Рисунок 2.** Алгоритм действий при критически низких уровнях гликемии [22]

● **Figure 2.** Algorithm for actions to be taken at critical low glucose levels [22]



электронным дневником системы Контур Диабитис, у пациентов появляется возможность модифицировать свой образ жизни, достичь своих терапевтических целей и получить хорошие результаты лечения.

Актуальным остается вопрос по разработке мер предупреждения развития гипогликемий, особенно тяжелых. С этой целью целесообразно использование инновационных технологических подходов в самоконтроле гликемии.

Новая система Контур Плюс Уан позволяет по-новому подойти к сбору и обработке информации при СД.

Высокая приверженность самоконтролю гликемии может быть достигнута благодаря эффективной совместной работе врача и пациента, обучению по структурированным программам и использованию инновационных интеллектуальных технологий, что в свою очередь будет способствовать повышению качества и увеличению продолжительности активной и трудоспособной жизни больных сахарным диабетом.



Поступила / Received 18.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.04.2023

Принята в печать / Accepted 05.05.2023

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(15):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Светлова О.В., Гурьева И.В., Савченко Л.С. Современные возможности самоконтроля: Новая эра эффективного управления сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2019;(4):30–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-30-33>.
- Svetlova O.V., Guryeva I.V., Savchenko L.S. Modern strategies for self-monitoring: new era of effective diabetes management. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(4):30–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-30-33>.
- Bednarik P., Moheet A.A., Grohn H., Kumar A.F., Eberly L.E., Seaquist E.R., Mangia S. Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia Are Associated with Reduced Brain Gray Matter Volumes. *Front Neurosci*. 2017;(11):529. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00529>.
- Урлаева И.В. Гипогликемия – барьер в достижении гликемического контроля. Значимость самоконтроля гликемии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;(7):40–44. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.7.00087>.
- Urtaeva I.V. Hypoglycemia, an obstacle to achieving glycemic control. Importance of blood glucose self-monitoring. *Clinical Review for General Practice*. 2021;(7):40–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.7.00087>.
- Светлова О.В., Гурьева И.В. Новый уровень технологий – новый уровень самоконтроля в управлении сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2015;(7):48–50. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/210/210>.
- Svetlova O.V., Guryeva I.V. A new level of technology is a new level of self-monitoring in the management of diabetes. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(7):48–50. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/210/210>.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- Ratzki-Leewing A., Harris S.B., Mequanint S., Reichert S.M., Brown J.B., Black J.E., Ryan B.L. Real-world crude incidence of hypoglycemia in adults with diabetes: Results of the InHypo-DM Study, Canada. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000503. <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2017-000503>.
- Бирюкова Е.В. Современные возможности самоконтроля гликемии в лечении сахарного диабета. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):117–121. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/95257>.
- Biryukova E.V. Current possibilities of glycemic self-control in the treatment of diabetes mellitus. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):117–121. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/95257>.
- Климонтов В.В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы. *Сахарный диабет*. 2018;21(6):513–523. <https://doi.org/10.14341/DM9597>.
- Klimontov V.V. Impaired hypoglycemia awareness in diabetes: epidemiology, mechanisms and therapeutic approaches. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(6):513–523. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9597>.
- Cariou B., Fontaine P., Eschwege E., Lévêque M., Gouet D., Madani S. et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: results from the DIALOG study. *Diabetes Metab*. 2015;41(2):116–125. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2014.10.007>.
- Geddes J., Schopman J.E., Zammitt N.N., Frier B.M. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(4):501–504. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02413.x>.
- Hendrickx C., Hagger V., Jenkins A., Skinner T.C., Pouwer F., Speight J. Severe hypoglycemia, impaired awareness of hypoglycemia, and self-monitoring in adults with type 1 diabetes: Results from Diabetes MILES-Australia. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):577–582. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.11.013>.
- Conget I., Ávila D., Giménez M., Quiros C., Salaverria V., Dueñas B. Impaired awareness of hypoglycaemia in subjects with type 1 diabetes. Results of an online survey in a diabetes web site. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(3):121–125. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.11.003>.
- Henriksen M.M., Faerch L., Thorsteinsson B., Pedersen-Bjergaard U. Long-Term Prediction of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: Is It Really Possible? *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(6):1230–1235. <https://doi.org/10.1177/1932296816664745>.
- Rickels M.R., Pelecekis A.J., Dalton-Bakes C., Naji J.R., Ran N.A., Nguyen H.L. et al. Continuous Glucose Monitoring for Hypoglycemia Avoidance and Glucose Counterregulation in Long-Standing Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(1):105–114. <https://doi.org/10.1210/je.2017-01516>.
- Kempler P., Váradi A., Tamás G. Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16(5):848–849. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.5.848>.
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):35–46. <https://doi.org/10.14341/probl12458>.
- Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry. *Problemy Endokrinologii*. 2020;66(1):35–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12458>.
- Трухан Д.И. Актуальность самоконтроля уровня глюкозы крови в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2021;(14):104–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-104-109>.
- Trukhan D.I. Relevance of self-control of blood glucose in the aspect of prevention of cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(14):104–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-104-109>.
- Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Филиппов Ю.И. Самоконтроль гликемии – неотъемлемый компонент лечения сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2013;(1–2):90–97. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/847>.
- Mayorov A.Yu., Melnikova O.G., Filippov Yu.I. Self-monitoring of blood glucose: an indispensable component of diabetes treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(1–2):90–97. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/847>.
- Cryer P.E. Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure and Its Component Syndromes in Diabetes. *Diabetes*. 2005;54(12):3592–3601. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3592>.
- Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И., Ибрагимова Л.И., Пекарева Е.В., Лаптев Д.Н., Глазунова А.М. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингу гликемии у больных сахарным диабетом. ПРОЕКТ. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(6):55–78. <https://doi.org/10.14341/probl201561655-78>.
- Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Philippov Yu.I., Ibragimova L.I., Pekareva E.V., Laptev D.N., Glazunova A.M. Russian national guidelines on insulin pump

- therapy and continuous glucose monitoring for diabetes mellitus patients. DRAFT. *Problemy Endokrinologii*. 2015;61(6):55–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201561655-78>.
22. Mannucci E., Antenore A., Giorgino F., Scavini M. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):183–189. <https://doi.org/10.1177/1932296817719290>.
 23. Bailey T.S., Wallace J.F., Pardo S., Warchal-Windham M.E., Harrison B., Morin R., Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. <https://doi.org/10.1177/1932296816680829>.
 24. Морюгова Т.В., Шестакова М.В. Индивидуальные и госпитальные глюкометры: баланс между несомненной пользой и безопасностью. *Consilium Medicum*. 2014;4(16):19–22. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94005>.
Morugova T.V., Shestakova M.V. Individual and hospital blood glucose meters: undoubted benefit-risk balance. *Consilium Medicum*. 2014;4(16):19–22. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94005>.
 25. Самойлова Ю.Г., Кошмелева М.В., Олейник О.А., Трифонова Е.И., Качанов Д.А., Муталими В.Э. Осознанный самоконтроль гликемии в реальной клинической практике как доступный инструмент для достижения компенсации сахарного диабета: пилотное исследование. *Медицинский совет*. 2023;17(1):82–88. <https://doi.org/10.21518/ms2023-038>.
Samoilova I.G., Koshmeleva M.V., Oleynik O.A., Trifonova E.I., Kachanov D.A., Motalimi V.E. Self-monitoring with a home glucometer as a reliable method for controlling for diabetes mellitus type 1: pilot study. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-038>.
 26. Wiegers E.C., Becker K.M., Rooijackers H.M., von Samson-Himmelstjerna F.C., Tack C.J. et al. Cerebral blood flow response to hypoglycemia is altered in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(6):1994–2001. <https://doi.org/10.1177/0271678X16658914>.
 27. Davis I.C., Ahmadizadeh I., Randell J., Younk L., Davis S.N. Understanding the impact of hypoglycemia on the cardiovascular system. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017;12(1):21–33. <https://doi.org/10.1080/17446651.2017.1275960>.
 28. Sommerfield A.J., Wilkinson I.B., Webb D.J., Frier B.M. Vessel wall stiffness in type 1 diabetes and the central hemodynamic effects of acute hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(5):E1274–E1279. <https://doi.org/10.1080/17446651.2017.1275960>.

Информация об авторах:

Светлова Ольга Владимировна, к.м.н., заведующий кабинетом реабилитации и профилактики инвалидности вследствие сахарного диабета сектора реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни, Федеральное бюро медико-социальной экспертизы; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; merylan@yandex.ru

Гурьева Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий сектором реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни, Федеральное бюро медико-социальной экспертизы; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; igurieva@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Svetlova, Cand. Sci. (Med.), Head of Diabetes Disability Rehabilitation and Prevention Room, Sector for Endocrine Pathology Disability Rehabilitation & Prevention and Healthy Lifestyle Formation, Federal Bureau of Medical and Social Expertise; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia; merylan@yandex.ru

Irina V. Gurieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Sector for Endocrine Pathology Disability Rehabilitation & Prevention and Healthy Lifestyle Formation, Federal Bureau of Medical and Social Expertise; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; igurieva@mail.ru

Рациональный выбор терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей подагре

Т.С. Паневин¹, <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>, tarasel@list.ru

В.В. Салухов², <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Д.М. Реут², <https://orcid.org/0009-0009-4080-8753>, 020588dina@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

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

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и подагра в настоящее время являются распространенной и актуальной проблемой. Оба заболевания развиваются в результате метаболических нарушений, обязательным компонентом которых является повышение уровня определенного биохимического показателя – глюкозы при СД2 и мочевой кислоты при подагре. Обе нозологии характеризуются хроническим прогрессирующим течением при отсутствии лечения, потенцируя развитие более раннего и тяжелого поражения сосудистого русла, и, соответственно, увеличивают риск смерти. Целью терапии является достижение определенных целевых показателей, зависящих в обоих случаях от «запущенности» заболевания, а также других факторов. Взаимосвязь нарушений пуринового обмена и СД2 показана по результатам многих крупных исследований. С учетом роста встречаемости как подагры, так и СД2, а также обращая внимание на то, что большинство таких пациентов являются коморбидными, актуальным становится вопрос о персонализации терапии при данных заболеваниях на основе оценки сердечно-сосудистого риска и сопутствующей патологии, поэтому необходимо учитывать влияние назначаемой терапии на сопутствующие заболевания. Появление новых групп сахароснижающих препаратов с принципиально иным механизмом действия актуализирует необходимость учета их влияния на пуриновый обмен. В настоящем обзоре представлены современные данные о механизмах действия и влиянии на мочевую кислоту основных групп сахароснижающих препаратов, используемых в рутинной клинической практике, что, по мнению авторов, позволит обеспечить персонализированный подход к ведению пациентов с СД2 и сопутствующей подагрой. Большинство препаратов в целом оказывает положительное влияние на уратный обмен, что обусловлено прямым или косвенным влиянием на инсулинорезистентность, а в некоторых случаях – специфическим механизмом действия препарата.

Ключевые слова: гиперурикемия, сахароснижающая терапия, мочевая кислота, гипергликемия, коморбидность, персонализация

Для цитирования: Паневин Т.С., Салухов В.В., Реут Д.М. Рациональный выбор терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей подагре. *Медицинский совет*. 2023;17(9):96–103. <https://doi.org/10.21518/ms2023-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rational choice of therapy in patients with diabetes mellitus type 2 with concomitant gout

Taras S. Panevin¹, <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>, tarasel@list.ru

Vladimir V. Salukhov², <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Dina M. Reut², <https://orcid.org/0009-0009-4080-8753>, 020588dina@mail.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

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

Abstract

Diabetes mellitus type 2 (DM2) and gout develop as a result of metabolic disorders; an obligatory component of both diseases is an increase in the level of a certain biochemical indicator – glucose in DM2 and uric acid in gout. Both nosologies are characterized by a chronic progressive course in the absence of treatment, and the goal of therapy is to achieve certain targets that depend in both cases on the “neglect” of the disease, as well as other factors. The relationship of disorders of purine metabolism and DM2 is shown by the results of large number of clinical studies. Taking into account the increasing incidence of both gout and DM2, paying attention to the fact that most of these patients are comorbid, the question of personalization of therapy for these diseases is relevant. This review presents up-to-date data on the mechanisms of action and

the effect on purine metabolism of the main groups of hypoglycemic drugs. Most drugs generally have a positive effect on urate metabolism, which is due to a direct or indirect effect on insulin resistance, and in some cases a specific mechanism of action of the drug.

Keywords: hyperuricemia, antihypertensive therapy, uric acid, hyperglycemia, comorbidity, personification

For citation: Panevin T.S., Salukhov V.V., Reut D.M. Rational choice of therapy in patients with diabetes mellitus type 2 with concomitant gout. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):96–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-153>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь сахарного диабета 2-го типа (СД2) и подагры является актуальным научно-практическим вопросом [1, 2]. Оба заболевания развиваются в результате метаболических нарушений, обязательным компонентом обоих заболеваний является повышение уровня определенного биохимического показателя – глюкозы при СД2 и мочевой кислоты (МК) при подагре. Оба заболевания характеризуются хроническим прогрессирующим течением в отсутствии лечения, а целью терапии является достижение определенных целевых показателей, которые должны быть персонализированы на основе оценки сердечно-сосудистого риска и сопутствующей патологии.

Основным клиническим отличием подагры от СД2 является более выраженная симптоматика, что делает подагру своеобразной верхушкой «метаболического айсберга», который позволяет вовремя верифицировать не только нарушение обмена пуринов, но и нередко – нарушения углеводного и липидного обменов, а также маскированную артериальную гипертензию и другие сердечно-сосудистые заболевания. Так, в одном из исследований, включавшем более 400 пациентов с подагрой, было отмечено, что в 90% случаев у пациента сначала обнаруживалась подагра и лишь затем другие компоненты метаболического синдрома [3]. Справедливо отметить, что подагра не входит в большинство известных критериев метаболического синдрома (МС), однако гиперурикемия (ГУ) присутствует у большинства пациентов с МС [4].

Взаимосвязь нарушений пуринового обмена и СД2 показана по результатам крупных исследований, в которых отмечено, что распространенность СД2 у лиц с ГУ выше, но, что более важно, еще выше распространенность СД2 при подагре даже в сравнении с ГУ без подагры. По данным исследования NHANES 2007–2008 гг., распространенность СД при подагре составила 26,9%, в то время как при асимптоматической ГУ – 12,2% [5], а по результатам NHANES III вероятность наличия СД2 у пациентов с подагрой в 3 раза выше в сравнении с остальной популяцией (33,1%, 95% ДИ 28,8–41,4 vs 10,8%, 95% ДИ 9,9–11,8) [6].

В то же время при прогрессировании СД2 в отсутствии лечения распространенность ГУ и подагры возрастает лишь до определенного предела, после которого парадоксально начинает снижаться [7]. Это обусловлено формированием глюкозурии на фоне нарастания гипергликемии выше 10–12 ммоль/л, что активизирует работу уратного

транспортера GLUT9, способствующего выведению мочевой кислоты в просвет почечного канальца с одновременным обратным захватом глюкозы.

Важным итогом, который также объединяет СД2 и подагру, является их влияние на увеличение числа неблагоприятных исходов и сердечно-сосудистой смертности. Так, повышение уровня МК сыворотки на 1 мг/дл увеличивало смертность от ИБС на 12% [8]. В другом крупном исследовании, включившем 45 224 человека, пациенты с СД (43,6%) имели более высокую сердечно-сосудистую смертность по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена (8,9% против 6,0%, ОР 1,38, 95% ДИ 1,26–1,52), более высокую общую смертность (14,3% против 9,9%, ОР 1,40, 95% ДИ 1,30–1,51) и более высокий риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности (9,4% против 5,9%, ОР 1,33, 95% ДИ 1,18–1,50) [9].

В основе подагры, в отличие от СД2, лежит как метаболическое нарушение (ГУ), так и острая воспалительная реакция (подагрический приступ), который развивается при активации воспалительных процессов в клетках моноцитарно-макрофагальной системы под действием кристаллов моноурата натрия и сопровождается увеличением выработки интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) [10].

Ввиду роста встречаемости как СД2, так и подагры, часто ассоциированных между собой, необходимо учитывать влияние назначаемой терапии на сопутствующие заболевания и персонифицировать ее цели в зависимости от клинической ситуации [11]. Появление новых групп сахароснижающих препаратов с принципиально иным механизмом действия актуализирует необходимость учета их влияния на пуриновый обмен. В настоящее время существуют рекомендации, которые помогают оптимизировать терапию, например, артериальной гипертензии при наличии сопутствующих СД2, бронхиальной астмы, подагры [12], также хорошо разработана лечебная тактика при СД2 и хронической болезни почек [13], однако при ассоциации СД2 и нарушений пуринового обмена нет отечественных протоколов, посвященных персонификации терапии, что и послужило причиной написания данного обзора.

В настоящем обзоре представлены современные данные о механизмах действия и влиянии на мочевую кислоту основных групп сахароснижающих препаратов (табл.), используемых в рутинной клинической практике, что, по мнению авторов, позволит обеспечить персонифицированный подход к ведению пациентов с СД2 и сопутствующей подагрой.

● **Таблица.** Влияние основных групп сахароснижающих препаратов на пуриновый обмен и механизм реализации данного эффекта

● **Table.** The influence of the main groups of hypoglycemic drugs to purine metabolism and the mechanism of realization of this effect

Группа	Влияние на уровень мочевой кислоты	Механизм
Бигуаниды (метформин)	Снижение	Активация AMPK, снижение ТГ
Тиазолидиндионы	Снижение	Активация PPAR, снижение ТГ
Производные сульфонилмочевины	Повышение	↑ инсулина, ↑ ксантиноксидазы
Глиниды	Повышение	↑ инсулина, ↑ ксантиноксидазы
Агонисты рГПП-1	Снижение (вероятно)	Снижение массы тела
Ингибиторы ДПП-4	Снижение	↓ аденозиндезаминазы
Ингибиторы НГЛТ-2	Снижение	Активация GLUT9
Инсулины	Повышение	↑ ксантиноксидазы

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА МОЧЕВУЮ КИСЛОТУ

Метформин является единственным представителем группы бигуанидов и на сегодняшний день сохраняет роль стартового препарата для лечения СД2, при отсутствии противопоказаний является обязательным при комбинированной сахароснижающей терапии [14]. Несмотря на более чем 60-летний опыт применения препарата, до последнего десятилетия полный механизм действия был не совсем понятен. Согласно современным представлениям основной мишенью воздействия метформина является мембрана митохондрий, в которой под действием препарата блокируется один из комплексов цепи переноса электронов («дыхательной цепи»), что приводит к нарушению синтеза АТФ и накоплению аденозинмонофосфата (АМФ). Избыток АМФ активирует соответствующую протеинкиназу (АМФ-активируемая протеинкиназа, AMPK). При активации AMPK, помимо основных эффектов препарата, реализуется два, особенно важных для подагры: во-первых, угнетается сигнальный путь mTOR (mammalian target of rapamycin), который влияет, в частности, на ядерный фактор каппа В (NF-κB). Активация NF-κB приводит к увеличению образования ИЛ-1β – основного цитокина подагрического воспаления [15]. Во-вторых, активация AMPK приводит к угнетению синтазы жирных кислот, что в конечном итоге уменьшает образование МК.

В голландском исследовании среди 89 пациентов в межприступном периоде подагры и 89 человек контрольной группы показано, что моноциты *ex vivo* от пациентов с подагрой демонстрируют более высокую экспрессию генов пути mTOR под действием кристаллов МУН *in vitro*, а при воздействии на mTOR

рапамицином или метформином отмечалось ингибирующее влияние на гибель моноцитов. В этих же моноцитах наблюдалось значимое ингибирование NF-κB, а также снижение уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) [16].

В отечественном исследовании среди 30 пациентов с подагрой, находившихся в межприступном периоде, не имеющих СД2, прием метформина в дозе 1500 мг/сут в течение 1 года сопровождался снижением МК в крови с $569,5 \pm 109,5$ до $442,8 \pm 107,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$), при этом нормальный уровень МК был достигнут у 11 человек [17]. Отмечалось также значимое уменьшение концентраций инсулина, ЛПНП, триглицерида и индекса НОМА.

Таким образом, метформин оказывает влияние как на уровень МК, так и на само подагрическое воспаление, что делает его в отсутствии противопоказаний крайне желательным для применения у пациентов с СД2 и сопутствующей подагрой. К сожалению, метформин имеет ограничения при сопутствующей хронической болезни почек (ХБП), что является актуальным для пациентов с подагрой, у которых в отсутствии адекватного лечения возможно развитие уратной нефропатии [14].

Тиазолидиндионы – агонисты PPAR-γ рецепторов (γ-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом) так же, как и метформин, способны влиять на инсулинорезистентность. Их применение на сегодняшний день ограничено из-за выявленного неблагоприятного влияния на задержку жидкости, которая может иметь негативные последствия у пациентов с ХСН [18]. Однако этот эффект имеет дозозависимый характер, и появление фиксированной и безопасной по выбранным дозам комбинации алоглиптина с пиоглитазоном позволяет не только минимизировать нежелательные явления последнего, но и получить серьезные преимущества в виде снижения инсулинорезистентности, объема висцерального жира, активности провоспалительных и протромботических факторов с последующим улучшением функции эндотелия сосудов [19].

Уратснижающие эффекты тиазолидиндионов были отмечены в нескольких исследованиях. В исследовании 68 пациентов с СД2 после назначения 7,5–30 мг/сут пиоглитазона в течение 12 нед. показана значимая динамика МК в крови с $6,87 \pm 0,73$ до $5,9 \pm 0,77$ мг/дл в группе пациентов с исходным уровнем МК более 6,0 мг/дл ($n = 19$), что коррелировало с уменьшением уровня инсулина и индекса НОМА-IR [20]. В другом исследовании среди 40 пациентов с СД2 отмечено снижение уровня триглицеридов через 12 нед. терапии росиглитазоном 4 мг/сут на 19%, а также на 33% после 12 нед. комбинированной терапии росиглитазоном 4 мг/сут + фенофибрат 200 мг/сут. Динамики уровня МК в данном исследовании не обнаружено, при исходном содержании в крови $4,41 \pm 1,1$ мг/дл. Отсутствие снижения уровня МК могло быть также обусловлено урикозурическим эффектом гипергликемии – исходный уровень HbA1c составил $9,95 \pm 9,7\%$ [21].

Одним из перспективных препаратов из группы тиазолидинионов может быть архалофенат, изначально разрабатываемый как сахароснижающий препарат, у которого впоследствии были выявлены урикозурические свойства за счет специфического влияния на некоторые уратные транспортеры [22].

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) и глиниды используются для лечения СД2 сравнительно давно. Несмотря на выраженные гипогликемические эффекты у ПСМ, доступность современных пролонгированных форм, более удобных для применения пациентом, механизм действия препаратов в обеих групп сопряжен с увеличением продукции инсулина [23].

Избыток инсулина как в рамках инсулинорезистентности, так и под влиянием экзогенных факторов приводит к увеличению синтеза ксантиноксидазы в печени и, соответственно, повышению образования мочевой кислоты. Кроме того, возможное увеличение массы тела на фоне гиперинсулинемии может также негативно отражаться на уровне МК. В связи с этим применение данных препаратов у пациентов с сопутствующей подагрой, вероятно, следует рассматривать в последнюю очередь в случае недостаточно эффективного контроля гликемии при использовании стандартных комбинаций сахароснижающих препаратов [24].

Отдельно следует отметить, что хотя применение экзогенного инсулина должно приводить к схожим эффектам в отношении пуринового обмена, вопрос его влияния на пуриновый обмен носит второстепенный характер, поскольку, согласно алгоритмам специализированной помощи, при СД2 препарат будет назначен в большинстве случаев только при предшествующей неэффективности комбинированной таблетированной терапии.

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ2) представляют собой относительно новую перспективную группу препаратов, применение которых менее чем за 10 лет вышло за рамки диабетологии и оказалось востребованным у кардиологических и нефрологических пациентов. В настоящее время отдельные препараты данной группы (например, эмпаглифлозин и дапаглифлозин) имеют чрезвычайно убедительную доказательную базу эффективного применения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и сохраненной фракцией выброса, а также у больных при ХБП [25]. В обоих случаях наличие сопутствующего СД2 не является обязательным критерием.

Влияние данной группы сахароснижающих препаратов на пуриновый обмен показано наиболее широко и представлено результатами двух метаанализов. В первом метаанализе 62 РКИ среди 34 941 пациента, получавших иНГЛТ-2 в рамках монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами в течение не менее 1 мес., в сравнении с плацебо или активной группой контроля отмечено общее снижение уровня МК на 37,73 мкмоль/л (95% ДИ [-40,51, -34,95]) [26]. В другой метаанализ было включено 31 исследование

с продолжительностью наблюдения не менее 12 нед., также были показаны схожие результаты [27].

Важной особенностью терапии ингибиторами SGLT2 является снижение риска развития новых случаев подагры у пациентов с СД2. Так, в субанализах исследований EMPA-REG OUTCOME и CANVAS было продемонстрировано, что применение эмпаглифлозина и канаглифлозина сопровождалось значимым снижением манифестации подагры с последующей инициацией специфической уратснижающей терапии по сравнению с группой плацебо [28, 29].

В основе уратснижающего эффекта этого класса препаратов лежит гиперактивация уратного транспортера GLUT9, которая происходит в ответ на блок SGLT2 при применении глифлозинов. Как было указано выше, активация GLUT9 способствует частичному уменьшению глюкозурии, обусловленной блокадой SGLT2, однако это приводит к урикозурическому эффекту [30]. И хотя средние показатели снижения мочевой кислоты не имеют такой выраженный характер, как при назначении традиционной уратснижающей терапии, данный эффект характерен для всех препаратов иНГЛТ-2. Новое зарегистрированное показание для дапаглифлозина – профилактика прогрессирования хронической болезни почек – позволяет назначать данный препарат у пациентов с ХБП даже в отсутствии СД2, что в отдельных случаях у больных с подагрой может оказаться полезным с точки зрения компенсации нарушений пуринового обмена.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) также являются очень перспективной группой препаратов с выраженным сахароснижающим действием и дополнительными положительными метаболическими эффектами на сердечно-сосудистую систему и массу тела. Применение арГПП-1 в настоящее время лимитировано высокой стоимостью. Другим относительным ограничением является инъекционная форма препарата, однако наличие пролонгированных молекул, требующих введения лишь 1 раз в неделю, а также недавняя регистрация пероральной формы семаглутида могут способствовать улучшению комплаентности.

К сожалению, несмотря на выраженные метаболические эффекты, влияние арГПП-1 на пуриновый обмен ограничено лишь несколькими исследованиями, оценивающими колебания мочевой кислоты лишь за короткий срок применения. Метаанализ 17 исследований [31] показал в целом значимое снижение уровня МК на фоне применения арГПП-1 ($-0,341 \pm 0,063$ нг/дл, $p < 0,001$), однако их применение не имело значимых различий по сравнению с назначением плацебо ($p = 0,079$) и не было более выражено, чем у сахароснижающих препаратов из других групп. Перспективными направлениями исследований в данной группе сахароснижающих препаратов может быть изучение динамики МК и течения подагры при длительном применении, сопровождающееся выраженным снижением массы тела, поскольку в период активного снижения массы тела отмечается повышение уровня МК, а в долгосрочной перспективе отмечается достижение

более низких показателей МК по сравнению с исходным уровнем. Данные результаты были отмечены у пациентов с подагрой, подвергавшихся бариатрическому лечению морбидного ожирения [32].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП4, *глиптины*) по-прежнему широко используются в эндокринологической практике. К их основным преимуществам относятся невысокая стоимость, что частично обусловлено наличием аналогов, существованием фиксированных комбинаций с метформином, а также возможностью применения у пациентов с выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации вплоть до ХБП 5-й стадии включительно [33]. Помимо основного сахароснижающего эффекта, ДПП4 ассоциирована с аденозиндезаминазой – ферментом, регулирующим одну из реакций катаболизма аденозина в мочевую кислоту [34]. Таким образом, ингибирование ДПП4 может приводить к снижению мочевой кислоты.

Наибольшее количество работ по влиянию на обмен мочевой кислоты представлено в основном у линаглиптина, в химической формуле которого имеется пуриновая структура, и которая, как предполагается, может оказывать ингибирующее действие на ксантиноксидазу. В исследовании среди 26 пациентов с СД 2, у которых сывороточный уровень МК был равен или превышал нижний предел нормальных значений, на фоне назначения линаглиптина в дозе 5 мг/сут в течение 24 нед. было показано значимое снижение МК крови с $5,5 \pm 1,2$ мг/дл до $5,1 \pm 1,2$ ($p < 0,05$) [35].

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Уратснижающая терапия назначается по показаниям больным с сахарным диабетом 2-го типа и подагрой безотносительно сахароснижающих препаратов. С учетом нередкого снижения почечной функции у больных сахарным диабетом особое внимание перед выбором уратснижающей терапии необходимо уделить оценке рСКФ и стадии ХБП [36].

Аллопуринол является препаратом первой линии терапии, который представляет собой ингибитор ксантиноксидазы (КО), являющийся пиразолопиримидином, аналогом гипоксантина. Он назначается с низких доз (100 мг/сут) с медленной титрацией каждые две недели до достижения целевого уровня мочевой кислоты (менее 360 мкмоль/л).

В случае достижения целевых значений после 6 мес. лечения назначается поддерживающая доза аллопуринола – 100 мг/сут. При СКФ менее 40 мл/мин аллопуринол назначается в дозе не более 100 мг/сут, а менее 10 мл/мин – 100 мг суммарно в течение 3 сут., поскольку применение более высокой дозы препарата может усугубить течение ХБП. При недостижении целевых показателей мочевой кислоты в сыворотке крови, а также при выраженных нарушениях функции печени, гемохроматозе и непереносимости аллопуринола назначается препарат второй линии терапии фебуксостат. Фебуксостат (Фебуксостат-СЗ®, НАО «Северная звезда»)

представляет собой селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, производное 2-арилтиазола, влияние которого минимально в отношении других ферментов, вовлеченных в пуриновый и пиримидиновый обмен. Стартовая доза фебуксостата составляет 80 мг/сут, и если в течение 1 мес. уровень мочевой кислоты не снижается до целевых значений, доза препарата увеличивается до 120 мг/сут. При этом в отличие от аллопуринола фебуксостат не титруется в зависимости от почечной функции, поскольку его применение не оказывает влияние на прогрессирование ХБП (но назначается при СКФ > 30 мл/мин). Также представляется важным отметить более высокую продолжительность действия и биодоступность фебуксостата по сравнению с аллопуринолом, а также его меньшую токсичность. Помимо этого, не требуется коррекции дозы фебуксостата у лиц пожилого возраста [37].

Противопоказаниями к назначению фебуксостата являются непереносимость препарата, а также наличие у пациента ХСН и ИБС. Несмотря на подобные противопоказания, уточненные данные сравнительного изучения фебуксостата и аллопуринола демонстрируют отсутствие разницы в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при их применении при рандомизированных проспективных длительных многоцентровых исследованиях [38, 39].

У пациентов без подагры, но с бессимптомной ГУ, в соответствии с консенсусом Европейского общества кардиологов (ESC) 2018 г. и Российского кардиологического общества (РКО) 2020 г., высокий кардиоваскулярный риск пациента при гиперурикемии > 360 мкмоль/л подразумевает назначение уратснижающей терапии при целевом уровне мочевой кислоты в сыворотке крови 300 мкмоль/л и ниже. При этом необходимо исходить из того, что больной сахарным диабетом 2-го типа относится к пациентам высокого кардиоваскулярного риска. В этом случае необходимо рассмотреть терапию аллопуринолом с титрацией до 300–600 мг/сут с лечением до достижения цели (300 мкмоль/л и ниже). В случае недостижения целевого уровня мочевой кислоты у пациентов высокого кардиоваскулярного риска с ГУ предусмотреть комбинированную терапию аллопуринолом и препаратом с урикозурическим действием (пробенецид, бензбромарон, этамид).

Значительный интерес представляет вопрос комбинации у больных СД2 препаратов первой и второй линии с ингибиторами НГЛТ2 с учетом их устойчивого урикозурического действия, однако достаточность и польза такой комбинации требует проведения отдельных исследований как в когорте больных подагрой, так и при ассоциации СД2 и ГУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство сахароснижающих препаратов в целом оказывает положительное влияние на уратный обмен, что обусловлено прямым или косвенным влиянием на инсулинорезистентность, а в некоторых случаях

специфическим механизмом действия препарата. В качестве наиболее рационального алгоритма терапии СД2 с учетом сопутствующей подагры авторы предлагают использование в качестве первого препарата метформина, а при его недостаточной эффективности – добавление вторым препаратом ингибитора НГЛТ2. При недостаточной эффективности следует рассмотреть применение иДПП4 или арГПП-1 в зависимости от сопутствующих заболеваний. У пациентов с подагрой, по возможности, рекомендовано избегать назначения

стимуляторов секреции инсулина и необходимо предусмотреть назначение специфической уратснижающей терапии. Главенствующим принципом уратснижающей терапии является достижение целевых значений концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, для чего используются препараты первой и второй линии – аллопуринол и фебуксостат.



Поступила / Received 18.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 04.05.2023

Принята в печать / Accepted 04.05.2023

Список литературы / References

1. Желябина О.В., Елисеев М.С., Глухова С.И., Чикина М.Н., Паневин Т.С. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования. *Современная ревматология*. 2022;(1):52–59. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-1-52-59>. Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Glukhova S.I., Chikina M.N., Panevin T.S. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;(1):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-1-52-59>.
2. Желябина О.В., Елисеев М.С., Чикина М.Н., Паневин Т.С. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой на основе шкалы FINDRISC. *Сахарный диабет*. 2021;(6):521–528. <https://doi.org/10.14341/DM12804>. Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Chikina M.N., Panevin T.S. Assessment of the risk of developing type 2 diabetes mellitus in patients with gout based on the FINDRISC scale. *Diabetes Mellitus*. 2021;(6):521–528. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12804>.
3. Hernández-Cuevas C.B., Roque L.H., Huerta-Sil G., Rojas-Serrano J., Escudero A., Perez L.L. et al. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(2):65–67. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819c0dba>.
4. Reaven P. Metabolic syndrome. *J Insur Med*. 2004;36(2):132–142. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15301226>.
5. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136–3141. <https://doi.org/10.1002/art.30520>.
6. Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):109–115. <https://doi.org/10.1002/art.22466>.
7. Bruderer S.G., Bodmer M., Jick S.S., Meier C.R. Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a decreased risk of incident gout: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1651–1658. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205337>.
8. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., Choi H.K., Heitjan D.F., Albert D.A. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):170–180. <https://doi.org/10.1002/acr.20065>.
9. Cavender M.A., Steg P.G., Smith S.C.Jr., Eagle K., Ohman E.M., Goto S. et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923–931. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>.
10. Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;(8):32–40. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40>. Eliseev M.S., Eliseeva M.E. Modern aspects of pathogenesis and correction of hyperuricemia and associated conditions. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;(8):32–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40>.
11. Салухов В.В., Калинина Л.В., Кацельник Е.Ю. Гиперурикемия и ее роль в развитии некоторых сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. *Medline.ru*. 2018;19:800–818. Режим доступа: http://www.medline.ru/public/art/tom19/sample_art.phtml?n_art=59&n_tom=19&lng=eng. Salukhov V.V., Kalinina L.V., Katselnik E.Yu. Hyperuricemia and its role in the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Medline.ru*. 2018;19:800–818. (In Russ.) Available at: http://www.medline.ru/public/art/tom19/sample_art.phtml?n_art=59&n_tom=19&lng=eng.
12. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;(S2):1–103. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12507>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Shamkhalova M.S., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R. et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;(S2):1–103. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12507>.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Видулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;(1S):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Diabetes Mellitus*. 2021;(1S):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
15. Елисеев М.С., Паневин Т.С., Желябина О.В., Насонов Е.Л. Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):628–634. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200795>. Eliseev M.S., Panevin T.S., Zhelyabina O.V., Nasonov E.L. Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2021;93(5):628–634. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200795>.
16. Vazirpanah N., Ottria A., van der Linden M., Wichers C.G.K., Schuiveling M., van Lochem E. et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):663–671. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214656>.
17. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудяева Ф.М., Александрова Е.Н., Волков А.В., Насонова В.А., Насонов Е.Л. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность. *Клиническая медицина*. 2009;(7):41–46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12805828>. Barskova V.G., Eliseev M.S., Kudaeva F.M., Aleksandrova E.N., Volkov A.V., Nasonova V.A., Nasonov E.L. Effect of metformin on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2009;(7):41–46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12805828>.
18. Мкртумян А.М., Белолипецкий Я.А. ТанDEM алоглиптина и пиоглитазона – новый союз в борьбе с сахарным диабетом 2-го типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;(31):18–36. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-31-18-36>. Mkrtumyan A.M., Belolipetsky Y.A. Tandem of alogliptin and pioglitazone is a new alliance in the fight against diabetes. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;(31):18–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-31-18-36>.
19. Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиоренопротективных свойств. *Медицинский совет*. 2022;(10):10–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21>. Salukhov V.V., Kovalevskaya E.A. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardiorenoprotective agent. *Meditsinskiy Sovet*.

- 2022;(10):10–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21>.
20. Kutoh E., Hori T. Effect of Pioglitazone on Serum Uric Acid Levels in Newly Diagnosed, Drug-Naïve Patients with Type 2 Diabetes. *Endocr Res.* 2012;38(3):151–159. <https://doi.org/10.3109/07435800.2012.745128>.
 21. Seber S., Ucak S., Basat O., Altuntas Y. The effect of dual PPAR α/γ stimulation with combination of rosiglitazone and fenofibrate on metabolic parameters in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clinical Pract.* 2006;71(1):52–58. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.05.009>.
 22. Pooley J., Steinberg A.S., Choi Y.J., Davis C.S., Martin R.L., McWherter C.A., Boudes P.F. Arhalofenate Flare Study Investigators. A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled efficacy and safety study of arhalofenate for reducing flare in patients with gout. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(8):2027–2034. <https://doi.org/10.1002/art.39684>.
 23. Hussain A., Latiwesh O.B., Ali F., Younis M.Y.G., Alammari J.A. Effects of Body Mass Index, Glycemic Control, and Hypoglycemic Drugs on Serum Uric Acid Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Cureus.* 2018;10(8):e3158. <https://doi.org/10.7759/cureus.3158>.
 24. Athinarayanan S.J., Adams R.N., Hallberg S.J., McKenzie A.L., Bhanpuri N.H., Campbell W.W. et al. Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Non-randomized Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:348. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00348>.
 25. Халимов Ю.Ш., Рубцов Ю.Е., Салухов В.В., Агафонов П.В. Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа и новые возможности управления сосудистым возрастом у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2021;(12):228–236. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-228-236>.
 - Khalimov I.S., Rubtsov Yu.Y., Salukhov V.V., Agafonov P.V. Inhibitors of the sodium-glucose transporter type 2 and new possibilities for managing vascular age in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditinskiy Sovet.* 2021;(12):228–236. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-228-236>.
 26. Zhao Y., Xu L., Tian D., Xia P., Zheng H., Wang L., Chen L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;20(2):458–462. <https://doi.org/10.1111/dom.13101>.
 27. Xin Y., Guo Y., Li Y., Ma Y., Li L., Jiang H. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi J Biol Sci.* 2019;26(2):421–426. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.11.013>.
 28. Li J., Badve S.V., Zhou Z., Rodgers A., Day R., Oh R. et al. The effects of canagliflozin on gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the CANVAS Program. *Lancet Rheumatology.* 2019;1(4):e220–e228. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(19\)30078-5](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(19)30078-5).
 29. Ferreira J.P., Inzucchi S.E., Mattheus M., Meinicke T., Steubl D., Wanner C., Zinman B. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(1):135–141. <https://doi.org/10.1111/dom.14559>.
 30. Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Терапевтический архив.* 2020;(5):110–118. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000633>.
 - Panevin T.S., Eliseev M.S., Shestakova M.V., Nasonov E.L. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2020;(5):110–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000633>.
 31. Najafi S., Bahrami M., Butler A.E., Sahebkar A. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on serum uric acid concentration: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(8):3627–3637. <https://doi.org/10.1111/bcp.15344>.
 32. Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В. Влияние хирургического лечения ожирения на пуриновый обмен и подагру. *Ожирение и метаболизм.* 2020;(2):138–146. <https://doi.org/10.14341/omet12109>.
 - Panevin T.S., Eliseev M.S., Shestakova M.V. The effect of bariatric surgery on purine metabolism and gout. *Obesity and Metabolism.* 2020;(2):138–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12109>.
 33. Kusunoki M., Natsume Y., Miyata T., Tsutsumi K., Oshida Y. Effects of Concomitant Administration of a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Showing Relatively Good Glycemic Control Under Treatment with a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor. *Drug Research (Stuttg).* 2018;68(12):704–709. <https://doi.org/10.1055/a-0585-0145>.
 34. Weihofen W.A., Liu J., Reutter W., Saenger W., Fan H. Crystal structure of CD26/Dipeptidyl-peptidase IV in complex with adenosine deaminase reveals a highly amphiphilic interface. *J Biol Chem.* 2004;279(41):43330–43335. <https://doi.org/10.1074/jbc.m405001200>.
 35. Yamagishi S., Ishibashi Y., Ojima A., Sugiyama T., Matsui T. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases serum uric acid levels in type 2 diabetic patients partly by suppressing xanthine oxidase activity. *Int J Cardiol.* 2014;176(2):550–552. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.023>.
 36. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Петрова М.С., Башкинов Р.А., Фонтуренко А.Ю. Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;(7):32–38. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-7-32-38>.
 - Belyayeva I.B., Mazurov V.I., Petrova M.S., Bashkinov R.A., Fonturenko A.Yu. International and Russian Recommendations for Urate-Lowering Therapy in Comorbid Patients with Hyperuricemia or Gout. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;(7):32–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-7-32-38>.
 37. Громова М.А., Цурко В.В. Новые рекомендации Американской коллегии ревматологов по ведению больных подагрой (2020). Комментарии к некоторым позициям. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;(2):89–95. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-89-95>.
 - Gromova M.A., Tsurko V.V. New recommendations of the American College of Rheumatology for the patient management with gout (2020). Review on some points. *RMJ. Medical Review.* 2021;(2):89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-89-95>.
 38. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., Borer J.S., Gorelick P.B., Whelton A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200–1210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>.
 39. Mackenzie I.S., Ford I., Nuki G., Hallas J., Hawkey C.J., Webster J. et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020;396(10264):1745–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32234-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32234-0).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.С. Паневин

Концепция и дизайн исследования – В.В. Салухов

Написание текста – Т.С. Паневин, Д.М. Реут

Сбор и обработка материала – Т.С. Паневин, В.В. Салухов, Д.М. Реут

Обзор литературы – Т.С. Паневин, В.В. Салухов, Д.М. Реут

Перевод на английский язык – Д.М. Реут

Анализ материала – Т.С. Паневин, В.В. Салухов, Д.М. Реут

Редактирование – Т.С. Паневин, В.В. Салухов

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.С. Паневин, В.В. Салухов, Д.М. Реут

Contribution of authors:

Concept of the article – Taras S. Panevin

Study concept and design – Vladimir V. Salukhov

Text development – Taras S. Panevin, Dina M. Reut

Collection and processing of material – Taras S. Panevin, Vladimir V. Salukhov, Dina M. Reut

Literature review – **Taras S. Panevin, Vladimir V. Salukhov, Dina M. Reut**
Translation into English – **Dina M. Reut**
Material analysis – **Taras S. Panevin, Vladimir V. Salukhov, Dina M. Reut**
Editing – **Taras S. Panevin, Vladimir V. Salukhov**
Approval of the final version of the article – **Taras S. Panevin, Vladimir V. Salukhov, Dina M. Reut**

Информация об авторах:

Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отдела воспалительных заболеваний суставов, врач-эндокринолог, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; tarasel@list.ru
Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru

Реут Дина Михайловна, врач-эндокринолог первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; 020588dina@mail.ru

Information about the authors:

Taras S. Panevin, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Inflammatory Diseases of the Joints, Endocrinologist, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; tarasel@list.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the first Department and Clinic (Therapy of Advanced Doctors) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Academician Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Dina M. Reut, Endocrinologist of the First Department and Clinic (Therapy of Advanced Doctors) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Academician Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; 020588dina@mail.ru

Влияние терапии золедроновой кислотой на отдаленные результаты медицинской реабилитации пациентов с переломами позвонков на фоне остеопороза

Л.А. Марченкова, <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>, MarchenkovaLA@nmicrk.ru

Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

Резюме

Введение. Программы реабилитации пациентов с переломами позвонков (ПП) на фоне остеопороза (ОП) включают различные методы. Фармакологическая терапия должна быть назначена всем пациентам, перенесшим патологический ПП на фоне ОП, для снижения вероятности развития переломов в будущем.

Цель. Изучить влияние внутривенных инфузий золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год в сравнении с пероральными бисфосфонатами на отдаленные результаты реабилитации у пациентов с ПП на фоне ОП в течение 2 лет проспективного наблюдения.

Материалы и методы. Включено 120 пациентов в возрасте 40–80 лет с системным ОП и ПП, которые рандомизированы в 2 группы. В группе 1 (n = 60) назначены комплекс реабилитации с включением механотерапии и золедроновая кислота 5 мг/100 мл – 1 раз в год, в группе 2 (n = 60) – занятия лечебной гимнастикой в зале и бассейне и алендроновая кислота 70 мг перорально 1 раз в неделю. Динамическое наблюдение пациентов составило 24 месяца.

Результаты. Назначение золедроновой кислоты ассоциировалось с более высокой приверженностью терапии, чем прием алендроновой кислоты – 83,0 против 48,8% через 12 месяцев (p = 0,0006) и 85,7 против 56,3% через 24 месяца (p = 0,046). Это способствовало приросту минеральной плотности кости в позвоночнике на 1,82% через 12 месяцев (p = 0,045) и на 3,24% через 24 месяца (p = 0,038), в шейке бедренной кости – на 2,45% (p = 0,029) через 24 месяца. В группе 1 была ниже, чем в группе 2, интенсивность болевого синдрома через 12 месяцев (p = 0,003), а также отмечены лучшие показатели качества жизни (p < 0,05) по шкалам боль, подвижность и душевное состояние, общее состояние здоровья и по суммарному показателю.

Вывод. В связи с хорошей приверженностью лечению при назначении 1 раз в год и положительным влиянием на отдаленные исходы медицинской реабилитации, золедроновая кислота может быть рекомендована в качестве базовой терапии ОП пациентам с ПП, проходящим реабилитацию.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, качество жизни, болевой синдром, приверженность лечению, риск переломов

Для цитирования: Марченкова Л.А. Влияние терапии золедроновой кислотой на отдаленные результаты медицинской реабилитации пациентов с переломами позвонков на фоне остеопороза. *Медицинский совет.* 2023;17(9):104–113. <https://doi.org/10.21518/ms2023-154>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Influence of zoledronic acid therapy on long-term results of medical rehabilitation of patients with osteoporotic vertebral fractures

Larisa A. Marchenkova, <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>, MarchenkovaLA@nmicrk.ru

National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia

Abstract

Introduction. Rehabilitation programs for patients with vertebral fractures (VF) with underlying osteoporosis (OP) include various methods. Pharmacological therapy should be prescribed to all patients who have undergone pathological VF with underlying OP to reduce the risk for future fractures.

Objective. To study the effect of intravenous infusions of zoledronic acid at a dose of 5 mg once a year compared with oral bisphosphonates on long-term outcomes of rehabilitation in patients with vertebral fractures (VF) against the background of osteoporosis (OP) during a 2-year prospective follow-up.

Materials and methods. 120 patients aged 40–80 years with systemic OP and PP were included, who were randomized into 2 groups. In group 1 (n = 60) a rehabilitation complex was prescribed with the inclusion of mechanotherapy and zoledronic acid 5 mg/100 ml – once a year, in group 2 (n = 60) – therapeutic exercises in the hall and pool and alendronic acid 70 mg orally 1 time per week. Dynamic follow-up of patients was 24 months.

Results. Zoledronic acid was associated with higher adherence than alendronic acid, 83.0% versus 48.8% at 12 months ($p = 0.0006$) and 85.7% versus 56.3% at 24 months ($p = 0.046$). This contributed to the increase in BMD in the spine by 1.82% after 12 months ($p = 0.045$) and by 3.24% after 24 months ($p = 0.038$), in the femoral neck – by 2.45% ($p = 0.029$) after 24 months. In group 1, the intensity of the pain syndrome after 12 months ($p = 0.003$) was lower than in group 2, and the best indicators of quality of life ($p < 0.05$) were noted on the scales Pain, Mobility and State of mind, General health and in terms of total.

Conclusion. Due to good adherence to treatment when prescribed once a year and a positive effect on long-term outcomes of medical rehabilitation, zoledronic acid can be recommended as a basic therapy for OP in patients with VF undergoing rehabilitation.

Keywords: bone mineral density, quality of life, pain syndrome, adherence to treatment, fracture risk

For citation: Marchenkova L.A. Influence of zoledronic acid therapy on long-term results of medical rehabilitation of patients with osteoporotic vertebral fractures. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):104–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-154>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности костной ткани и повышение риска развития переломов [1]. Наиболее значимыми типичными локализациями остеопоротических переломов с позиций осложнений и медико-социальных последствий являются перелом бедренной кости и патологические переломы позвонков (ПП) [1, 2]. В 2010 г. в 27 европейских странах в общей сложности проживало 22 млн женщин и 5,5 млн мужчин с ОП, среди которых было зарегистрировано 3,5 млн низкоэнергетических переломов, в том числе 520 000 ПП [3]. Распространенность компрессионных ПП на фоне ОП у россиянок старшей возрастной группы колеблется от 7 до 16% [4].

Основными задачами медицинской реабилитации пациентов с ПП на фоне ОП являются облегчение боли, восстановление функционирования и качества жизни (КЖ), а также предотвращение новых переломов [5, 6]. Программы реабилитации пациентов с ПП на фоне ОП могут включать в себя различные физические упражнения – на повышение мышечной силы, тренировку равновесия, постуральные упражнения, а также мануальную мобилизацию, кинезотейпирование и легкий массаж, а также методы аппаратной физиотерапии и ортезирования [1, 2, 7, 8]. Кроме того, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Остеопороз» [1], для снижения вероятности развития переломов в будущем фармакологическая терапия ОП должна быть назначена всем пациентам, перенесшим патологический ПП на фоне ОП.

Следовательно, основной целью назначения антиостеопоротических препаратов у пациентов, планирующих или проходящих медицинскую реабилитацию в связи с перенесенным низкоэнергетическим переломом, является снижение вероятности развития новых переломов и ассоциированных с ними потери КЖ, инвалидности и смерти. Назначение фармакологической терапии ОП пациентам, проходящим реабилитацию после уже перенесенных патологических переломов, должно быть обязательным дополнением к немедикаментозным процедурам, учитывая также и имеющийся, и развитие повторных переломов и травм на фоне процедур физической терапии [9]. Также есть доказательства, что назначение

базовой антиостеопоротической терапии способствует увеличению показателей функциональной независимости после проведения реабилитации [10–12]. Однако пока нет каких-либо данных о влиянии назначения фармакологической ОП на КЖ и клиническое состояние пациентов с ПП на фоне остеопороза в отдаленном периоде после проведения медицинской реабилитации. Кроме того, пока нет четких рекомендаций, какие препараты для лечения остеопороза – пероральные или парентеральные, более предпочтительны для назначения пациентам, проходящим медицинскую реабилитацию по поводу патологических переломов, в том числе ПП.

Цель исследования – изучить влияние внутривенных инфузий золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год (Остеостатикс) в сравнении с пероральными бисфосфонатами на отдаленные результаты медицинской реабилитации у пациентов с ПП на фоне ОП в течение 2 лет проспективного наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное открытое контролируемое исследование в параллельных группах на базе ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России.

Критерии включения и невключения в исследование

В исследование включали пациентов (мужчин и женщин в периоде постменопаузы) в возрасте от 40 до 80 лет с наличием как минимум одной компрессионной деформации тела позвонка остеопоротического генеза на уровне грудного или поясничного отдела позвоночника, подтвержденного рентгенологическими методами и давностью от 4 до 12 недель и с установленным диагнозом системного первичного ОП по данным 2-энергетической рентгеновской абсорбциометрии со значениями минеральной плотности кости (МПК) в позвоночном сегменте L_1-L_{IV} и (или) проксимальном отделе недоминантной бедренной кости бедра в целом (total hip) или шейке бедренной кости $\leq -2,0$ СО по Т-критерию.

Критериями невключения в исследование считали перелом бедренной кости или множественные другие непозвоночные переломы в анамнезе; терапия на момент включения в исследование или в анамнезе препаратами для лечения остеопороза; наличие противопоказаний к проведению медицинской реабилитации и физической

терапии; наличие противопоказаний к назначению бисфосфонатов; постоянный прием препаратов пероральных глюкокортикостероидов в дозе 5 мг/сут и выше в преднизолоновом эквиваленте; отказ или неспособность самостоятельно подписать форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Исследуемую выборку составили 120 пациентов (8 мужчин и 112 женщин) в возрасте 40–80 лет с системным ОП и наличием как минимум одного компрессионного ПП в грудном или поясничном отделе позвоночника. Методом рандомизации пациенты были разделены на 2 группы.

Описание вмешательства

Пациенты группы 1 ($n = 60$) в течение 20 дней получали новый комплекс физической терапии с включением технологий механотерапии с биологической обратной связью [13] на фоне групповых занятий гидрокинезотерапией (№15) и занятий лечебной гимнастикой по методике Гориневской – Древинг (№15). Перед началом медицинской реабилитации была назначена терапия золедроновой кислотой 5 мг/100 мл (препарат Остеостатикс, ООО «Фармсинтез», Россия) – 1 внутривенная капельная инфузия 1 раз в год на фоне приема холекальциферола в ежедневной дозе 2000 МЕ.

Пациентам группы 2 (группы сравнения, $n = 60$) был назначен комплекс из 15 групповых занятий гидрокинезотерапией и 15 занятий лечебной гимнастикой по методике Гориневской – Древинг (без применения методов механотерапии с биологической обратной связью), после чего пациенты группы 2, как и в группе 1, динамически наблюдались в течение 2 лет. Кроме того, в первые дни медицинской реабилитации пациентам группы сравнения был назначен пероральный бисфосфонат – алендроновая кислота в дозе 70 мг 1 раз в неделю (препарат принимается строго натощак за 30 минут до еды и затем в течение 30 минут рекомендуется сохранять вертикальное положение и не принимать пищу, жидкость и лекарства) на фоне приема холекальциферола в ежедневной дозе 2000 МЕ.

Продолжительность исследования

Длительность лечения и наблюдения каждого пациента в исследовании составила 24 месяца.

Методы исследования:

- Общеклинический осмотр и сбор анамнеза.
- Исследование МПК позвоночника и проксимального отдела недоминантной бедренной кости методом 2-энергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «Lunar Prodigy Advance» («General Electric», США). Нормальную МПК, остеопению или ОП диагностировали исходя из величины Т-критерия, согласно действующим клиническим рекомендациям [1, 2].
- Верификация ПП по боковым рентгенограммам грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях на рентгеновской установке фирмы «Мосрентген» (Россия).
- Оценка интенсивности болевого синдрома в спине по 5-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ).
- Исследование изменений показателей КЖ с помощью специфического опросника Qualeffo-41 (Quality

of Life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis) [14], разработанного специально в качестве болезнью-специфичного инструмента для исследования показателей КЖ у взрослых пациентов с ПП на фоне ОП. Опросник включает в себя 7 доменов (шкал) и позволяет рассчитать количество баллов отдельно по каждому домену, а также получить итоговый показатель, который может находиться в интервале от 0 до 100%. Чем ниже количество баллов, тем выше КЖ [14].

■ Оценка числа падений и новых переломов за последний год.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы Microsoft STATISTICA 10.0. Учитывая, что исследуемые группы не подчинялись нормальному закону распределения, значения показателей приведены в виде медианы и квартилей – Ме [Q1; Q3]. Для оценки статистической значимости различий показателей в 2 независимых выборках применяли критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. В связанных выборках (сравнение исследуемых параметров до и после лечения) достоверность различий значений показателей устанавливалась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Статистическую значимость различий частот показателей в независимых выборках рассчитывали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Исследуемые группы были равнозначными по численности, гендерному соотношению, возрасту, ИМТ, количеству перенесенных ПП и уровню МПК ($p > 0,05$) (табл. 1).

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование

● **Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Показатели	Группа 1, $n = 60$	Группа 2, $n = 60$	p
Мужчины / женщины	4 / 56	4 / 56	0
Возраст, годы	65,0 [59,0; 67,0] (45–80)	64,5 [59,0; 67,5] (43–80)	0,92
ИМТ, кг/м ²	26,5 [22,9; 29,0] (18,2; 39,5)	27,0 [23,0; 29,8] (18,5; 40,3)	0,69
МПК в поясничном отделе позвоночника, Т-критерий, СО	-2,8 [-3,2; -2,2] (-4,9 – -1,5)	-2,7 [-3,0; -2,2] (-4,2 – -1,2)	0,52
МПК в шейке бедренной кости, Т-критерий, СО	-2,3 [-2,9; -1,9] (-3,7 – -0,8)	-2,2 [-2,7; -1,3] (-3,3 – -0,5)	0,49
МПК в проксимальном отделе бедренной кости, Т-критерий, СО	-2,1 [-2,9; -1,2] (-3,3 – -0,3)	-2,0 [-2,8; -1,2] (-3,0 – -0,1)	0,64
Количество ПП по данным рентгенологического исследования	2,0 [1,0; 2,5] (1,0–9,0)	2,0 [1,0; 2,0] (1,0–6,0)	0,43

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; МПК – минеральная плотность кости; ПП – переломы позвонков.

Полный 20-дневный курс реабилитации закончили 58 пациентов в группе 1 и 59 – в группе 2 (3 пациента прекратили участие в исследовании из-за побочных реакций). Часть пациентов была потеряна из наблюдения на отдаленных этапах исследования, при динамическом наблюдении статистический анализ данных проводился с применением ИТТ-анализа. В группе 1 полный спектр обследования через 70 дней прошли 58 пациентов, через 6 месяцев – 53, через 12 месяцев – 47, через 24 месяца – 21, в группе 2 – 58, 51, 43 и 16 пациентов соответственно. У ряда пациентов была собрана только информация о частоте падений и новых переломов в рамках телефонного контакта. В общей сложности эти данные получены у 51 пациента через 12 месяцев и 43 пациентов через 24 месяца в группе 1 и у 48 и 38 пациентов соответственно в группе 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным костной денситометрии, в группе 1 отмечен статистически значимый прирост МПК в поясничном сегменте позвоночника L₁–L₄ на 1,82% [-1,17; 5,48] через 12 месяцев ($p = 0,045$) и на 3,24% [-1,41; 12,8] через 24 месяца ($p = 0,038$). Также в основной группе через

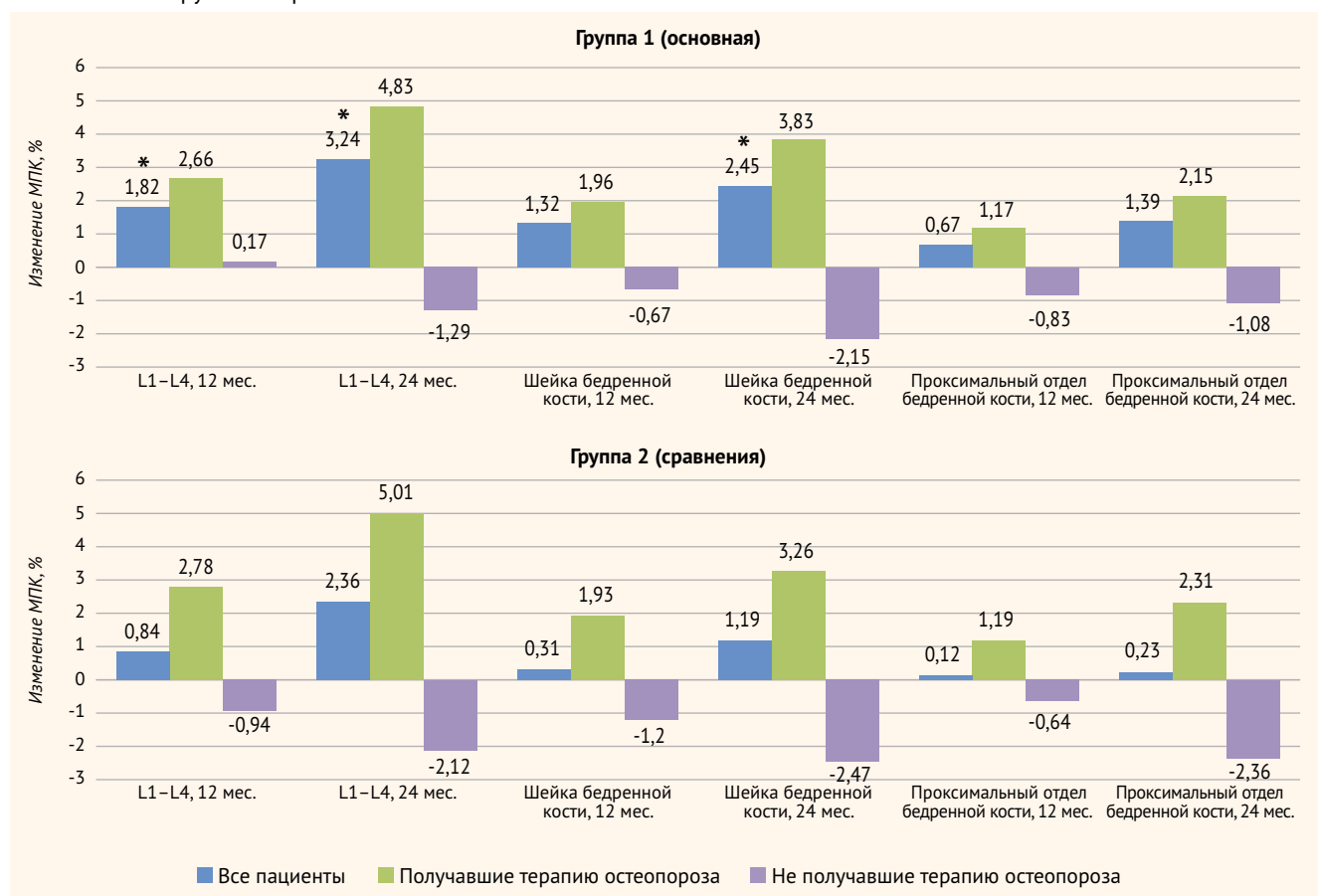
24 месяца отмечено повышение МПК в шейке бедренной кости на 2,45% [-2,23; 10,6] ($p = 0,029$). Статистически значимой динамики денситометрических показателей в группе 2 не зафиксировано ни через 12, ни через 24 месяца (рис. 1).

Следует отметить, что, очевидно, основным фактором, повлиявшим на этот результат, была разная приверженность назначенной патогенетической медикаментозной терапии ОП в исследуемых группах в течение периода наблюдения. В группе 1 доля пациентов, получавших базовую терапию ОП парентеральным бисфосфонатом Остеостатикс с кратностью введения 1 раз год, составила 39/47 (83,0%) через 12 месяцев и 18/21 (85,7%) через 24 месяца. В группе 2 приверженность терапии алендроновой кислотой, назначаемой перорально 1 раз в неделю по специальной схеме, составила 21/43 (48,8%, $p = 0,0006$ в сравнении с группой 1, χ^2 Пирсона) и 9/16 (56,3%, $p = 0,046$ в сравнении с группой 1, χ^2 Пирсона) соответственно.

Уровень болевого синдрома в спине в течение 24 месяцев наблюдения достоверно снижался в обеих группах, однако у пациентов группы 1 интенсивность боли в спине была значительно ниже через 70 дней после начала исследования ($p = 0,0007$ в сравнении

● **Рисунок 1.** Динамика минеральной плотности кости через 12 и 24 месяца у пациентов в группах в зависимости от характера медикаментозной терапии остеопороза

● **Figure 1.** Changes in bone mineral density after 12 and 24 months in patients of the groups depending on the pattern of pharmaceutical therapy of osteoporosis



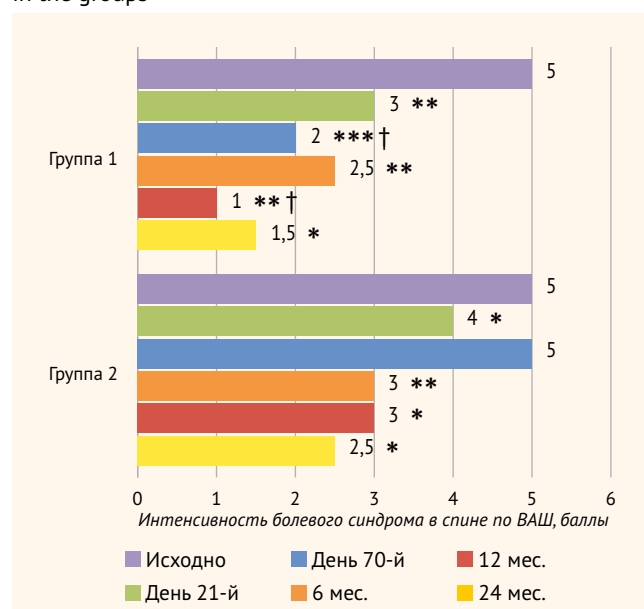
Примечание. * Изменение показателя статистически значимо при значении $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем, критерий Вилкоксона.

с исходным уровнем; $p = 0,0004$ в сравнении с группой 2) и через 12 месяцев ($p = 0,003$ в сравнении с исходным уровнем; $p = 0,0009$ в сравнении с группой 2) (рис. 2).

Улучшение суммарного показателя КЖ в обеих группах наблюдалось уже через 21 день и сохранялось вплоть до конца периода наблюдения. Обе реабилитационные программы, как исследуемый метод реабилитации в группе 1, так и стандартный, с применением только методов ЛФК в группе 2, ассоциировались с улучшением

● **Рисунок 2.** Динамика выраженности болевого синдрома в спине в группах

● **Figure 2.** Changes in back pain syndrome severity in the groups



Примечание. Различия статистически значимы при значениях коэффициента достоверности p : * $<0,05$, ** $<0,01$, *** $<0,001$ в сравнении с исходным уровнем, критерий Вилкоксона; † $<0,001$ в сравнении группой 2, критерий Манна – Уитни.

показателей КЖ по доменам опросника Qualeffo-41: А. Боль, В. Повседневная активность, Д. Подвижность, Ф. Общее состояние здоровья, Г. Душевное состояние. Не было обнаружено значимой динамики по доменам С. Работа по дому и Е. Отдых, общение (табл. 2). Однако, несмотря на однонаправленность изменений КЖ в группах, в группе 1 в отдаленном периоде наблюдения значения большинства показателей КЖ были ниже, т.е. соответствовали более высокому КЖ, чем в группе 2. Так, у пациентов группы 1 отмечены лучшие показатели КЖ, по сравнению с группой 2, по шкалам А. Боль, Д. Подвижность, Г. Душевное состояние с 6-го дня по 24-й месяц исследования, по шкале Ф. Общее состояние здоровья – через 12 месяцев и по суммарному показателю КЖ – через 6 и 12 месяцев исследования (табл. 2).

Выявленное улучшение болевого синдрома и показателей КЖ у пациентов с патологическими ПП, очевидно, было связано не только с быстрой регрессией болевого синдрома на фоне специальных силовых тренировок, введенных в исследуемый комплекс реабилитации, но и в 2 раза более высокой приверженностью парентеральной терапии золедроновой кислотой в группе 1 по сравнению с группой 2, где принимался парентеральный бисфосфонат, в течение последующих 2 лет после завершения программы медицинской реабилитации.

Собранные данные о числе падений и новых случаях переломов, в том числе в рамках телефонных контактов, не выявили различий в частоте падений между группами. При этом требуют обсуждения неожиданные результаты о статистически более низком числе случаев новых переломов в течение первого года после реабилитации у пациентов, получавших новый комплекс реабилитации с применением технологий механотерапии и последующее лечение в течение 2 лет препаратом Остеостатикс, по сравнению с группой сравнения, где применялся

● **Таблица 2.** Динамика показателей КЖ по данным опросника Qualeffo-41

● **Table 2.** Changes in quality-of-life scores based on the results of Qualeffo-41 questionnaire

Домены шкалы Qualeffo-41	Период наблюдения	Группа 1		Группа 2	
		n	Показатель, баллы	n	Показатель, баллы
А. Боль	Исходно	60	52,0 [20,1; 65,3]	60	54,7 [21,2; 73,1]
	День 21-й	58	38,9 [15,0; 56,2] ^{††**}	59	41,2 [18,2; 59,8] ^{††}
	День 70-й	58	31,7 [6,9; 49,2] ^{††**}	58	50,3 [29,5; 68,4]
	6 мес.	53	31,9 [6,9; 50,5] ^{††**}	51	40,7 [19,8; 53,8] ^{††}
	12 мес.	47	29,5 [6,9; 50,4] ^{††**}	43	36,4 [14,8; 53,9] [†]
	24 мес.	21	17,8 [3,8; 29,1] ^{†*}	16	31,8 [7,4; 49,6] [†]
В. Повседневная активность	Исходно	60	37,9 [10,0; 42,0]	60	34,7 [9,6; 50,1]
	День 21-й	58	23,0 [7,4; 40,3]	59	27,4 [9,0; 44,3]
	День 70-й	58	22,8 [12,2; 45,0]	58	25,6 [10,7; 41,8]
	6 мес.	53	20,8 [10,3; 35,9] [†]	51	26,3 [10,2; 41,9]
	12 мес.	47	20,6 [10,9; 34,2] [†]	43	20,5 [10,6; 35,0] [†]
	24 мес.	21	18,8 [11,6; 25,0]	16	22,4 [8,8; 39,7]

● **Таблица 2 (окончание).** Динамика показателей КЖ по данным опросника Qualeffo-41

● **Table 2 (ending).** Changes in quality-of-life scores based on the results of Qualeffo-41 questionnaire

Домены шкалы Qualeffo-41	Период наблюдения	Группа 1		Группа 2	
		n	Показатель, баллы	n	Показатель, баллы
С. Работа по дому	Исходно	60	34,7 [12,3; 46,9]	60	36,4 [15,2; 50,1]
	День 21-й	58	30,0 [15,3; 45,3]	59	36,8 [19,8; 0,4]
	День 70-й	58	29,0 [11,4; 42,0]	58	38,3 [17,7; 52,0]
	6 мес.	53	27,6 [9,2; 45,0]	51	32,7 [16,6; 45,3]
	12 мес.	47	27,7 [10,0; 45,0]	43	30,9 [14,8; 45,3]
	24 мес.	21	22,9 [9,7; 36,0]	16	29,1 [11,4; 37,3]
D. Подвижность	Исходно	60	38,6 [12,3; 44,0]	60	36,5 [11,0; 43,2]
	День 21-й	58	25,1 [9,0; 40,3] ^{††}	59	26,8 [8,7; 40,0] [†]
	День 70-й	58	23,1 [11,0; 40,2] ^{†††, **}	58	33,7 [11,2; 42,8]
	6 мес.	53	20,8 [8,1; 35,9] ^{††}	51	24,5 [8,4; 39,1] [†]
	12 мес.	47	20,8 [8,0; 34,2] ^{††}	43	22,4 [8,4; 38,5] [†]
	24 мес.	21	17,4 [9,0; 25,0] [†]	16	24,8 [10,6; 40,3]
E. Отдых, общение	Исходно	60	53,7 [32,0; 72,0]	60	60,0 [36,2; 76,9]
	День 21-й	58	52,7 [33,1; 69,0]	59	59,7 [36,1; 75,8]
	День 70-й	58	52,7 [32,0; 71,0]	58	55,1 [34,8; 72,4]
	6 мес.	53	51,9 [35,4; 71,3]	51	55,9 [34,8; 72,2]
	12 мес.	47	52,1 [36,0; 68,4]	43	54,4 [33,3; 71,0]
	24 мес.	21	56,4 [36,8; 75,0]	16	55,6 [36,4; 70,3]
F. Общее состояние здоровья	Исходно	60	65,3 [48,2; 85,0]	60	65,7 [48,0; 87,5]
	День 21-й	58	62,9 [46,0; 78,0]	59	64,5 [47,4; 85,0]
	День 70-й	58	60,5 [43,0; 76,0] ^{†*}	58	64,5 [46,0; 84,2]
	6 мес.	53	60,5 [45,4; 73,0] [†]	51	60,7 [42,7; 74,2] [†]
	12 мес.	47	58,4 [45,4; 70,2] ^{†*}	43	61,9 [47,1; 74,2] [†]
	24 мес.	21	57,3 [47,5; 70,2] [†]	16	59,8 [45,6; 76,0]
G. Душевное состояние	Исходно	60	49,9 [35,2; 61,3]	60	50,5 [36,3; 63,1]
	День 21-й	58	44,2 [34,7; 61,0] [†]	59	42,8 [33,8; 61,0] ^{††}
	День 70-й	58	49,1 [36,2; 62,0]	58	47,7 [34,4; 62,0]
	6 мес.	53	40,8 [30,4; 52,7] ^{†*}	51	45,6 [34,0; 58,2] [†]
	12 мес.	47	41,1 [28,8; 53,2] ^{†*}	43	45,4 [31,2; 55,0] [†]
	24 мес.	21	47,6 [35,2; 61,3] [*]	16	54,0 [38,3; 71,2]
Суммарный показатель КЖ	Исходно	60	47,8 [29,4; 58,2]	60	50,4 [32,4; 63,1]
	День 21-й	58	40,6 [25,0; 53,2] [†]	59	43,2 [28,4; 56,8] [†]
	День 70-й	58	39,8 [24,1; 53,2] ^{†*}	58	44,9 [26,1; 58,0] [†]
	6 мес.	53	36,1 [24,2; 48,0] ^{††*}	51	41,7 [26,8; 55,2] [†]
	12 мес.	47	35,8 [22,0; 48,9] ^{††*}	43	41,4 [25,7; 54,6] [†]
	24 мес.	21	35,1 [26,3; 44,0] [†]	16	38,6 [25,1; 49,5] [†]

Примечание. Различия между группами статистически значимы при значениях коэффициента достоверности p: [†] p < 0,05, ^{††} p < 0,01 в сравнении с исходным уровнем, критерий Вилкоксона; * p < 0,05, ** p < 0,01 в сравнении группой 2, критерий Манна – Уитни.

пероральный бисфосфонат – 2,0 против 12,5% соответственно ($p = 0,041$) (табл. 3).

При детальном разборе оказалось, что в течение первого года в группе 1 только у одной пациентки был диагностирован новый перелом – дистального отдела предплечья при падении на руку через 2 месяца после включения в исследование и начала терапии ОП. В группе 2 у одной пациентки было диагностировано 3 новых ПП после падения на спину, через полгода у нее же диагностирован перелом правого предплечья. В этой группе также получены данные о еще одном случае нового ПП и о случае перелома шейки бедра, оба после падения с высоты роста. Эти множественные переломы вошли в статистический анализ как отдельные случаи.

Очевидно, что эти данные связаны с более высоким процентом пациентов, получавших эффективное медикаментозное лечение ОП парентеральным бисфосфонатом Остеостатикс в группе 1, что в итоге ассоциируется с лучшим приростом МПК (рис. 1) и, вероятно, меньшей вероятностью развития ассоциированных с ОП переломов (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В российских и зарубежных публикациях делается акцент на актуальности проблемы ОП для врачей, работающих в области медицинской реабилитации, и подчеркивается их повышенный интерес к разработке методов реабилитации пациентов с ОП с использованием методик физической и реабилитационной медицины [15–18].

Экспертами подчеркивается важная роль немедикаментозных вмешательств в программах реабилитации пациентов с ОП [15–18]. Также есть четкое убеждение, что обязательной основой комплексной реабилитации пациентов с остеопоротическими переломами должна быть патогенетическая терапия ОП [9, 19–21], хотя при этом только 41,5% пациентов с ОП или высоким риском переломов, проходящих медицинскую реабилитацию, получают антиостеопоротические препараты [22]. Учитывая патологическую хрупкость кости у пациентов с ОП и высокую вероятность травм, назначение лечения крайне важно у пациентов с ОП, проходящих интенсивные курсы реабилитации с включением механотерапии.

Золедроновая кислота характеризуется наиболее высокой аффинностью к костному гидроксиапатиту среди

применяемых в клинической практике бисфосфонатов, активной других молекул связывается с клетками костной ткани и дольше остается там [23], благодаря чему этот препарат должен применяться с уникальной кратностью дозирования – 1 раз в год в дозе 5 мг. Это обеспечивает высокую приверженность лечению и значимый прирост МПК, что доказано данными экспериментальных и клинических работ [24–26], а также продемонстрировано в нашем исследовании при применении отечественного препарата золедроновой кислоты Остеостатикс.

Несмотря на высокий антирезорбтивный потенциал, пероральные бисфосфонаты, как правило, демонстрируют в клинической практике меньшую эффективность, чем парентеральные, из-за более низких показателей приверженности пациентов необходимости частого и регулярного приема таблеток по специальной схеме, риска развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также вследствие низкой биодоступности (при пероральном приеме абсорбируется лишь 1% принятого препарата). Известно, что примерно 50% больных, впервые начавших пероральный прием алендроновой кислоты, прекращают его в течение 1 года [27]. По разным данным, применение алендроната натрия в дозе 70 мг 1 раз в неделю в клинической практике ассоциируется с крайне низким упорством – от 54% при 6-месячном лечении до 30% при 2-летнем лечении [28].

В отличие от пероральных бисфосфонатов, золедроновая кислота, применяемая внутривенно 1 раз в год, обеспечивает высокую приверженность лечению и как следствие лучшие показатели эффективности. Результаты применения золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год у 7765 женщин в постменопаузе с Т-критерием в шейке бедра $-2,5$ и ниже и наличием не менее одного ПП или с Т-критерием $-1,5$ СО и ниже и наличием как минимум 2 легких или одного умеренного ПП показали, что применение этого парентерального бисфосфоната в течение 3 лет способствует статистически значимому снижению относительного риска развития новых ПП на 70%, а перелома бедренной кости – на 41%, любых непозвоночных переломов – на 25% в сравнении с группой плацебо [23]. В нашем исследовании также была выявлена достоверно меньшая частота переломов, у пациентов, получавших Остеостатикс, в сравнении

● **Таблица 3.** Оценка влияния исследуемых методов лечения на частоту падений и переломов на отдаленных этапах наблюдения
● **Table 3.** Evaluation of the effect of studied treatments on the frequency of falls and fractures at the long-term stages of observation

Показатель	Период наблюдения	Группа 1	Группа 2	p
Число пациентов, имевших как минимум 1 падение за исследуемый период (n; %)	Через 12 мес. (период 0–12 мес.)	5/51; 9,8%	9/48; 18,8%	0,20
	Через 24 мес. (период 12–24 мес.)	4/43; 9,3%	7/38; 18,4%	0,23
Общее число падений за исследуемый период (n)	Через 12 мес. (период 0–12 мес.)	9/51	10/48	0,69
	Через 24 мес. (период 12–24 мес.)	7/43	7/38	0,80
Число новых переломов за исследуемый период (n; %)	Через 12 мес. (период 0–12 мес.)	1/51; 2,0%	6/48; 12,5%	0,041
	Через 24 мес. (период 0–24 мес.)	1/43; 2,3%	3/38; 7,9%	0,25

Примечание. Для сравнения показателей использовали критерий χ^2 Пирсона.

с пациентами, получавшими пероральный бисфосфонат. Однако, учитывая малый размер выборки и открытый характер исследования, эти данные не позволяют сделать однозначный вывод о влиянии терапии золедроновой кислотой на риск переломов у пациентов, проходящих медицинскую реабилитацию.

Золедроновая кислота в дозировке 5 мг 1 раз в год – единственный препарат для лечения ОП, у которого оценивалась эффективность у пациентов, перенесших перелом бедренной кости на фоне ОП, что определяет приоритетность назначения этого препарата пациентам, проходящим реабилитацию по поводу низкоэнергетического перелома бедренной кости. Внутривенная инфузия препарата в течение первых 3 месяцев после оперативного лечения перелома (эндопротезирования или остеосинтеза) и дальнейшее назначение в течение 3 лет, ассоциировалось с достоверным снижением относительной вероятности развития любых новых клинических переломов на 35%, непозвоночных – на 27% и ПП – на 46% в сравнении с плацебо [26]. Кроме того, лечение золедроновой кислотой на 28% снижает вероятность летального исхода у пожилых пациентов, перенесших патологический перелом бедра [26].

Золедроновая кислота продемонстрировала преимущества по сравнению с пероральным бисфосфонатом ризедронатом в исследовании по профилактике и лечению глюкокортикоидного ОП [29]. Уже через 6 месяцев терапии золедроновая кислота показала более высокую эффективность в отношении МПК позвоночника и бедра по сравнению с ризедронатом. Через 12 месяцев прирост МПК поясничных позвонков при лечении золедроновой кислотой был значимо выше по сравнению с ризедронатом как в подгруппе лечения, так и в подгруппе профилактики (различия в приросте МПК на фоне золедроната и ризедроната составили соответственно 1,36 и 1,96%). Также в обеих подгруппах при лечении золедроновой кислотой по сравнению с ризедронатом наблюдался больший прирост МПК в шейке бедра, трохантере и проксимальном отделе бедра в целом [29].

Важно отметить, что даже после окончания лечения препарат длительное время остается в организме и продолжает оказывать свое действие, что доказано исследованиями, в которых оценивалась МПК через год и более после отмены золедроновой кислоты: по результатам таких работ у пациентов не наблюдалось прогрессирования ОП [24].

Очевидно, что выявленные преимущества комплексной программы лечения в группе 1 через 20 и 70 дней наблюдения по влиянию на качество жизни и болевой синдром были связаны не с применением золедроновой кислоты, а с использованием у пациентов группы 1 современных методов механотерапии с биологической обратной связью, которые эффективнее, чем физические упражнения с нагрузкой весом тела, влияют на мышечную силу и качество жизни пациентов с ОП [5, 30–32]. Однако полученные данные об эффективном купировании болевого синдрома в спине и улучшении показателей КЖ через 12 и 24 месяца,

т. е. в отдаленном периоде наблюдения после завершения реабилитации по поводу патологического ПП, безусловно были связаны уже с применением у пациентов терапии парентеральным препаратом Остеостатикс. В литературе также описаны подобные позитивные эффекты применения золедроновой кислоты у пациентов с ОП – уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни [33–35], что было продемонстрировано в нашей работе при применении отечественного препарата золедроновой кислоты.

Полученные нами данные о хорошей приверженности лечению и ассоциирующейся с ней высокой эффективности по влиянию на МПК, качество жизни и болевой синдром в отдаленном периоде после завершения медицинской реабилитации, дают основания рекомендовать назначение терапии золедроновой кислотой в дозе 5 мг 1 раз в год, в том числе отечественный генерический препарат Остеостатикс, в качестве базовой терапии ОП пациентам, проходящим медицинскую реабилитацию по поводу патологического остеопорозного ПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка в течение 2 лет влияния внутривенных инфузий золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год в сравнении с пероральными бисфосфонатами на отдаленные результаты медицинской реабилитации у 120 пациентов с ПП на фоне ОП проспективного наблюдения показала, что назначение золедроновой кислоты пациентам, прошедшим медицинскую реабилитацию по поводу патологического ПП, ассоциируется со значительно более высокой приверженностью терапии ОП, чем еженедельный пероральный прием алендроновой кислоты в дозе 70 мг: 83,0 против 48,8% через 12 месяцев и 85,7 против 56,3% через 24 месяца соответственно. Это способствует улучшению отдаленных результатов медицинской реабилитации: приросту МПК в позвоночнике на 1,82% через 12 месяцев и на 3,24% через 24 месяца, а в шейке бедренной кости – на 2,45% через 24 месяца, а также, вероятно, более низкой частоте развития новых остеопорозных переломов. Кроме того, парентеральная терапия золедроновой кислотой в дозе 5 мг 1 раз в год способствует поддержанию эффекта медицинской реабилитации в течение как минимум 2 лет, что проявляется в меньшей выраженности болевого синдрома в спине и в более высоких показателях КЖ по опроснику Qualeffo-41 как в целом, так и по отдельным доменам, таким как боль, подвижность, душевное состояние и общее состояние здоровья. В связи с хорошей приверженностью лечению при назначении 1 раз в год и ассоциирующейся с ней высокой эффективностью, терапия золедроновой кислотой может быть рекомендована в качестве базовой терапии ОП пациентам, проходящим медицинскую реабилитацию по поводу патологического остеопорозного ПП.



Поступила / Received 20.04.2023
Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2023
Принята в печать / Accepted 12.05.2023

Список литературы / References

- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., Kanis J.A., Пигарова Е.А., Родионова С.С. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(2):4–21. <https://doi.org/10.14341/osteo12710>.
- Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Grebennikova T.A., Kanis J.A., Pigarova E.A., Rodionova S.S. et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(2):4–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12710>.
- Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>.
- Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):136. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>.
- Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Мылов Н.М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. *Вестник травматологии и ортопедии*. 1997;3(3):20–27. <https://doi.org/10.17816/vto108314>.
- Mikhailov E.E., Benevolenskaya L.I., Mylov N.M. Spine fractures in population selection of persons of 50 years and older. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 1997;3(3):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/vto108314>.
- Longo U.G., Loppini M., Denaro L., Maffulli N., Denaro V. Osteoporotic vertebral fractures: current concepts of conservative care. *Br Med Bull*. 2012;102:171–189. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr048>.
- Prather H., Hunt D., Watson J.O., Gilula L.A. Conservative care for patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2007;18(3):577–591. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2007.05.008>.
- Bautmans I., Van Arken J., Van Mackelenberg M., Mets T. Rehabilitation using manual mobilization for thoracic kyphosis in elderly postmenopausal patients with osteoporosis. *J Rehabil Med*. 2010;42(2):129–135. <https://doi.org/10.2340/16501977-0486>.
- Giangregorio L.M., Macintyre N.J., Thabane L., Skidmore C.J., Papaioannou A. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD008618. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008618.pub2>.
- Conley R.B., Adib G., Adler R.A., Åkesson K.E., Alexander I.M., Amenta K.C. et al. Secondary Fracture Prevention: Consensus Clinical Recommendations from a Multistakeholder Coalition. *J Bone Miner Res*. 2020;35(1):36–52. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3877>.
- Shibasaki K., Asahi T., Kuribayashi M., Tajima Y., Marubayashi M., Iwama R. et al. Potential prescribing omissions of anti-osteoporosis drugs is associated with rehabilitation outcomes after fragility fracture: Retrospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21(5):386–391. <https://doi.org/10.1111/ggi.14145>.
- Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Васильева В.А., Еремускин М.А. Роль длительного приема добавок кальция и витаминов D3 и B6 в поддержании эффекта медицинской реабилитации у пациентов с остеопорозом и высоким риском переломов. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(1):110–111. Режим доступа: <https://www.osteo-endojournals.ru/jour/article/view/12779>.
- Marchenkova L.A., Makarova E.V., Vasilyeva V.A., Eremushkin M.A. The role of long-term intake of calcium supplements, vitamins D3 and B6 in maintaining the effect of medical rehabilitation in patients with osteoporosis and high risk of fractures. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(1):110–111. (In Russ.) Available at: <https://www.osteo-endojournals.ru/jour/article/view/12779>.
- Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Васильева В.А. Влияние HDBA органик комплекса с витамином D и кальцием на качество жизни у лиц с высоким риском переломов, проходящих медицинскую реабилитацию. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;97(3):153–159. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-153-159>.
- Marchenkova L.A., Makarova E.V., Vasilyeva V.A. The influence of HDBA organic complex with vitamin D and calcium on quality of life in individuals at high risk of fractures undergoing medical rehabilitation. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2020;97(3):153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-153-159>.
- Макарова Е.В., Марченкова Л.А., Еремускин М.А., Стяжкина Е.М., Развалова Д.В. Эффективность нового комплексного метода реабилитации с использованием механо- и кинезиотерапии в коррекции нарушений баланса у пациентов с компрессионными переломами позвонков на фоне остеопороза. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;97(3):160–166. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-160-166>.
- Makarova E.V., Marchenkova L.A., Eremushkin M.A., Styazhkina E.M., Razvalova D.V. Efficiency of a new complex rehabilitation method using mechano- and kinesiotherapy for balance disorders correction in patients with osteoporotic compression vertebral fractures. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2020;97(3):160–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-160-166>.
- Lips P., Cooper C., Agnusdei D., Caullin F., Egger P., Johnell O. et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1999;10(2):150–160. <https://doi.org/10.1007/s001980050210>.
- Буйлова Т.В. Современные подходы к реабилитации пациентов с остеопорозом. международная классификация функционирования и реабилитационный диагноз. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(1):58–59. Режим доступа: <https://www.osteo-endojournals.ru/jour/article/view/12745>.
- Builova T.V. Modern approaches to rehabilitation of patients with osteoporosis. international classification of functioning and rehabilitation diagnosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(1):58–59. (In Russ.) Available at: <https://www.osteo-endojournals.ru/jour/article/view/12745>.
- Егудина Е.Д., Калашникова О.С. Физическая реабилитация пациентов с остеопорозом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020;97(2):78–85. <https://doi.org/10.17116/kurort20209702178>.
- Egudina E.D., Kalashnikova O.S. Physical rehabilitation of patients with osteoporosis. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2020;97(2):78–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kurort20209702178>.
- Erhan B., Ataker Y. Rehabilitation of Patients With Osteoporotic Fractures. *J Clin Densitom*. 2020;23(4):534–538. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2020.06.006>.
- Oral A., Küçükdeveci A.A., Varela E., Ilieva E.M., Valero R., Berteau M., Christodoulou N. Osteoporosis. The role of physical and rehabilitation medicine physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS-PRM Section Professional Practice Committee. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49(4):565–577. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24084415/>.
- Anderson P.A., Dimar J.R., Lane J.M., Lehman R.A. Jr. Rationale for Bone Health Optimization in Patients Undergoing Orthopaedic Surgery. *Instr Course Lect*. 2021;70:355–366. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33438921/>.
- Di Monaco M., Castiglioni C., Bardesono F., Milano E., Massazza G. Sarcopenia, osteoporosis and the burden of prevalent vertebral fractures: a cross-sectional study of 350 women with hip fracture. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(2):184–190. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087-2005991-2>.
- St Jeor J.D., Jackson T.J., Xiong A.E., Kadri A., Freedman B.A., Sebastian A.S. et al. Osteoporosis in spine surgery patients: what is the best way to diagnose osteoporosis in this population? *Neurosurg Focus*. 2020;49(2):E4. <https://doi.org/10.3171/2020.5.FOCUS.20277>.
- Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Герасименко М.Ю. Распространенность остеопороза, ассоциирующихся с ним переломов и уровня информированности по проблеме среди пациентов, проходящих медицинскую реабилитацию. *Лечащий врач*. 2020;(2):54–57. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.16.46.010>.
- Marchenkova L.A., Makarova E.V., Gerasimenko M.Yu. Prevalence of osteoporosis, associated fractures, and level of knowledge about this problem among the patients undergoing medical rehabilitation. *Lechaschi Vrach*. 2020;(2):54–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.16.46.010>.
- Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809–1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067312>.
- Black D.M., Reid I.R., Boonen S., Bucci-Rechtweg C., Cauley J.A., Cosman F. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):243–254. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1494>.
- Black D.M., Reid I.R., Cauley J.A., Cosman F., Leung P.C., Lakatos P. et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):934–944. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>.
- Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799–1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074941>.
- Марченкова Л.А., Древал А.В., Прохорова Е.А., Лосева В.А. Приверженность больных постменопаузальным остеопорозом комбинированной терапии алендронатом натрия и колекальциферолом и ее влияние на эффективность лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(4):22–29. <https://doi.org/10.14341/probl201460422-29>.
- Marchenkova L.A., Dreval A.V., Prokhorova E.A., Loseva V.A. The adherence of postmenopausal osteoporosis patients to therapy with combination medication contains alendronic acid and colecalciferol and its impact on the effectiveness of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(4):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201460422-29>.

28. Landfeldt E., Ström O., Robbins S., Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures--the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporos Int.* 2012;23(2):433–443. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1549-6>.
29. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K., Roux C., Lau C.S., Reginster J.Y. et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9671):1253–1263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60250-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60250-6).
30. Dusdal K., Grundmanis J., Luttin K., Ritchie P., Rompre C., Sidhu R., Harris S.R. Effects of therapeutic exercise for persons with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):755–769. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1497-6>.
31. Garg B., Dixit V., Batra S., Malhotra R., Sharan A. Non-surgical management of acute osteoporotic vertebral compression fracture: A review. *J Clin Orthop Trauma.* 2017;8(2):131–138. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2017.02.001>.
32. Giangregorio L., Papaioannou A., Cranney A., Zytaruk N., Adachi J.D. Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(5):293–305. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.11.001>.
33. Hadji P., Ziller V., Gamberdinger D., Spieler W., Articus K., Baier M., Moerike R., Kann P.H. Quality of life and health status with zoledronic acid and generic alendronate: a secondary analysis of the Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int.* 2012;23(7):2043–2051. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1834-4>.
34. Lambrinoudaki I., Vlachou S., Galapi F., Papadimitriou D., Papadimas K. Once-yearly zoledronic acid in the prevention of osteoporotic bone fractures in postmenopausal women. *Clin Interv Aging.* 2008;3(3):445–451. <https://doi.org/10.2147/cia.s2046>.
35. Hamdy R.C. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4(4):321–335. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6287>.

Информация об авторе:

Марченкова Лариса Александровна, д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; MarchenkovaLA@nmicrk.ru

Information about the author:

Larisa A. Marchenkova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; MarchenkovaLA@nmicrk.ru

Влияние различных вес-снижающих препаратов на характеристики пищевого поведения

Г.Г. Засыпкин, <https://orcid.org/0009-0002-9985-7946>, zasyppkin_gg@almazovcentre.ru

Т.И. Голикова, <https://orcid.org/0000-0003-4376-3721>, golikova_ti@almazovcentre.ru

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. Нарушения пищевого поведения (НПП), имеющиеся у пациентов с ожирением, резко снижают приверженность лечению и его эффективность, что обуславливает важность коррекции НПП.

Цель. Оценить наличие различных типов пищевого поведения (ПП) у пациентов с ожирением, влияние сибутрамина и лираглутида на ПП, чувство голода и насыщения для оптимизации индивидуального выбора лечения.

Материалы и методы. В исследование были включены 53 пациента с ожирением (ИМТ более 30 кг/м²), из которых 17 получали лираглутид (3,0 мг/сут) и 36 – сибутрамин (10 мг/сут). Тип ПП определялся с помощью опросника пищевого поведения DEBQ. Опрос проводился до начала и после 6 мес. непрерывного лечения. Шкала VAS использовалась для оценки аппетита.

Результаты. Снижение массы тела, уменьшение ИМТ, окружности талии и бедер были статистически значимыми и сопоставимыми в группах лираглутида и сибутрамина ($p < 0,001$ для всех параметров в обеих группах). Сибутрамин продемонстрировал снижение эмоциогенного типа пищевого поведения (ЭМП) ($p = 0,003$), а лираглутид не оказал влияния на ЭМП. Лечение сибутрамином увеличило выраженность ограничительного типа пищевого поведения (ОПП) ($p = 0,002$); в группе лечения лираглутидом наблюдалась только тенденция к снижению балла по шкале ОПП ($p = 0,109$). Лираглутид и сибутрамин не приводили к статистически значимым изменениям экстерналичного типа пищевого поведения. Терапия и сибутрамином, и лираглутидом одинаково привела к значительному уменьшению чувства голода и количества съеденной пищи.

Заключение. Лираглутид и сибутрамин оказали схожий эффект снижения массы тела, но по-разному влияли на показатели ПП. Пациенты с ЭМП могут получить больше пользы от сибутрамина, чем от лираглутида. Чем более выраженное нарушение ПП имеется у пациента, тем труднее его корректировать. Опросники, например DEBQ, могут использоваться для индивидуального выбора метода лечения.

Ключевые слова: ожирение, пищевое поведение, нарушения пищевого поведения, сибутрамин, лираглутид

Благодарности. Работа была выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301).

Для цитирования: Засыпкин Г.Г., Голикова Т.И., Матвеев Г.А., Бабенко А.Ю. Влияние различных вес-снижающих препаратов на характеристики пищевого поведения. *Медицинский совет.* 2023;17(9):114–121. <https://doi.org/10.21518/ms2023-185>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effects of various weight-reducing drugs on eating behavior

German G. Zasyppkin, <https://orcid.org/0009-0002-9985-7946>, zasyppkin_gg@almazovcentre.ru

Tatiana I. Golikova, <https://orcid.org/0000-0003-4376-3721>, golikova_ti@almazovcentre.ru

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. Eating disorders (ED) in obese patients dramatically reduce adherence to treatment and its effectiveness, which determines the importance of correcting ED.

Aim. To evaluate the presence of various types of eating behavior (EB) in obese patients, the effect of sibutramine and liraglutide on EB, hunger and satiety to optimize individual treatment choice.

Materials and methods. The study included 53 obese patients (BMI over 30 kg/m²), of whom 17 received liraglutide (3.0 mg/day) and 36 – sibutramine (10 mg/day). The type of EB was determined using the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). The survey was conducted before and after 6 months of continuous treatment. The VAS scale was used to assess appetite.

Results. The decrease in body weight, BMI, waist and hip circumference was statistically significant and comparable in the liraglutide and sibutramine groups ($p < 0.001$ for all parameters in both groups). Sibutramine showed a decrease in emotional eating behavior (EmEB) ($p = 0.003$), and liraglutide had no effect on EmEB. Treatment with sibutramine increased the severity of restrained eating behavior (REB) ($p = 0.002$); in the treatment group with liraglutide, there was only a tendency to decrease the score on the REB scale ($p = 0.109$). Liraglutide and sibutramine did not lead to statistically significant changes in external eating behavior (ExEB). Therapy with both sibutramine and liraglutide equally led to a significant reduction in hunger and the amount of food eaten.

Conclusions. Liraglutide and sibutramine had a similar weight reduction effect, but they have different effects on EB indicators. Patients with EmEB may benefit more from sibutramine than from liraglutide. The more pronounced the violation of EB is in the patient, the more difficult it is to correlate. Questionnaires, for example DEBQ, can be used for an individual choice of treatment method.

Keywords: obesity, eating behavior, eating disorders, sibutramine, liraglutide

Acknowledgments. The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2022-301).

For citation: Zasyplin G.G., Golikova T.I., Matveev G.A., Babenko A.Yu. Effects of various weight-reducing drugs on eating behavior. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-185>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время распространенность ожирения в мире составляет 16,1% среди взрослого населения¹, в Российской Федерации – около 30% [1]. Ожирение ассоциировано с высоким кардиометаболическим риском и способствует развитию не только СД 2 типа, но и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что приводит к снижению работоспособности, ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов. Таким образом, коррекция массы тела является первоочередной задачей для снижения рисков развития ССЗ и СД2. Краеугольным камнем лечения ожирения является модификация образа жизни, включающая изменение пищевого поведения (ПП), увеличение физической активности. Однако нарушения ПП (НПП), которые часто встречаются у пациентов с ожирением, резко снижают приверженность вышеуказанным мерам и их эффективность. По этим причинам коррекция НПП так же важна, как и снижение массы тела. Тем временем НПП различны по своим характеристикам и проявлениям, и их коррекция требует различных подходов.

На основе голландского опросника пищевого поведения DEBQ (The Dutch Eating Behavior Questionnaire) различают ограничительный, экстернальный и эмоциогенный тип ПП [2].

Ограничительное ПП (ОПП) характеризуется попытками самоограничения в приемах пищи, но за периодами самоограничений следуют периоды переизбытка с повторным набором массы тела. Этот тип ПП характеризуется повышенным чувством голода.

Экстернальное ПП (ЭкПП) связано с повышенной реакцией на внешние раздражители, такие как внешний вид пищи, вид людей, которые едят, реклама продуктов

питания и т. д., а не на внутренние гомеостатические стимулы для потребления пищи (уровень глюкозы в крови и свободных жирных кислот, наполненность желудка, перистальтика при голоде и т. д.). Почти все пациенты с ожирением в той или иной степени демонстрируют такой тип ПП.

У пациентов с эмоциогенным ПП (ЭМПП) стимулом к потреблению пищи является не голод, а эмоциональный дискомфорт. Согласно ряду исследований, ЭМПП связано с наиболее высокой частотой встречаемости при ожирении (примерно 60% пациентов с ожирением имеют высокий балл по шкале ЭМПП) с худшим ответом на вмешательства по снижению массы тела, включая бариатрическую хирургию и терапию агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), и с более частым и значительным возвратом массы тела до исходных значений после предшествующей ее потери в результате вмешательства [3, 4].

Литературные данные о влиянии ЭкПП на эффективность терапии по снижению массы тела противоречивы. В наших более ранних исследованиях у пациентов с СД2 исходный индекс массы тела (ИМТ) и потеря массы тела на терапии аГПП-1 были сходными у пациентов с различными типами НПП [5]. Р. Batra et al., в свою очередь, не выявили корреляции между степенью выраженности ЭкПП и эффективностью лечения ожирения у пациентов без СД2 [6]. В то же время С.С. Van Ruiten et al. показали, что пациенты с ЭкПП имели худший ответ на терапию аГПП-1, хотя корреляция была менее значимой, чем при ЭМПП [4].

ОПП характеризуется попытками пациента контролировать свой рацион, осознавая факт переизбытка, что способствует как снижению частоты ожирения у пациентов с таким типом ПП, так и лучшему реагированию на различные мероприятия по снижению массы тела, включая лечение аГПП-1. Ряд исследований показали корреляцию ОПП со здоровым питанием [7, 8].

¹ World Obesity Atlas 2022. Available at: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022>.

Между тем характеристики ПП могут меняться во время мер по снижению массы тела. В частности, препараты центрального действия, которые могут модулировать активность центров голода/насыщения, могут способствовать снижению массы тела у пациентов с НПП и повышать выраженность ОПП.

Модуляция степени ЭМПП является важной, но более сложной задачей, поскольку прием пищи определяется эмоциональными стимулами, и на него с большей вероятностью можно повлиять с помощью психологических техник и препаратов с антидепрессивным (серотонинергическим) механизмом действия. Учитывая высокую распространенность ЭМПП при ожирении, когнитивно-поведенческая и внутриличностная терапия становится стандартом лечения НПП. Однако фармакотерапия в настоящее время становится клинически значимым вариантом [9, 10]. R.J. Wurtman и J.J. Wurtman показали, что потребление легкоусвояемых продуктов с высоким содержанием углеводов приводит к повышению уровня глюкозы в крови и гиперинсулинемии. Высокий уровень глюкозы увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера для триптофана и повышает его уровень в центральной нервной системе, что приводит к увеличению синтеза серотонина. Серотонин – это нейромедиатор, который, действуя на уровне гипоталамических центров, участвует в формировании как чувства сытости, так и эмоционального комфорта [11]. Соответственно, препараты с серотонинергической активностью могут быть более эффективными у пациентов с ЭМПП.

Сибутрамин ингибирует обратный захват серотонина, норадреналина и в меньшей степени дофамина в синапсах центральной нервной системы и в России применяется в сочетании с микрокристаллической целлюлозой и метформином, в том числе в виде фиксированных комбинаций. Сибутрамин обладает двойным механизмом действия: с одной стороны, он ускоряет чувство насыщения, снижая количество потребляемой пищи; с другой стороны, увеличивает расход энергии организмом, что в совокупности приводит к отрицательному энергетическому балансу. Из-за адренергических эффектов этого препарата его запрещено применять у пациентов с серьезными ССЗ, включая неконтролируемую артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, нарушение ритма сердца, но его применение может быть рекомендовано пациентам молодого и среднего возраста с ожирением без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Эти пациенты составляют около 58% всех людей с ИМТ выше 30 кг/м² в Российской Федерации [12]. Однако как эффективность сибутрамина при различных типах ПП, так и изменения ПП во время лечения сибутрамином практически не изучены. Лишь в одном исследовании было продемонстрировано, что сибутрамин снижает НПП у пациентов с ожирением в ходе 24-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [13], при этом анализ по влиянию на различные типы НПП в этом исследовании не проводился.

Центральным механизмом действия также обладают агПП-1, регулируя чувства голода/насыщения, но эти механизмы отличаются от механизмов действия сибутрамина: агПП-1, в частности лираглутид, усиливают ощущения наполненности желудка и сытости, одновременно уменьшая чувство голода и потребление пищи. В отличие от сибутрамина, лираглутид не увеличивает расход энергии и не влияет на серотонинергические механизмы, что может объяснить упомянутую выше более низкую эффективность агПП-1 при ЭМПП.

Таким образом, **целью** данного исследования была оценка наличия различных типов ПП у пациентов с ожирением, влияния сибутрамина и лираглутида на баллы по шкале различных типов ПП и чувство голода и насыщения для оптимизации индивидуального выбора лечения. Данное исследование было частью проекта, зарегистрированного на ClinicalTrials.gov (NCT01170364)².

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 53 пациента с ожирением (ИМТ более 30 кг/м²), из которых 17 получали агПП-1 лираглутид (3,0 мг/сут) и 36 – редуксин (10 мг/сут). Выбор препарата осуществлялся лечащим врачом на основании анамнеза и клинических данных пациентов (например, противопоказаний к любому из этих препаратов).

Для оценки клинической сопоставимости групп у всех пациентов были собраны следующие исходные данные: пол, возраст, масса тела и ИМТ, окружность талии, окружность бедер, артериальное давление, гликемия натощак, инсулин натощак, индексы HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и HOMA-B (Homeostatic Model Assessment To Quantify Beta-Cell Function), уровень липидов в крови. Массу тела, ИМТ, окружность талии и бедер измеряли повторно через 6 мес. лечения, чтобы сравнить прямой эффект лечения на массу тела. Мы сочли это необходимым, так как снижение массы тела во время лечения является сильным предиктором улучшения качества жизни и приверженности терапии по данным литературы.

Уровни инсулина в сыворотке крови измеряли с помощью автоматизированного биохимического анализатора (Cobas e 411, Roche Diagnostics, Швейцария) с коммерческими наборами для инсулина (инсулин Elecsys, Cobas e; диапазон измерения 1,39–6945 мкМЕ/мл; нормальное значение 17,8–173,0 пмоль/л). Коэффициент пересчета равен пмоль/л × 0,144 = мкМЕ/мл.

Чтобы оценить влияние изучаемых методов лечения на ПП, чувство голода и насыщения, пациенты были опрошены до начала и после 6 мес. непрерывного лечения.

Тип ПП был определен с помощью DEBQ. Анкета содержит пункты, относящиеся к трем шкалам, соответствующим трем типам ПП. Количественное значение по каждой из шкал равно среднему арифметическому ее баллов. Нормальные значения баллов для различных

² Studying the Effects of Sibutramine on Eating Behavior. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01170364>.

типов ПП – менее 2,4; 1,8 и 2,7 балла для ОПП, ЭмПП и ЭкСПП соответственно. Более высокие значения отражают доминирующий тип ПП у пациента.

Ответы на вопросы об аппетите оценивались с использованием визуальной аналоговой шкалы (VAS). Утром натощак пациенты отвечали на вопросы: «Насколько вы сыты?», «Сколько вы хотите съесть?» и «Сколько еды вы могли бы съесть сейчас?», и участники выбирали значение от 1 (немного / совсем немного) до 10 (много / очень много).

Для статистического анализа данных используется модель линейной регрессии, MANOVA (факторы: исходное значение признака, группа лечения), критерий Краскела – Уоллиса, U-критерий Манна – Уитни, критерий знакового ранга Уилкоксона, поправка Бонферрони для множественных сравнений, точный критерий Фишера с поправкой Йейтса для непрерывности. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SD или медианы (Q_1 ; Q_3).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования был одобрен местным комитетом по этике Национального медицинского

исследовательского центра имени В.А. Алмазова. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие (выписка из протокола №022018-14д от 12.02.2018, выписка из протокола №05072019 от 08.07.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики

Как отмечено ранее, лираглутид принимали 17 пациентов, и 36 пациентов принимали сибутрамин. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в *табл. 1* (медиана (Q_1 ; Q_3)). Для тех параметров, которые различаются в зависимости от пола, были проведены отдельные сравнения для мужчин и женщин.

Как видно из *табл. 1*, группы в целом были сопоставимы и не отличались по тем параметрам, которые могли бы повлиять на ПП. Исходная окружность талии была больше в группе лираглутида у женщин, окружность бедер была больше в группе сибутрамина у мужчин. Уровень липопротеидов высокой плотности был ниже у пациентов, получавших лираглутид. Несмотря на это, большинство

● **Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов, Ме (Q_1 ; Q_3)

● **Table 1.** Baseline characteristics of patients, Me (Q_1 ; Q_3)

Параметр		Лираглутид (n = 17)	Сибутрамин (n = 36)	p-критерий
Возраст, лет		43 (34; 60)	39,5 (30; 47)	0,1
Масса тела, кг		115 (90; 136)	98,5 (90; 113,5)	0,16
ИМТ, кг/м ²		37,27 (34,5; 41,4)	35,6 (33,41; 39,69)	0,32
Окружность талии, см	Все	122 (107; 135)	108 (99,5; 114,5)	0,002
	Мужчины	123,5 (107,5; 142,5)	117 (108; 118)	0,36
	Женщины	121 (107; 126)	106,5 (96; 110)	0,001
Окружность бедер, см	Все	120 (118; 127)	119 (111,5; 125)	0,56
	Мужчины	127,5 (120; 136)	113 (111; 119)	0,03
	Женщины	118 (112; 124)	119,5 (114; 129)	0,25
САД, мм рт. ст.		120 (112; 130)	120 (110; 125)	0,47
ДАД, мм рт. ст.		70 (70; 70)	70 (65; 80)	0,91
Глюкоза крови натощак, моль/л		5,45 (5,26; 5,56)	5,31 (5,09; 5,67)	0,36
Инсулин натощак, пмоль/л		173,55 (115,4; 264,65)	145,9 (100,36; 187,5)	0,28
НОМА-IR		6,29 (3,74; 9,34)	4,87 (3,34; 6,39)	0,16
НОМА-B		231,84 (151,8; 370,54)	254,8 (151,3; 350,5)	0,98
Общий холестерин, моль/л		5,12 (4,46; 5,75)	5,1 (4,26; 5,79)	0,82
ЛПВП, ммоль/л	Все	1,16 (0,87; 1,25)	1,43 (1,03; 1,58)	0,03
	Мужчины	0,92 (0,84; 1,15)	0,96 (0,68; 1,13)	0,79
	Женщины	1,21 (1,16; 1,32)	1,49 (1,11; 1,65)	0,17
ЛПНП, ммоль/л		3,56 (2,51; 3,78)	3,1 (2,4; 3,66)	0,38
Триглицериды, ммоль/л		1,42 (1,11; 1,72)	1,37 (0,96; 1,77)	0,37

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; НОМА-B – индекс секреции инсулина; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

оцениваемых параметров были сопоставимы между группами, и группы можно считать клинически сопоставимыми.

Динамика массы тела

Эффективность лираглутида и сибутрамина была сопоставимой. Снижение массы тела, уменьшение ИМТ, окружности талии и бедер было статистически значимым в обеих группах ($p < 0,001$ для всех параметров в обеих группах). Средняя масса тела сопоставимо снизилась на терапии сибутрамином и лираглутидом ($p = 0,27$), что привело к снижению среднего ИМТ с 37,27 до 33,76 кг/м² в группе лираглутида и с 35,60 до 32,88 кг/м² в группе сибутрамина ($p = 0,19$). Уменьшение окружности талии также было сопоставимо между группами (медиана – от 122 до 111 см в группе лираглутида и от 108 до 97 см в группе сибутрамина; $p = 0,15$), тогда как окружность бедер уменьшилась несколько больше в группе сибутрамина (медиана – от 120 до 112 см в группе лираглутида и от 119 до 109 см в группе сибутрамина; $p = 0,012$).

Влияние на пищевое поведение

Первоначально типы ПП в общей группе были распределены следующим образом: ЭМПП встречался в 96% случаев (только у одного пациента в каждой группе были нормальные значения балла по шкале ЭМПП), ЭкСПП – в 62% (53% в группе лираглутида и 67% в группе сибутрамина) и ОПП – в 89% (82% в группе лираглутида и 92% в группе сибутрамина). Таким образом, исходно группы не различались по представленности типов ПП.

Влияние лечения лираглутидом и сибутрамином на ОПП представлено в *табл. 2*. Лечение сибутрамином привело к значительному увеличению балла по шкале ОПП ($p = 0,002$), тогда как у пациентов в группе лечения лираглутидом наблюдалась тенденция к снижению балла по шкале ОПП ($p = 0,109$). 14 из 17 пациентов в группе лираглутида продемонстрировали снижение значений ОПП, только у 2 пациентов наблюдалось увеличение

на 1 и 2,5 балла, а у одного пациента изменений зарегистрировано не было. Изменение ОПП по сравнению с исходным уровнем отрицательно коррелировало с исходными значениями (чем оно было выше, тем более выраженное наблюдалось снижение); корреляция была статистически значимой для сибутрамина ($B = -0,801$; $p = 0,002$), но не для лираглутида, вероятно, из-за малого числа пациентов в группе ($B = -0,526$; $p = 0,157$).

Пациенты в группе сибутрамина продемонстрировали значимое снижение балла по шкале и частоты ЭМПП через 6 мес. лечения ($p = 0,003$). В группе лираглутида у 10 из 17 пациентов наблюдалось снижение балла по шкале ЭМПП, однако у других 7 пациентов с ЭМПП произошло незначительное повышение. Таким образом, лираглутид не влияет на ЭМПП. Аналогично ОПП изменения ЭМПП отрицательно коррелировали с исходными значениями; корреляция была статистически значимой для сибутрамина ($B = -0,467$; $p = 0,001$), но не для лираглутида ($B = -0,383$; $p = 0,104$).

Ни лираглутид, ни сибутрамин не приводили к статистически значимым изменениям ЭкСПП, однако в обеих группах изменения ЭкСПП отрицательно коррелировали с исходными значениями ($B = -0,975$ и $p = 0,0003$ для лираглутида и $B = -0,598$ и $p = 0,0007$ для сибутрамина).

Влияние на чувство сытости и голода

Влияние лираглутида и сибутрамина на чувство сытости и голода представлено в *табл. 3*. Исходные данные в группах не различались.

Терапия как сибутрамином, так и лираглутидом привела к значительному уменьшению чувства голода и количества пищи, которое пациент мог съесть (по своему самочувствию). Эффект был одинаково выражен в обеих группах. Чем сильнее чувство голода исходно, тем значительнее оно снижалось после 6 мес. лечения: $B = 0,519$; $p < 0,0001$ для лираглутида и $B = 0,658$;

● **Таблица 2.** Влияние лечения лираглутидом и сибутрамином на пищевое поведение, $M \pm SD$

● **Table 2.** Effect of treatment with liraglutide and sibutramine on eating behaviour, $M \pm SD$

Показатель	Лираглутид	Сибутрамин	р-критерий
ОПП до терапии	3,32 ± 0,82	3,01 ± 0,52	0,134
ОПП после 6 месяцев терапии	2,89 ± 1,18	3,48 ± 0,74	0,084
р-критерий	0,109	0,002	–
ЭМПП до терапии	2,91 ± 0,70	3,08 ± 1,24	0,924
ЭМПП после 6 месяцев терапии	2,62 ± 0,74	2,61 ± 1,15	0,689
р-критерий	0,129	0,003	–
ЭкСПП до терапии	2,79 ± 0,95	3,03 ± 0,79	0,237
ЭкСПП после 6 месяцев терапии	2,65 ± 0,76	2,89 ± 0,80	0,298
р-критерий	0,605	0,336	–

Примечание. ОПП – ограничительное пищевое поведение; ЭМПП – эмоциональное пищевое поведение; ЭкСПП – экстернальное пищевое поведение.

● **Таблица 3.** Влияние лечения лираглутидом и сибутрамином на чувство сытости и голода, $M \pm SD$

● **Table 3.** Effect of treatment with liraglutide and sibutramine on sensation of fullness and hunger, $M \pm SD$

Параметр	Лираглутид	Сибутрамин	р-критерий
Чувство сытости до терапии	3,17 ± 3,13	4,53 ± 2,55	0,087
Чувство сытости после 6 месяцев терапии	6,47 ± 2,27	6,39 ± 2,48	0,954
р-критерий	0,0015	0,0002	–
Чувство голода до терапии	4,24 ± 2,68	4,25 ± 2,50	0,931
Чувство голода после 6 месяцев терапии	1,18 ± 1,63	2,64 ± 2,14	0,002
р-критерий	0,0003	0,0006	–
Количество еды, потребляемое до терапии	4,88 ± 3,00	4,25 ± 2,41	0,376
Количество еды, потребляемое после 6 месяцев терапии	2,41 ± 1,91	3,31 ± 1,95	0,141
р-критерий	0,017	0,016	–

$p < 0,0001$ для сибутрамина. Чем больше пациент ел исходно, тем большим было снижение этого параметра после лечения: $B = 1,001$ и $p < 0,0001$ для лираглутида и $B = 0,658$ и $p < 0,0001$ для сибутрамина. Чем сильнее было чувство сытости исходно, тем менее значительно оно увеличивалось после 6 мес. лечения: $B = -0,709$ и $p = 0,0009$ для лираглутида и $B = -0,517$ и $p = 0,0011$ для сибутрамина.

Снижение чувства голода было более выраженным в группе лираглутида, чем в группе сибутрамина, однако улучшение чувства сытости было сопоставимо при сравнении между группами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что, несмотря на схожий эффект снижения массы тела, лираглутид и сибутрамин несколько по-разному влияют на показатели ПП.

Как уже отмечено, потеря массы тела (и, как следствие, снижение ИМТ) была одинаковой в обеих группах ($p = 0,26$ для массы тела и $p = 0,87$ для ИМТ). Согласно данным литературы, снижение массы тела само по себе может влиять на качество жизни пациентов и приверженность к терапии, повышая их. Так как ОПП ассоциировано со здоровым стереотипом питания, тот факт, что лечение сибутрамином привело к увеличению степени выраженности ОПП, можно рассматривать как отражение более высокой приверженности к ограничениям в питании, более здоровому стереотипу питания. Сибутрамин также приводил к уменьшению проявлений ЭМПП, что может быть полезным для пациентов с этим доминирующим типом. Терапия сибутрамином может не только привести к снижению массы тела, но и снизить степень тревожности и депрессии, что также объясняет влияние на ПП, сопровождающее лечение сибутрамином. Как отмечалось в более раннем исследовании и подтверждено в нашей работе, у большинства пациентов имеется ЭМПП [5, 13]. У этих пациентов причиной переживания являются эмоциональные факторы, но не чувство голода. Таким образом, эффекты, опосредованные аГПП-1 (снижение чувства голода), оказывают незначительное влияние. Это подтверждается работами, показавшими более низкую эффективность лираглутида при ЭМПП [4, 14–16] и отсутствие влияния лираглутида на репрезентацию ЭМПП у пациентов как с ожирением [17], так и с СД2 и ожирением [4, 18]. Следует отметить, что при более коротких периодах наблюдения (3 мес.) в некоторых исследованиях отмечалось кратковременное улучшение шкалы ЭМПП [18, 19] с потерей этого эффекта к 6-му месяцу терапии [17]. Улучшение на ранних сроках можно объяснить улучшением эмоционального статуса при значительной потере массы тела. Снижение воздействия лираглутида на центральные механизмы регуляции аппетита и ПП с течением времени объясняется развитием резистентности и тахифилаксии [20, 21]. Лечение сибутрамином позволило повысить эффективность лечения ожирения у пациентов с ЭМПП. Наше исследование является первым, описывающим снижение представленности ЭМПП

у пациентов с ожирением, получавших сибутрамин. Недавно сходные результаты были отмечены для фиксированной комбинации сибутрамина + метформина: число пациентов с ЭМПП сократилось в 4,7 раза, с ЭКПП – в 5,8 раза, а с ОПП – в 1,9 раза [22].

Лираглутид, по-видимому, относительно нейтрален с точки зрения типов ПП. Оба препарата значительно усиливали чувство сытости и уменьшали чувство голода и количество пищи, которое мог съесть пациент, однако влияние лираглутида на чувство голода было более выраженным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование показало, что пациенты с ЭМПП могут получить больше пользы от сибутрамина, так как такая терапия будет способствовать нормализации пищевых привычек и удержанию достигнутых результатов по снижению веса. Принимая во внимание значительную разницу в стоимости и доступности этих двух методов лечения, для пациентов, не имеющих противопоказаний, возможно, было бы более экономически эффективно начать с сибутрамина. В то же время у пациентов, основной проблемой которых является сам голод, лечение лираглутидом могло бы оказать более положительное влияние. Для уточнения полученных результатов целесообразно продолжение исследований на большей выборке.

Персонализация выбора метода лечения широко распространенных хронических заболеваний, таких как ожирение, стала важной задачей современной медицины. Однако использование таких подходов, как генетические исследования, сложные гормональные методы и т.д., очень дорого и имеет очень ограниченное применение в клинической практике. В повседневной работе гораздо больше подходят методы, которые могут быть реализованы непосредственно на приеме у врача. С этой точки зрения доступны опросники, например DEBQ, которые обеспечивают экономически эффективный подход. Они могут быть заполнены пациентом в течение короткого периода времени, непосредственно перед встречей с врачом, и последний может использовать результаты для выбора метода лечения непосредственно во время приема.

Еще одной интересной находкой нашей работы является корреляция между исходными и конечными баллами по шкалам DEBQ. Наши более ранние результаты продемонстрировали прямую взаимосвязь между исходной выраженностью повышения метаболических показателей (ИМТ, гликированный гемоглобин, ТГ): чем выше был исходный уровень, тем больше была степень снижения [5]. В отношении ПП связь носит негативный характер: чем более выраженное НПП имеется у пациента, тем труднее добиться его обратной динамики. Эти данные подчеркивают актуальность привлечения психологов к лечению пациентов с выраженными НПП. 

Поступила / Received 20.04.2023
Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2023
Принята в печать / Accepted 10.05.2023

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>.
- Van Strien T., Frijters J.E.R., Bergers G.P.A., Defares P.B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for Assessment of Restrained, Emotional, and External Eating Behavior. *Int J Eat Disord*. 1986;5(2):295–315. [https://doi.org/10.1002/1098-108X\(198602\)5:2%3C295::AID-EAT2260050209%3E3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1098-108X(198602)5:2%3C295::AID-EAT2260050209%3E3.0.CO;2-T).
- Canetti L., Berry E.M., Elizur Y. Psychosocial predictors of weight loss and psychological adjustment following bariatric surgery and a weight-loss program: the mediating role of emotional eating. *Int J Eat Disord*. 2009;42(2):109–117. <https://doi.org/10.1002/eat.20592>.
- Van Ruiten C.C., Ten Kulve J.S., van Bloemendaal L., Nieuwoudorp M., Veltman D.J., IJzerman R.G. Eating behavior modulates the sensitivity to the central effects of GLP-1 receptor agonist treatment: a secondary analysis of a randomized trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;137:105667. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105667>.
- Babenko A.Y., Savitskaya D.A., Kononova Y.A., Trofimova A.Y., Simanenkova A.V., Vasilyeva E.Y., Shlyakhto E.V. Predictors of Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *J Diabetes Res*. 2019;1365162. <https://doi.org/10.1155/2019/1365162>.
- Batra P., Das S.K., Salinardi T., Robinson L., Saltzman E., Scott T. et al. Eating behaviors as predictors of weight loss in a 6 month weight loss intervention. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(11):2256–2263. <https://doi.org/10.1002/oby.20404>.
- 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>.
- Elfhag K., Rössner S. Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obes Rev*. 2005;6(1):67–85. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2005.00170.x>.
- 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>.
- 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>.
- Wurtman R.J., Wurtman J.J. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes Rev*. 1995;3(Suppl. 4):477S–480S. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00215.x>.
- 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>.
- Wilfley D.E., Vannucci A., White E.K. Early intervention of eating- and weight-related problems. *J Clin Psychol Med Settings*. 2010;17(4):285–300. <https://doi.org/10.1007/s10880-010-9209-0>.
- Varkevisser R.D.M., van Stralen M.M., Kroeze W., Ket J.C.F., Steenhuis I.H.M. Determinants of weight loss maintenance: a systematic review. *Obes Rev*. 2019;20(2):171–211. <https://doi.org/10.1111/obr.12772>.
- Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;1(1):65–78. Режим доступа: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/131>.
- Mazo G.E., Kibitov A.O. Mechanisms of formation comorbidity depression and obesity. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;1(1):65–78. (In Russ.) Available at: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/131>.
- Di Giovanni G., Svob Strac D., Sole M., Unzeta M., Tipton K.F., Mück-Seler D. et al. Monoaminergic and Histaminergic Strategies and Treatments in Brain Diseases. *Front Neurosci*. 2016;10:541. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00541>.
- 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>.
- Fujishima Y., Maeda N., Inoue K., Kashine S., Nishizawa H., Hirata A. et al. Efficacy of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, on body weight, eating behavior, and glycemic control, in Japanese obese type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:107. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-107>.
- Jensterle M., Kocjan T., Kravos N.A., Pfeifer M., Janez A. Short-term intervention with liraglutide improved eating behavior in obese women with polycystic ovary syndrome. *Endocr Res*. 2015;40(3):133–138. <https://doi.org/10.3109/07435800.2014.966385>.
- Nauck M.A., Kemmeries G., Holst J.J., Meier J.J. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes*. 2011;60(5):1561–1565. <https://doi.org/10.2337/db10-0474>.
- Halawi H., Khemani D., Eckert D., O'Neill J., Kadouh H., Grothe K. et al. Effects of liraglutide on weight, satiety, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(12):890–899. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30285-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30285-6).
- Пьяных О.П., Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С. Преимущества долгосрочного управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020;9(2):40–48. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-2-40-48>.
- Pyanykh O.P., Gusenbekova D.G., Ametov A.S. Advantages of long-term management the metabolic health in patients with obesity and early disorders of carbohydrate metabolism. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020;9(2):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-2-40-48>.

Согласие пациентов на публикацию: все пациенты подписали информированное согласие (выписка из протокола №022018-14д от 12.02.2018, выписка из протокола №05072019 от 08.07.2019).

Basic patient privacy consent: all patients signed an informed consent (extract from protocol No. 022018-14d dated February 12, 2018, extract from protocol No. 05072019 dated July 8, 2019).

Информация об авторах:

Засыпкин Герман Георгиевич, лаборант-исследователь 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. Аккуратова, д. 2; zasyupkin_gg@almazovcentre.ru

Голикова Татьяна Игоревна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории предиабета и других метаболических рисков 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. Аккуратова, д. 2; golikova_ti@almazovcentre.ru

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. Аккуратова, д. 2; matveev_ga@almazovcentre.ru

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 authors:

German G. Zasytkin, Research Laboratory Assistant, Research Laboratory of Prediabetes and Other Metabolic Disorders, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; zasytkin_gg@almazovcentre.ru

Tatiana I. Golikova, Junior Researcher, Research Laboratory of Prediabetes and Other Metabolic Risks, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Research Center "Center for Personalized Medicine", Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; golikova_ti@almazovcentre.ru

Georgii A. Matveev, Junior Researcher, Research Laboratory of Prediabetes and Other Metabolic Disorders, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, 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 the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, Head of the Research Laboratory of Prediabetes and Metabolic Disorders of the World-Class Research 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

Механизмы влияния гипопункции щитовидной железы на формирование патологии сердечно-сосудистой системы

О.М. Урясьев[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>, uryasev08@yandex.ru

С.В. Берстнева, <https://orcid.org/0000-0002-3141-4199>, berst.ru@mail.ru

С.И. Глотов, <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>, sergeyglot@mail.ru

П.Л. Демина, <https://orcid.org/0000-0003-1591-3059>, pauline.nov@yandex.ru

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Резюме

В настоящее время заболевания щитовидной железы (ЩЖ) имеют высокую распространенность и тенденцию к росту. Частота гипопункции ЩЖ (манифестного и субклинического гипотиреоза) составляет в общей популяции от 1,5 до 10–15%. Клинические проявления гипотиреоза многообразны, при этом поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) является ведущим в клинической картине. В настоящее время большинство исследователей относят манифестный и субклинический гипотиреоз к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, атеросклероза брахиоцефальных и периферических артерий, а также формирования метаболического синдрома. В статье подробно рассмотрены патогенетические механизмы влияния дефицита тиреоидных гормонов на развитие заболеваний ССС, а также характерные изменения, выявляемые при проведении лабораторных и инструментальных методов исследования. Представляют интерес данные о влиянии гипопункции ЩЖ на развитие нарушений ритма, в т. ч. фибрилляции предсердий. В настоящее время известно, что миокард и эндотелий сосудов имеют рецепторы к гормонам ЩЖ, трийодтиронин и тироксин участвуют в экспрессии генов, контролирующих процессы деполяризации мембран и сокращение миоцитов, в функционировании адренергических путей. Негеномное действие тиреоидных гормонов на ССС проявляется влиянием на скорость вхождения ионов натрия, кальция через мембрану миоцитов, на калиевые насосы саркоплазматического ретикулума, окислительное фосфорилирование в митохондриях, на периферическую вазодилатацию. В работе показано, что гипопункция ЩЖ оказывает влияние на формирование патологии ССС также путем воздействия на такие факторы патогенеза, как гипер- и дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность, развитие системного воспаления, гипергомоцистеинемия, ожирение. Изучение патогенетических механизмов влияния гипопункции ЩЖ на формирование заболеваний ССС имеет большое практическое значение для их своевременной диагностики, выявления факторов риска и эффективной терапии.

Ключевые слова: щитовидная железа, манифестный гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, сердечно-сосудистая система

Для цитирования: Урясьев О.М., Берстнева С.В., Глотов С.И., Демина П.Л. Механизмы влияния гипопункции щитовидной железы на формирование патологии сердечно-сосудистой системы. *Медицинский совет.* 2023;17(9):122–129. <https://doi.org/10.21518/ms2022-022>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mechanisms of thyroid hypofunction influence on the formation of the cardiovascular system pathology

Oleg M. Uryasev[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>, uryasev08@yandex.ru

Svetlana V. Berstneva, <https://orcid.org/0000-0002-3141-4199>, berst.ru@mail.ru

Sergei I. Glotov, <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>, sergeyglot@mail.ru

Polina L. Demina, <https://orcid.org/0000-0003-1591-3059>, pauline.nov@yandex.ru

Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia

Abstract

Currently, diseases of the thyroid gland (TG) have a high prevalence and a tendency to increase. The prevalence of thyroid hypofunction (overt and subclinical hypothyroidism) ranges from 1.5 to 10–15% in the general population. The clinical manifestations of hypothyroidism are diverse, with the defeat of the cardiovascular system (CVS) being the leading one in the clinical picture. Currently, most researchers attribute overt and subclinical hypothyroidism to risk factors for cardiovascular diseases: coronary heart disease, chronic heart failure, hypertension, atherosclerosis of the brachiocephalic and peripheral arteries, as well as the formation of metabolic syndrome. The article discusses in detail the pathogenetic mechanisms of the influence of thyroid hormone deficiency on the development of CVS diseases, as well as the characteristic changes detected during laboratory and instrumental research methods. Of interest are data on the effect of thyroid hypofunction on the development of arrhythmias, including

atrial fibrillation. It is now known that the myocardium and vascular endothelium have receptors for thyroid hormones, triiodothyronine and thyroxine are involved in the expression of genes that control the processes of membrane depolarization and myocyte contraction, in the functioning of adrenergic pathways. The non-genomic effect of thyroid hormones on the cardiovascular system is manifested by the influence on the rate of entry of sodium and calcium ions through the myocyte membrane, on the potassium pumps of the sarcoplasmic reticulum, oxidative phosphorylation in mitochondria, and on peripheral vasodilation. The study shows that hypofunction of the thyroid gland affects the formation of CVS pathology also by influencing such factors of pathogenesis as hyper- and dyslipidemia, endothelial dysfunction, insulin resistance, the development of systemic inflammation, hyperhomocysteinemia, and obesity. The study of the thyroid hypofunction mechanisms influence on the CVS diseases formation is of great practical importance for their timely diagnosis, identification of risk factors and effective therapy.

Keywords: thyroid gland, overt hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, cardiovascular system

For citation: Uryasev O.M., Berstneva S.V., Glotov S.I., Demina P.L. Mechanisms of thyroid hypofunction influence on the formation of the cardiovascular system pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):122–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-022>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболевания щитовидной железы (ЩЖ) имеют высокую распространенность и тенденцию к росту. По данным различных эпидемиологических исследований, частота гипотиреоза (манифестного или клинического гипотиреоза) достаточно высока и составляет в общей популяции от 1,5 до 10% [1], субклинического гипотиреоза (СГ) – до 15% [2].

Клинические проявления гипотиреоза многообразны. При этом поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) является ведущим в клинической картине [3]. Гипотиреоз связан с множеством кардиоваскулярных факторов риска [4], что определяет актуальность изучения патогенетических механизмов влияния гипотиреоза на формирование патологии ССС.

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

В настоящее время известно, что миокард и эндотелий сосудов имеют рецепторы к гормонам ЩЖ [5]. Тиреоидные гормоны – трийодтиронин (Т₃) и тироксин (Т₄) участвуют в экспрессии генов, контролирующих процессы деполяризации мембран, сокращение миоцитов, концентрацию внутриклеточного кальция, а также в функционировании адренергических путей [6]. Негеномное действие тиреоидных

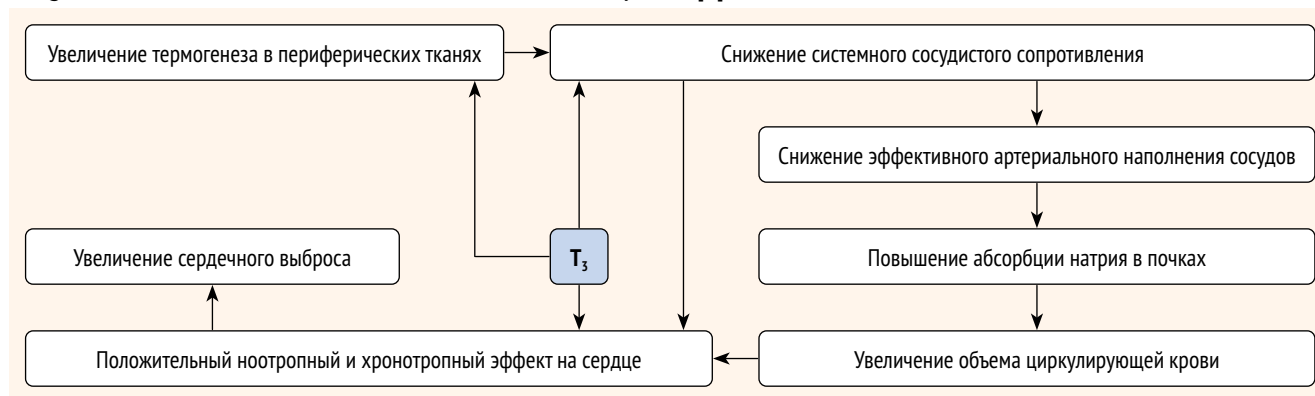
гормонов на ССС проявляется влиянием на скорость вхождения ионов натрия, кальция через мембрану миоцитов, на калиевые насосы саркоплазматического ретикулума, окислительное фосфорилирование в митохондриях. Установлено, что Т₃ и Т₄ способны увеличивать плотность β-адренорецепторов на поверхности кардиомиоцитов [7]. Кроме того, Т₃ прямо воздействует на периферическую циркуляцию – на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, вызывая вазодилатацию, следовательно, при гипотиреозе отмечается повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). Установлено, что при гипотиреозе повышается проницаемость капилляров, это приводит к накоплению жидкости и альбумина в интерстициальном пространстве, а также способствует развитию гидроперикарда и гидроторакса [8].

Основные эффекты тиреоидных гормонов и влияние гипотиреоза на ССС представлены на рис. 1, 2.

Большинство авторов относят манифестный гипотиреоз и СГ к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом сердечно-сосудистый риск ассоциирован с увеличением степени тяжести гипотиреоза [12]. Показано, что снижение функциональной активности ЩЖ способствует индукции и прогрессированию процессов, лежащих в основе атерогенеза и развития ишемической болезни сердца (ИБС) [13]. Так, при обследовании 786 пациентов с ИБС, не имеющих в анамнезе патологии ЩЖ,

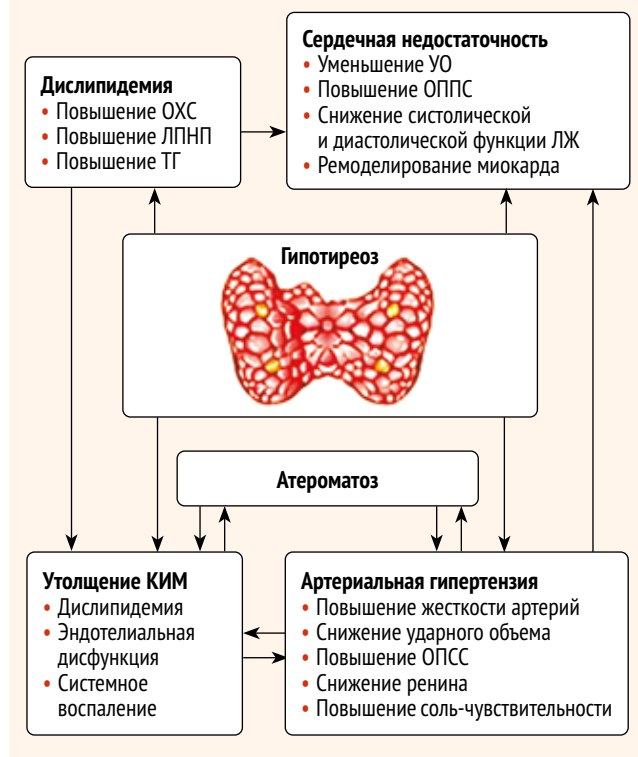
● **Рисунок 1.** Механизмы действия трийодтиронина на сердечно-сосудистую систему [9]

● **Figure 1.** Mechanisms of T₃ action on the cardiovascular system [9]



● **Рисунок 2.** Основные механизмы влияния гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему [10, 11]

● **Figure 2.** The main mechanisms of the hypothyroidism effect on the cardiovascular system [10, 11]



у 9,4% выявлено повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) более 4 мкМЕ/мл (15,8% женщин и 6,3% мужчин), что превышает общепопуляционные значения. Авторы рекомендуют скрининговое определение уровня ТТГ у всех пациентов с ИБС [14].

Развитие диастолической артериальной гипертензии (АГ) при гипотиреозе связано в основном с повышением ОПСС из-за избытка гликозаминогликанов и мукоидного отека сосудистой стенки [15], уменьшения прямого вазодилатирующего эффекта Т3, задержки натрия и воды за счет повышения вазопрессина и натрийуретического пептида [8, 16].

По данным метаанализа, пациенты с некомпенсированным манифестным гипотиреозом имели повышенный риск хронической сердечной недостаточности (ХСН), длительная субклиническая дисфункция ЩЖ с уровнем ТТГ более 10 мкМЕ/мл также была ассоциирована с развитием ХСН [17].

Данные о частоте развития инфаркта миокарда (ИМ) при гипотиреозе достаточно противоречивы. Не выявлено значимых различий в частоте ИМ среди лиц с гипотиреозом, что объясняется снижением потребности миокарда в кислороде при гипофункции ЩЖ [18].

В ряде работ описано увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) при манифестном и СГ. Так, авторы метаанализа 8 исследований выявили значимую ассоциацию СГ (при ТТГ > 10 мкМЕ/мл) с увеличением толщины КИМ ОСА, что может быть связано с дислипидемией и артериальной

гипертензией (АГ) [19]. Лечение левотироксином способствовало уменьшению толщины КИМ ОСА, а также улучшению показателей липидного спектра [20].

По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) брахиоцефальных артерий (БЦА), у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения и гипотиреозом увеличение толщины КИМ ОСА более 1 мм регистрировалось в 19% случаев, гемодинамически незначимый и гемодинамически значимый стеноз позвоночных артерий – в 29 и 8% соответственно, внутренних сонных артерий – в 5% наблюдений [21].

Наряду с традиционными факторами (курение, сахарный диабет, АГ, дислипидемия, ожирение и метаболический синдром (МС)), гипотиреоз также относят к факторам риска атеросклероза периферических артерий. В исследовании М. Муа et al. распространенность атеросклероза артерий нижних конечностей у пожилых мужчин с субклиническим гипотиреозом составила 78% в сравнении с 17% в эутиреоидной группе ($p < 0,001$) [22]. В исследовании М. Mazzeffi et al. также обнаружена положительная связь между гипотиреозом и атеросклерозом артерий нижних конечностей у мужчин (ОШ = 2,65; 95% ДИ: 1,19–5,89) [23].

Повышение ОПСС, характерное для гипотиреоза, оказывает негативное влияние на жесткость артериальной стенки. При манифестном и СГ отмечено увеличение скорости пульсовой волны, индекса прироста давления в аорте, а также уменьшение сосудистой ригидности на фоне терапии левотироксином [24].

На ЭКГ при гипофункции ЩЖ часто выявляется брадикардия, сниженный вольтаж зубцов, инверсия зубца Т, может наблюдаться удлинение интервала QT, что связано с увеличением продолжительности потенциала действия [25].

По данным суточного мониторинга ЭКГ, при обследовании пациентов с первичным манифестным и СГ отмечается уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС), нарушение циркадного ритма, удлинение интервала QT, замедление атриовентрикулярной (АВ) проводимости (в основном АВ блокада 1-й степени), увеличение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол¹. У пациентов с ИБС в сочетании с СГ выявлено значимое повышение количества эпизодов болевой и безболевой ишемии со снижением сегмента ST и увеличение продолжительности эпизодов в сравнении с лицами с нормальной функцией ЩЖ [25].

Результаты исследования влияния дисфункции ЩЖ на развитие нарушений ритма неоднозначны. Известно, что самым частым видом аритмии при гипотиреозе является синусовая брадикардия (выявляется у 30–60% обследованных). Ее развитию способствует снижение чувствительности β_1 -адренорецепторов синусового узла к действию катехоламинов. Однако у 10% пациентов с гипотиреозом выявляют тахисистолические формы аритмий, что может быть связано с удлинением интервала QT, а также

¹ Батчаев Э.О. Особенности поражения сердца при первичном гипотиреозе: дисс. ... канд. мед. наук. СПб.; 2003. 165 с. Режим доступа: <https://medical-diss.com/medicina/osobennosti-porazheniya-serdtsa-pri-pervichnom-gipotireoze>.

с формированием синдрома ночного апноэ, для которого характерна пароксизмальная эктопическая активность желудочков [26]. При гипотиреозе длительно существующие нарушения обмена приводят к развитию миокардиодистрофического кардиосклероза. При этом развивается локальный фиброз отдельных участков миокарда, что приводит к формированию автономных очагов генерации возбуждения. При гипотиреоидной кардиомиопатии выявлено повышение частоты эпизодов нарушений ритма в ночные часы [27]. По данным метаанализа, проведенного S. Marrakchi et al., некомпенсированный тиреотоксикоз (как манифестный, так и субклинический) был ассоциирован с развитием предсердных аритмий, а гипотиреоз – с желудочковыми аритмиями [28].

Несмотря на наличие факторов риска развития ФП у пациентов с гипофункцией ЩЖ, в настоящее время нет убедительных данных о влиянии гипотиреоза на развитие ФП. Описаны отдельные случаи развития ФП при гипотиреозе в эксперименте и клинических наблюдениях [29, 30]. Согласно данным, представленным на Конгрессе Американской тиреологической ассоциации (Чикаго), при проведении заместительной терапии первичного гипотиреоза (ПГ) уровень ТТГ менее 0,1 мкМЕ/мл, как и уровень ТТГ более 5,5 мкМЕ/мл, был ассоциирован с повышением риска развития ФП [31]. Однако результаты анализа Фремингемского исследования не показали значимой связи между гипотиреозом и 10-летним риском возникновения ФП [32]. В результате проводимой в течение 6 мес. терапии левотироксином M. Kryszicki et al. отметили уменьшение частоты суправентрикулярных и желудочковых аритмий [33].

При ЭхоКГ у пациентов с гипотиреозом часто выявляется увеличение размера левого предсердия, левого желудочка (ЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) [25]. Утолщение стенок миокарда ЛЖ связывают с наличием дистрофических изменений и отека сердечной мышцы, а увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ – с утолщением МЖП и задней стенки ЛЖ, а также с повышенным синтезом коллагена и аккумуляцией гликозаминогликанов [25].

Для манифестного и СГ характерно формирование систолической и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ (ДДЛЖ) [34–36]. При СГ выявлено снижение фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) на 15,4%, при манифестном гипотиреозе – на 25,2% в сравнении с группой эутиреоза ($p < 0,0001$). Показатель ФВЛЖ отрицательно коррелировал с уровнем ТТГ при манифестном гипотиреозе ($r = -0,57$, $p = 0,009$) [25].

При манифестном и СГ отмечается увеличение времени изовольюмического расслабления (Isovolumic Relaxation Time – IVRT) и снижение скорости наполнения ЛЖ, что свидетельствует о нарушении диастолической функции [37]. По данным Е. Кравец, увеличение IVRT выявлено у 7,4% пациентов при СГ и у 25% – при манифестном гипотиреозе, отмечено преимущественное развитие гипертрофии ЛЖ эксцентрического типа [38].

Механизм развития ДДЛЖ при гипотиреозе связывают со снижением экспрессии кальциевой АТФ-азы, что приводит к снижению обратного захвата кальция

во время диастолы и, соответственно, к нарушению процесса релаксации миокарда [39].

В результате проводимой терапии левотироксином отмечается улучшение систолической и диастолической функций ЛЖ [33], уменьшение ГЛЖ [40]. Так, компенсация тиреоидного статуса на фоне приема левотироксина в течение 3 мес. (при снижении ТТГ с 18,6 до 2,6 мкМЕ/мл) у пациентов с ПГ сопровождалась значимым уменьшением толщины МЖП (с 1,34 до 1,23 см), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) (с 1,16 до 1,1 см), ММЛЖ (с 192,4 до 171,4 г), уменьшением толщины стенок аорты (с 5,26 до 4,53 мм) с улучшением ее эластических свойств (увеличением коэффициента податливости аорты с 2,26 до 5,26 мм²/мм рт. ст., снижением скорости распространения пульсовой волны с 12,8 до 8,42 м/с). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ увеличилась с 58,9 до 60,4%, доля лиц с ДДЛЖ уменьшилась на 21,5%, правого – на 57,1%. Также выявлено улучшение сосудодвигательной функции эндотелия – отмечен прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией с 2,91 до 9,13% [40]. Положительная динамика (в частности, улучшение диастолической функции желудочков, повышение эластичности аорты, уменьшение гипертрофии ЛЖ) объясняется уменьшением объема внеклеточной жидкости и отека сосудистой стенки в результате снижения гидрофильности тканей с уменьшением аккумуляции мукополисахаридов и гликозаминогликанов при компенсации тиреоидного статуса [41].

В исследовании С. Берстневой отмечено статистически значимое увеличение частоты ИБС, АГ, ангиопатии нижних конечностей у пациентов с СД2 в сочетании с ПГ в сравнении с группой СД2 без тиреоидной патологии, а также тенденция к увеличению частоты острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, аритмий, в т. ч. ФП [42].

Гипофункция ЩЖ оказывает влияние на формирование патологии ССС также путем воздействия на факторы патогенеза ССЗ. Известно, что состояние гипотиреоза сопровождается увеличением инсулинорезистентности [43], развитием системного воспаления (с повышением СРБ), гипергомоцистеинемией [44], гипер- и дислипидемией [45]. Повышение уровня гомоцистеина при гипотиреозе развивается из-за уменьшения скорости клубочковой фильтрации и снижения активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, участвующего в реметилировании гомоцистеина в метионин [46]. Развитие дислипидемии традиционно связывают со снижением активности фермента липопротеидлипазы [47] и ухудшением экскреции атерогенных фракций липидов с желчью [48]. В связи с повышением толерантности плазмы к гепарину и увеличением концентрации фибриногена при гипотиреозе отмечается склонность к гиперкоагуляции [49].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД), прибавка массы тела при гипотиреозе также способствуют развитию сердечно-сосудистых осложнений. Среди причин развития ЭД при гипотиреозе указывается возможное повреждающее действие иммунных комплексов на фоне АИТ, влияние гиперлипидемии на состояние сосудистого эндотелия [50], снижение активности антиоксидантных систем [51].

Описан ряд патогенетических механизмов влияния гипопункции ЩЖ на повышение массы тела: снижение основного обмена (уменьшение активности Na-K АТФ-азы и адренергических влияний), липолиза в жировой ткани, окисления жирных кислот в печени [52].

ГИПОТИРЕОЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Компоненты метаболического синдрома (МС): ожирение, дислипидемия, АГ, инсулинорезистентность – имеют место и при гипотиреозе, что позволило некоторым авторам отнести манифестный гипотиреоз и СГ к факторам риска МС (рис. 3) [53].

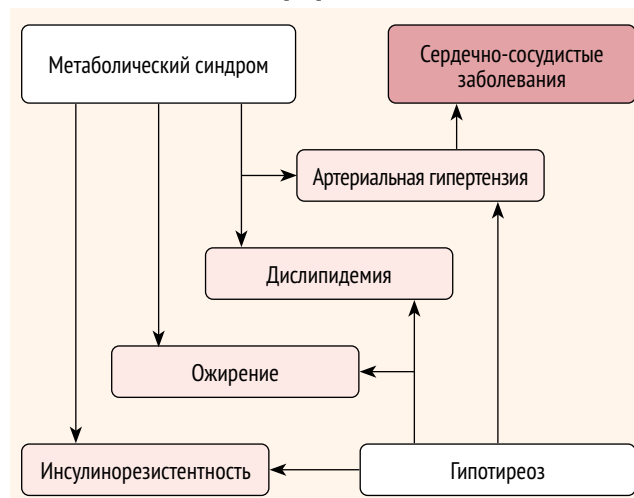
В исследовании V. Deshmukh et al. при обследовании лиц с МС у 28% были диагностированы нарушения функции ЩЖ, в т. ч. впервые выявлены: манифестный гипотиреоз – у 8,1%, СГ – у 1,6%, субклинический тиреотоксикоз – у 0,7%. При этом 17,6% обследованных уже имели в анамнезе диагноз манифестного гипотиреоза и получали заместительную терапию. 75% пациентов с дисфункцией ЩЖ были женского пола и старше 45 лет, у 87,6% выявлено повышение ХС ЛПНП, у 33,06% – гипертриглицеридемия, у 86,78% – повышение НОМА-IR, повышение САД – у 77,69%, ДАД – у 59,5%, гипергликемия натощак – у 58,68%. Авторы рекомендуют исследование уровня ТТГ и тиреоидных гормонов у всех пациентов с МС [54].

Ряд исследований доказали положительную корреляционную связь уровня ТТГ с массой тела и индексом инсулинорезистентности. При определении функции ЩЖ у 144 пациентов с морбидным ожирением (110 женщин и 34 мужчин) выявлено, что 11,8% имели диагноз гипотиреоза в анамнезе и получали заместительную терапию левотироксином, у 7,7% впервые диагностирован СГ, у 0,7% – субклинический тиреотоксикоз и у 7,7% – эутиреоз с повышенным титром антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). Концентрация ТТГ в сыворотке крови коррелировала с уровнем инсулина натощак и НОМА-IR [55].

В работе С. Берстневой при ожирении 3-й степени (ИМТ ≥ 40 кг/м²) отмечались максимальные показатели ТТГ – 7,15 (3,8; 10,25) мкМЕ/мл в сравнении с пациентами

● **Рисунок 3.** Влияние компонентов метаболического синдрома и симптомов гипотиреоза на формирование сердечно-сосудистых заболеваний [53]

● **Figure 3.** Influence of the metabolic syndrome components and the effects of hypothyroidism symptoms on the formation of cardiovascular diseases [53]



без ожирения, у которых уровень ТТГ составил 3,29 (1,81; 8,05) мкМЕ/мл ($p = 0,023$) [56]. По данным метаанализа, снижение веса после проведения бариатрической операции приводило к значительному снижению уровней ТТГ, Т3 и к уменьшению потребности в заместительной терапии левотироксином в послеоперационном периоде у пациентов с гипотиреозом [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение патогенетических механизмов влияния гипопункции щитовидной железы на формирование заболеваний сердечно-сосудистой системы имеет большое практическое значение для их своевременной диагностики, выявления факторов риска и эффективной терапии. 

Поступила / Received 18.10.2022
Поступила после рецензирования / Revised 03.11.2022
Принята в печать / Accepted 09.11.2022

Список литературы / References

- Шатинская-Мыцик И.С. Влияние заместительной гормональной терапии тиреоидными гормонами на диастолическую функцию левого желудочка у больных с субклиническим гипотиреозом. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2014;(4):69–81. Режим доступа: http://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art112_12440e.pdf. Shatinskaja-Mytsik I.S. Influence of hormone replacement therapy with thyroid hormones on the diastolic function of the left ventricle in patients with subclinical hypothyroidism. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2014;(4):69–81. (In Russ.) Available at: http://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art112_12440e.pdf.
- Zhu Y, Xu F, Shen J, Liu Y, Bi C, Liu J. et al. Prevalence of thyroid dysfunction in older Chinese patients with type 2 diabetes – a multicenter cross-sectional observational study across China. *PLoS ONE*. 2019;14(5):e0216151. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216151>.
- Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Косарева О.В., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Состояние сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе. *Клиническая медицина*. 2016;94(7):497–503. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-7-497-503>. Verbovoj A.F., Sharonova L.A., Kosareva O.V., Verbavaja N.I., Dolgih Ju.A. The state of the cardiovascular system in hypothyroidism. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(7):497–503. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-7-497-503>.
- Драпкина О.М., Гегенава Б.Б., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2016;(2):21–30. Режим доступа: https://endocrinology-journal.ru/ru/articles_endo/280.html?SSr=520134afe013fffff27c_07e7010c0d3419-5c4c. Drapkina O.M., Gegenava B.B., Morgunova T.B., Fadeev V.V. The effect of hypothyroidism on the cardiovascular system. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2016;(2):21–30. (In Russ.) Available at: https://endocrinology-journal.ru/ru/articles_endo/280.html?SSr=520134afe013fffff27c_07e7010c0d3419-5c4c.
- Jabbar A., Pingitore A., Pearce S.H., Zaman A., Iervasi G., Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):39–55. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.174>.
- Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116:1725–1735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326>.
- Карась А.С., Обрезан А.Г. Влияние гормонов щитовидной железы на сердце: молекулярные, клеточные, тканевые и органные аспекты (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2009;(4):28–35. Режим доступа: <https://www.medsocvet.info/articles/3488?ysclid=lcu4scnd6o329945349>. Karas' A.S., Obrezan A.G. Effect of thyroid hormones on the heart: molecular, cellular, tissue and organ aspects (literature review). *Bulletin of St. Petersburg University*. 2009;(4):28–35. (In Russ.) Available at: <https://www.medsocvet.info/articles/3488?ysclid=lcu4scnd6o329945349>.

8. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. *Фундаментальная и клиническая тиреодология*. М.: Медицина; 2007. 816 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01003085128?ysclid=lcu5149ydg715569058>. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kremenskaya V.M. *Fundamental and clinical thyroidology: a guide*. Moscow: Meditsina; 2007. 816 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01003085128?ysclid=lcu5149ydg715569058>.
9. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. *Гипотиреоз*. М.: Северонепец; 2002. 215 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01000985403?ysclid=lcu58ec9b738070017>. Fadeev V.V., Mel'nicenko G.A. *Hypothyroidism: a guide for physicians*. Moscow: Severopress; 2002. 216 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01000985403?ysclid=lcu58ec9b738070017>.
10. Stamatouli A., Bedoya P., Yavuz S. Hypothyroidism: cardiovascular endpoints of thyroid hormone replacement. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;(10):888. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00888>.
11. Берстнева С.В., Урасев О.М., Дубинина И.И., Соловьева А.В. *Хроническая болезнь почек при коморбидной патологии – сахарном диабете 2-го типа и первичном гипотиреозе*. СПб.: Эко-Вектор; 2021. 175 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_010932806?ysclid=lcu5ens8xr670562926. Berstneva S.V., Urjasev O.M., Dubinina I.I., Soloveva A.V. *Chronic kidney disease in comorbid pathology – type 2 diabetes mellitus and primary hypothyroidism*. St Petersburg: Eco-Vector; 2021. 175 p. (In Russ.) Available at: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_010932806?ysclid=lcu5ens8xr670562926.
12. von Hafe M., Neves J.S., Vale C., Borges-Canha M., Leite-Moreira A. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease. *Endocr Connect*. 2019;8(5):76–90. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0096>.
13. Gallowitsch H.J. Thyroid and cardiovascular system. *Wien Med Wochenschr*. 2005;155(19–20):436–443. <https://doi.org/10.1007/s10354-005-0218-9>.
14. Волкова А.Р., Красильникова Е.И., Беркович О.А., Дора С.В., Иванов В.И., Есипович И.Д., Зверев Д.А. Функциональное состояние щитовидной железы, курение и кардиоваскулярный риск у больных ишемической болезнью сердца. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2010;17(2):17–21. Режим доступа: https://www.lspbgmu.ru/images/home/universitet/izdatelstvo/uchenie_zapiski/1_10.pdf?ysclid=lcu5jdkvzv899396236. Volkova A.R., Krasilnikova E.I., Berkovich O.A., Dora S.V., Ivanov V.I., Esipovich I.D., Zverev D.A. The functional state of the thyroid gland, smoking and cardiovascular risk in patients with coronary heart disease. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2010;17(2):17–21. (In Russ.) Available at: https://www.lspbgmu.ru/images/home/universitet/izdatelstvo/uchenie_zapiski/1_10.pdf?ysclid=lcu5jdkvzv899396236.
15. Drobniak J., Ciosek J., Slotwinski D., Stempniak B., Zukowska D., Marczyński A. et al. Experimental hypothyroidism increases content of collagen and glycosaminoglycans in the heart. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(3):57–62. Available at: https://www.researchgate.net/publication/26891794_Experimental_hypothyroidism_increases_content_of_collagen_and_glycosaminoglycans_in_the_heart.
16. Шарма Энил К., Арья Р., Мехта Р., Шарма Р., Шарма А.К. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания: факторы, механизмы и дальнейшие перспективы. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2014;8(3):63–73. Режим доступа: https://endocrinology-journal.ru/articles_endo/181.html?SSr=0601343b0b05ffffffffff27c_07e40203050630-1c2&ysclid=lcu5u0pnq361303401. Sharma Enil K., Arja R., Mehta R., Sharma R., Sharma A.K. Hypothyroidism and cardiovascular diseases: factors, mechanisms and future prospects. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2014;8(3):63–73. (In Russ.) Available at: https://endocrinology-journal.ru/articles_endo/181.html?SSr=0601343b0b05ffffffffff27c_07e40203050630-1c2&ysclid=lcu5u0pnq361303401.
17. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(5):609–618. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0627>.
18. Захаренко Р.В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010;(3):18–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-aspekty-zabolevaniy-schitovidnoy-zhelezy-u-patsientov-s-kardialnoy-patologiy/viewer>. Zaharenko R.V. Clinical aspects of thyroid diseases in patients with cardiac pathology. *Far Eastern Medical Journal*. 2010;(3):18–22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-aspekty-zabolevaniy-schitovidnoy-zhelezy-u-patsientov-s-kardialnoy-patologiy/viewer>.
19. Gao N., Zhang W., Zhang Y.Z., Yang Q., Chen S. Carotid intima media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;227(1):18–25. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.070>.
20. Aziz M., Kandimalla Y., Machavarapu A., Saxena A., Das S., Younus A. et al. Effect of thyroxin treatment on carotid intima-media thickness (CMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): a meta-analysis of clinical trials. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(7):643–659. <https://doi.org/10.5551/jat.39917>.
21. Баранова Г.А. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения при гипотиреозе. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2011;17(1):46–55. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-nedostatochnost-mozgovogo-krovoobrascheniya-pri-gipotireoze/viewer>. Baranova G.A. Chronic cerebrovascular insufficiency in hypothyroidism. *News of Higher Educational Institutions. Volga Region. Medical Sciences*. 2011;17(1):46–55. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-nedostatochnost-mozgovogo-krovoobrascheniya-pri-gipotireoze/viewer>.
22. Mya M.M., Aronow W.S. Increased prevalence of peripheral arterial disease in older men and women with subclinical hypothyroidism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(1):68–69. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.1.m68>.
23. Mazzeffi M.A., Lin H.M., Flynn B.C., O'Connell T.L., DeLaet D.E. Hypothyroidism and the risk of lower extremity arterial disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;(6):957–962. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S13535>.
24. Nagasaki T., Inaba M., Yamada S., Shirakawa K., Nagata Y., Kumeda Y. et al. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):409–415. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0742>.
25. Фесёкова А.А., Каверзина М.Ю. Особенности клинической картины, инструментальных показателей и качества жизни больных субклиническим гипотиреозом и патологией сердечно-сосудистой системы. *Молодой ученый*. 2014;76(17):210–213. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/76/13039?ysclid=lcu6ce3vnp942834815>. Fesikova A.A., Kaverzina M.Yu. Features of the clinical picture, instrumental parameters and quality of life in patients with subclinical hypothyroidism and pathology of the cardiovascular system. *Young Scientist*. 2014;76(17):210–213. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/76/13039?ysclid=lcu6ce3vnp942834815>.
26. Козлова Л.К., Кучма Г.Б., Турмухамбетова Б.Т., Ибрагимова Е.А., Соколова Н.В., Шатилов А.П. Сложные нарушения ритма и проводимости сердца у пациентки с гипотиреозом (клиническое наблюдение). *Архив внутренней медицины*. 2017;38(6):462–468. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-6-462-468>. Kozlova L.K., Kuchma G.B., Turmuhambetova B.T., Ibragimova E.A., Sokolova N.V., Shatilov A.P. Complex disturbances of rhythm and conduction of the heart in a patient with hypothyroidism (clinical observation). *Russian Archive of Internal Medicine*. 2017;38(6):462–468. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-6-462-468>.
27. Шустов С.Б., Кицышин В.П. Особенности суточного распределения нарушений ритма у больных с эндокринными кардиомиопатиями. *Болезни сердца и сосудов*. 2006;(3):49–51. Режим доступа: <http://elbib.fesmu.ru/elbib/Article.aspx?id=156525&ysclid=lcu6gxzs4y166246714>. Shustov S.B., Kitsyshin V.P. Features of the daily distribution of rhythm disturbances in patients with endocrine cardiomyopathies. *Diseases of the Heart and Blood Vessels*. 2006;(3):49–51. (In Russ.) Available at: <http://elbib.fesmu.ru/elbib/Article.aspx?id=156525&ysclid=lcu6gxzs4y166246714>.
28. Marakchi S., Kanoun F., Idriss S. Arrhythmia and thyroid dysfunction. *Herz*. 2015;40(2):101–109. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4123-0>.
29. Li J., Liu Z., Zhao H., Yun F., Liang Z., Wang D. et al. Alterations in atrial ion channels and tissue structure promote atrial fibrillation in hypothyroid rats. *Endocrine*. 2019;65(2):338–347. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01968-z>.
30. Jain R., Biswas D., Chaurasia K., Kumar M., Ghosh S., Mukhopadhyay S. et al. Restoration of sinus rhythm following levothyroxine treatment in a case of primary hypothyroidism presenting with atrial fibrillation and pericardial effusion. *Indian J Endocr Metab*. 2013;17(1):170–172. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.119561>.
31. Reyes-Gastelum D., Banerjee M., Hawley S., Haymart M., Papaleontiou M. Understanding the risks of thyroid hormone replacement: is there a relationship between TSH level and atrial fibrillation and stroke? 89th Annual Meeting of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2019;29(1):P-1-A-166. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.29085.abstracts>.
32. Kim E.J., Lyass A., Wang N., Massaro J.M., Fox C.S., Benjamin E.J. et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J*. 2014;167(1):123–126. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.10.012>.
33. Kryszicki M., Slusarczyk E., Popowicz B., Jankiewicz-Wika J., Klencki M., Stowińska-Klencka D. Effect of subclinical hypothyroidism treatment on selected cardiovascular parameters. *Pol Merkuri Lekarski*. 2014;21(37):17–23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154194>.
34. Будневский А.В., Каверзина М.Ю., Фесёкова А.А. Клинико-патогенетические взаимосвязи субклинического гипотиреоза и сердечно-сосудистой патологии. *Врач-аспирант*. 2014;64(2):47–52. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnye-prichiny-neeffectivnosti-monoterapii-subklinikheskogo-gipotireoza-l-tiroksinom/viewer>. Budnevskiy A.V., Kaverzina M.Yu., Fesikova A.A. Clinical and pathogenetic relationships between subclinical hypothyroidism and cardiovascular pathology. *Postgraduate Doctor*. 2014;64(2):47–52. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnye-prichiny-neeffectivnosti-monoterapii-subklinikheskogo-gipotireoza-l-tiroksinom/viewer>.
35. Нажмутдинова Д.К., Садигова Н.Г., Рахманова Н.А. Особенности артериальной гипертензии при первичном гипотиреозе и функциональные изменения в миокарде. *Проблемы современной науки и образования*. 2018;133(13):89–92. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-arterialnoy-gipertenzii-pri-pervichnom-gipotireoze-i-funktsionalnye-izmeneniya-v-miokarde/viewer>. Nazhmudtinova D.K., Sadikova N.G., Rahmanova N.A. Features of arterial hypertension in primary hypothyroidism and functional changes in the myocardium. *Problems of Modern Science and Education*. 2018;133(13):89–92. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-arterialnoy-gipertenzii-pri-pervichnom-gipotireoze-i-funktsionalnye-izmeneniya-v-miokarde/viewer>.

- (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-arterialnoy-gipertenzii-pri-perвичном-gipotireoze-i-funktsionalnye-izmeneniya-v-miokarde/viewer>.
36. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Косарева О.В. Состояние сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе. *Клиническая медицина*. 2016;94(7):497–503. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-7-497-503>. Verbovoj A.F., Sharonova L.A., Kosareva O.V. The state of the cardiovascular system in hypothyroidism. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(7):497–503. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-7-497-503>.
 37. Yazici M., Gorgulu S., Sertbas Y., Erbilin E., Albayrak S., Yildiz O. et al. Effects of thyroxine therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Intern J Cardiol*. 2004;95:135–143. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.05.015>.
 38. Кравец Е.Б., Идрисова Е.М., Дамдиндорж Д., Латыпова В.Н. Эхокардиографические особенности у пациентов с гипотиреозом различной выраженности в исходе аутоиммунного тиреоидита. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2009;5(2):45–50. <https://doi.org/10.14341/ket20095245-50>. Kravets E.B., Idrisova E.M., Damdinorsh D., Latypova V.N. Echocardiographical features in Patients with Hypothyroidism of Different Severity due to Hashimoto's Thyroiditis. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2009;5(2):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket20095245-50>.
 39. Фескова А.А., Дробышева Е.С. Значение субклинического гипотиреоза в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). *Молодой ученый*. 2014;76(17):207–210. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/76/12980/?ysclid=lcu7bko2uf559582955>. Feskova A.A., Drobysheva E.S. Significance of subclinical hypothyroidism in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system (literature review). *Young Scientist*. 2014;76(17):207–210. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/76/12980/?ysclid=lcu7bko2uf559582955>.
 40. Мазур Е.С., Килейников Д.В., Мазур В.В., Семенов Д.Г. Влияние компенсации тиреоидного статуса на состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичным гипотиреозом. *Российский кардиологический журнал*. 2013;104(6):39–42. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-6-39-42>. Mazur E.S., Kileynikov D.V., Mazur V.V., Semenychev D.G. Thyroid status compensation and cardiovascular parameters in patients with primary hypothyroidism. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;104(6):39–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-6-39-42>.
 41. Мазур Е.С., Килейников Д.В., Орлов Ю.А., Мазур В.В., Тимешова Т.Ю. К вопросу о патогенезе артериальной гипертензии у больных первичным гипотиреозом. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(1):58–61. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2012-18-1-58-61>. Mazur E.S., Kileynikov D.V., Orlov Yu.A., Mazur V.V., Timeshova T.Yu. Pathogenesis of hypertension in patients with primary hypothyroidism. *Arterial Hypertension*. 2012;18(1):58–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2012-18-1-58-61>.
 42. Берстнева С.В., Урясьев О.М., Соловьева А.В., Дубинина И.И., Фалетрова С.В. Кардиоренальные взаимоотношения при сахарном диабете 2 типа в сочетании с гипофункцией щитовидной железы. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2021;9(32):27–35. <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-32-27-35>. Berstneva S.V., Urjashev O.M., Solov'eva A.V., Dubinina I.I., Faletrova S.V. Cardiorenal connections in patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2021;9(32):27–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-32-27-35>.
 43. Maratou E., Hadjidakis D.J., Kollas A., Tsegka K., Peppas M., Alevizaki M. et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(5):785–790. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0797>.
 44. Christ-Crain M., Meier C., Guglielmetti M., Huber P.R., Riesen W., Staub J.J. et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003;166:379–386. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(02\)00372-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00372-6).
 45. Петунина Н.А., Альшуллер Н.Э. Сравнительный анализ уровней адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксинем. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013;(2):27–31. Режим доступа: https://endocrinology-journal.ru/ru/articles_endo/52.html?SSr=370134afe110ffffff27c_07e7010d0a2507-9f3. Petunina N.A., Al'tshuler N.E. Comparative analysis of the levels of adiponectin, leptin, resistin, lipid metabolism and insulin resistance in subclinical hypothyroidism depending on the presence/absence of levothyroxine replacement therapy. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2013;(2):27–31. (In Russ.) Available at: https://endocrinology-journal.ru/ru/articles_endo/52.html?SSr=370134afe110ffffff27c_07e7010d0a2507-9f3.
 46. Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br Med J*. 2002;325:1202–1206. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1202>.
 47. Zamboni A., Bertocco S., Vitturi N., Polentarutti V., Vianello D., Crepaldi G. Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol rich lipoproteins. *Biochem Soc Trans*. 2003;31:1070–1074. <https://doi.org/10.1042/bst0311070>.
 48. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабилова Е.М., Мазурина Н.В. *Синдром гипотиреоза в практике интерниста*. М.; 2003. 33 с. Режим доступа: http://www.voed.ru/gipo_sindr.htm. Troshina E.A., Aleksandrova G.F., Abdulhabirova E.M., Mazurina N.V. *Hypothyroidism syndrome in the practice of an internist: a method. manual for doctors*. Moscow; 2003. 33 p. (In Russ.) Available at: http://www.voed.ru/gipo_sindr.htm.
 49. Потемкин В.В. (ред.). *Эндокринология*. М.: МИА; 2013. 776 с. Режим доступа: <https://medbook.ru/books/806?ysclid=lcu7uynb3l596689830>. Potemkin V.V. (ed.). *Endocrinology: a guide for physicians*. Moscow: MIA; 2013. 771 p. (In Russ.) Available at: <https://medbook.ru/books/806?ysclid=lcu7uynb3l596689830>.
 50. Turemen E.E., Çetinarlar B., Şahin T., Cantürk Z., Tarkun I. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J*. 2011;58(5):349–354. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k10e-333>.
 51. Турмова Е.П., Лукьянов П.А., Григорюк А.А., Бычков Е.А., Цыбульский А.В. Развитие эндотелиальной дисфункции при экспериментальной гиперлипидемии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012;(1):97–100. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitiye-endotelialnoy-disfunktsii-pri-eksperimentalnoy-giperlipidemii/viewer>. Turmova E.P., Luk'janov P.A., Grigorjuk A.A., Bychkov E.A., Cybul'skij A.V. Development of endothelial dysfunction in experimental hyperlipidemia. *Pacific Medical Journal*. 2012;(1):97–100. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitiye-endotelialnoy-disfunktsii-pri-eksperimentalnoy-giperlipidemii/viewer>.
 52. Захарова С.М., Савельева Л.В., Фадеева М.И. Ожирение и гипотиреоз. *Ожирение и метаболизм*. 2013;(2):54–58. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4826>. Zakharova S.M., Savelyeva L.V., Fadeeva M.I. Obesity and hypothyroidism. *Obesity and Metabolism*. 2013;(2):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4826>.
 53. Brenta G. A View of diabetes from the thyroid corner. *Thyroid International*. 2011;(3):3–15. Available at: https://thyronet.rusmedserv.com/files/206/2011_3.pdf.
 54. Deshmukh V., Farishta F., Bhole M. Thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome: a cross-sectional, epidemiological, pan-India study. *Int J Endocrinol*. 2018;25:2930251. <https://doi.org/10.1155/2018/2930251>.
 55. Michalaki M.A., Vagenakis A.G., Leonardou A.S. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid*. 2006;16(1):73–78. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.73>.
 56. Берстнева С.В., Урясьев О.М., Дубинина И.И., Никифоров А.А. Эпидемиологические и метаболические аспекты, факторы риска хронической болезни почек при коморбидной патологии – сахарный диабет 2 типа и первичный гипотиреоз. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2022;30(1):63–74. <https://doi.org/10.17816/PAVLOV65190>. Berstneva S.V., Urjashev O.M., Dubinina I.I., Nikiforov A.A. Epidemiological and metabolic aspects, risk factors for chronic kidney disease in comorbid pathology – type 2 diabetes mellitus and primary hypothyroidism. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(1):63–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PAVLOV65190>.
 57. Zende A., Abu-Ghanem Y., Dux J., Mor E., Zippel D., Goitein D. The Impact of bariatric surgery on thyroid function and medication use in patients with hypothyroidism. *Obes Surg*. 2017;27(8):2000–2004. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2616-7>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.М. Урясьев, С.В. Берстнева

Написание текста – С.В. Берстнева, С.И. Готов, П.Л. Демина

Обзор литературы – С.В. Берстнева, С.И. Готов, П.Л. Демина

Перевод на английский язык – С.В. Берстнева

Анализ материала – С.В. Берстнева, С.И. Готов

Редактирование – О.М. Урясьев, С.В. Берстнева, С.И. Готов

Утверждение окончательного варианта статьи – О.М. Урясьев, С.В. Берстнева, С.И. Готов, П.Л. Демина

Contribution of authors:*Concept of the article* – **Oleg M. Uryasev, Svetlana V. Berstneva***Text development* – **Svetlana V. Berstneva, Sergei I. Glotov, Polina L. Demina***Literature review* – **Svetlana V. Berstneva, Sergei I. Glotov, Polina L. Demina***Translation into English* – **Svetlana V. Berstneva***Material analysis* – **Svetlana V. Berstneva, Sergei I. Glotov***Editing* – **Oleg M. Uryasev, Svetlana V. Berstneva, Sergei I. Glotov***Approval of the final version of the article* – **Oleg M. Uryasev, Svetlana V. Berstneva, Sergei I. Glotov, Polina L. Demina****Информация об авторах:****Урясьев Олег Михайлович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; SPIN-код: 7903-4609; uryasev08@yandex.ru**Берстнева Светлана Вячеславовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; SPIN-код: 6722-3203; berst.ru@mail.ru**Глотов Сергей Иванович**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; SPIN-код: 7524-9816; sergeyglot@mail.ru**Демина Полина Леонидовна**, ординатор кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; pauline.nov@yandex.ru**Information about the authors:****Oleg M. Uryasev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy at the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Voskovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; uryasev08@yandex.ru**Svetlana V. Berstneva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy at the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Voskovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; berst.ru@mail.ru**Sergei I. Glotov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy at the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Voskovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; sergeyglot@mail.ru**Polina L. Demina**, Resident of the Department of Faculty Therapy at the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Voskovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; pauline.nov@yandex.ru

Остеосаркопения как спутник старения

Б.И. Исаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7743-5692>, bagzhat_ism@mail.ru

К.М. Алиева-Хархарова², <https://orcid.org/0009-0000-8208-5703>, gelios-farma@yandex.ru

¹ ООО «СОНЭТ»; 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 99, к. 1

² Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Махачкала, площадь Ленина, д. 1

Резюме

Мировые достижения в области науки, технологий здравоохранения и социально-экономическое развитие на рубеже XX–XXI вв. увеличили продолжительность жизни людей. По оценкам, к 2050 г. число людей старше 60 лет достигнет 2 млрд человек. Во всех странах наблюдается увеличение продолжительности жизни с непропорционально большим увеличением числа пожилых людей. Для решения проблем заболеваний, связанных со старением, и снижения нагрузки на системы здравоохранения требуется лучшее понимание возрастных заболеваний и методов их диагностики. Частыми спутниками, которые сопровождают старение, являются саркопения и остеопороз. По мере старения организма происходит потеря костной массы, параллельно с этим существенно снижается сила мышц (динапения) с последующим снижением мышечной массы (саркопения). Таким образом, остеопороз (остеопения) и саркопения объединяются в гериатрический синдром под названием «остеосаркопения», представляющий собой мультифакториальный скелетно-мышечный синдром. Остеосаркопения, являясь широко распространенным среди пожилых состоянием, повышает риск падений, переломов, госпитализаций, приводит к ухудшению качества и продолжительности жизни пациентов. Биология остеосаркопии наиболее понятна в контексте системных нейроэндокринных и иммунных/воспалительных изменений, которые вызывают снижение процессов аутофагии и клеточное старение в костной ткани и мышцах. На сегодняшний день специфичное лечение остеосаркопии не разработано, однако существует ряд профилактических мероприятий. Регулярные физические упражнения, потребление белка, кальция, витамина Д и предупреждение падений и переломов необходимы для поддержания костно-мышечной системы и позволяют отсрочить наступление данного состояния. В статье отражены патогенетические аспекты, первичные и вторичные причины остеосаркопии, диагностические критерии, способы профилактики и современные возможности медикаментозной терапии.

Ключевые слова: саркопения, остеопороз, мышечная сила, мышечная масса, минеральная плотность костной ткани, пожилые

Для цитирования: Исаева Б.И., Алиева-Хархарова К.М. Остеосаркопения как спутник старения. *Медицинский совет.* 2023;17(9):130–136. <https://doi.org/10.21518/ms2023-147>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Osteosarcopenia as a satellite of aging

Bagzhat I. Isaeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-7743-5692>, bagzhat_ism@mail.ru

Kamila M. Alieva-Kharkharova², <https://orcid.org/0009-0000-8208-5703>, gelios-farma@yandex.ru

¹ LLC "SONET"; 99, Bldg. 1, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russia

² Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia

Abstract

World achievements in the field of science, health technologies and socio-economic development at the turn of the XX–XXI centuries have increased the life expectancy of people. It is estimated that by 2050 the number of people over 60 will reach 2 billion people. In all countries, there is an increase in life expectancy with a disproportionately large increase in the number of elderly people. To solve the problems of aging-related diseases and reduce the burden on health systems, a better understanding of age-related diseases and methods of their diagnosis is required. Some of the diseases that accompany aging are sarcopenia and osteoporosis. As the body ages, bone loss occurs, in parallel with this, muscle strength decreases significantly (dynapenia), followed by a decrease in muscle mass (sarcopenia). Thus, osteoporosis (osteopenia) and sarcopenia are combined into a geriatric syndrome called "osteosarcopenia", which is a common multifactorial musculoskeletal syndrome. Osteosarcopenia increases the risk of falls, fractures and hospitalization, leads to a deterioration in the quality and life expectancy of patients. The biology of osteosarcopenia is best understood in the context of systemic neuroendocrine and immune/inflammatory changes that cause decreased autophagy and cellular aging in bone and muscle. To date, specific treatment of osteosarcopenia has not been developed, however, there are a number of preventive measures. Regular exercise, consumption of protein, calcium, vitamin D and prevention of falls and fractures are necessary to maintain the musculoskeletal unit and allow you to delay the onset of this condition. The article reflects the pathogenetic aspects, primary and secondary causes of osteosarcopenia, diagnostic criteria, methods of prevention and possibilities of drug therapy.

Keywords: osteoporosis, osteosarcopenia, muscle strength, muscle mass, bone mineral density, elderly

For citation: Isaeva B.I., Alieva-Kharkharova K.M. Osteosarcopenia as a satellite of aging. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-147>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Старение населения является одной из наиболее масштабных проблем современности. Учитывая прогнозы Всемирной организации здравоохранения, указывающие на то, что к 2050 г. пожилое население достигнет 2 млрд человек, глобальное старение приносит новые реалии для экономических, социальных систем и систем здравоохранения в подавляющем большинстве стран. При этом доля лиц старше 65 лет является наиболее быстрорастущим сегментом, что связано с повсеместным увеличением средней продолжительности жизни и снижением рождаемости¹ [1]. По мере роста числа пожилых людей растут также и многочисленные сопутствующие заболевания, связанные со старением. В связи с этим такие закономерные и инволютивные процессы, как снижение костной и мышечной массы, приобретают все более значимый характер.

Термин «саркопения» был впервые представлен в 1989 г. американским профессором I. Rosenberg и обозначен как процесс потери мышечной массы и мышечной силы, наблюдающийся вследствие старения [2]. В настоящее время, согласно обновленному определению, саркопения представляет собой «прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, связанное с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смерть» [3]. Одной из важных гериатрических концепций последних лет является концепция старческой астении (СА), или т. н. хрупкости (frailty), важной составляющей которой является саркопения [4].

Максимальные уровни мышечной массы и силы достигаются к 40 годам жизни, при этом у мужчин они выше, чем у женщин. В возрасте старше 50 лет происходит ежегодная потеря мышечной массы (до 1–2% в год) и силы (1,5–5% в год) нижних конечностей [5]. С возрастом существенно снижается сила мышц, далее следует снижение мышечной массы; параллельно с этим процессом происходит потеря костной массы [6, 7]. Таким образом, остеопороз (остеопения) и саркопения объединяются в гериатрический синдром под названием «остеосаркопения». Согласно определению под остеопорозом понимают метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [8]. Остеопороз и саркопения являются возраст-ассоциированными, многофакторными заболеваниями, и сочетание данных состояний приводит к ухудшению качества и продолжительности жизни пациентов [9, 10].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Биология остеосаркопии наиболее понятна в контексте системных нейроэндокринных и иммунных/воспалительных изменений, которые вызывают снижение

процессов аутофагии и клеточное старение в костной ткани и мышцах. Саркопения – прогрессирующее дегенеративное заболевание с многофакторной этиологией. По механизму возникновения саркопению подразделяют на первичную и вторичную (табл. 1) [11].

Возрастные иммунологические изменения (гормональный дисбаланс, хроническое воспаление и окислительный стресс), дисбаланс в синтезе белка (деградация превышает синтез), жировая инфильтрация мышц, снижение физической активности и плохой питательный статус способствуют развитию саркопии [12].

Митохондриальная дисфункция признается основным механизмом старения скелетных мышц и саркопии [13]. Клетки скелетных мышц зависимы от окислительного метаболизма, что делает их уязвимыми к негативным последствиям избытка активных форм кислорода как биопродукта мышечного метаболизма [14]. Клеточные нарушения сопровождаются уменьшением числа и размеров миофибрилл, что ведет к потере мышечной массы [15]. Остеопения/остеопороз, в свою очередь, характеризуется как снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) и микроархитектоники. Снижение МПК связано с дисбалансом между костеобразующими (остеобластами) и резорбирующими (остеокластами) клетками [16]. Предрасполагают к риску остеопороза и саркопии такие системные факторы, как снижение эстрогенов, тестостерона, гормона роста, недостаточный уровень витамина Д, высокий уровень паратиреоидного гормона. Крайне важными факторами риска развития для обоих заболеваний признается снижение физической активности, низкое потребление белка и кальция [17–21].

Вместе с тем развитию остеосаркопии способствуют и генетические полиморфизмы глицин-N-ацилтрансферазы (GLYAT), метилтрансферазы (METTL21C), миостатина (MSTN), альфа-актина-3 (ACTN3), пероксисомного пролифератора-активированного рецептором гамма-коактиватора 1-альфа (PGC-1α) и фактора энхансера миоцитов-2 (MEF-2C), т. к. они связаны с истощением мышц и потерей костной массы [22–24].

● **Таблица 1.** Классификация саркопии [11]

● **Table 1.** Sarcopenia classification [11]

Формы саркопии	Причина заболевания
<i>Первичная</i>	
Саркопения, связанная с возрастом	Возрастные изменения
<i>Вторичная</i>	
Саркопения, связанная с образом жизни	Длительная иммобилизация (постельный режим, ограниченная подвижность)
Саркопения, обусловленная заболеваниями	Терминальные стадии недостаточности различных органов (сердца, легких, почек, печени, головного мозга), воспалительные, онкологические и эндокринные заболевания
Саркопения, обусловленная дефицитом питания	Неадекватное потребление энергии и/или белковых продуктов вследствие мальабсорбции, тяжелых заболеваний кишечника, анорексии

¹ World Health Organization Ageing and Health Report. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.

Функции мышечной и костной тканей тесно сопряжены с общими механическими и молекулярными механизмами. Механическое взаимодействие между мышцами и костью описывается теорией «механостата», которая утверждает, что мышцы воздействуют на кость механическими силами, и, если они превышают установленный порог, равновесие метаболизма кости смещается от резорбции кости в пользу формирования кости [25]. Считается, что это происходит, поскольку увеличение мышечной массы вызывает растяжение надкостницы и коллагеновых волокон, приводящее к стимуляции роста костей [26]. После длительной физической нагрузки происходит значительное увеличение мышечной массы, силы и физического функционирования, а также плотности костной ткани [27, 28]. В периоды постельного режима/иммобилизации происходит обратное – с быстрым снижением мышечной массы и функции и более медленным снижением плотности костной ткани [29].

Мышечная и костная ткань также взаимодействуют через ауто-, пара- и эндокринные механизмы, которые управляются секрецией миокинов, остеокинов и адипокинов из их соответствующих клеток – предшественников миоцитов, остеоцитов и адипоцитов. Биомедицинские исследования показывают, что определенные миокины (инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста фибробластов, фоллистатин, остеоонектин, остеоглицин, ирисин и интерлейкин-15) оказывают анаболическое действие на кости, в то время как другие миокины (миостатин и интерлейкин-6) инициируют катаболизм кости [30]. Остеокины костного происхождения, такие как остеокальцин, коннексин 43 и склеростин, также могут влиять на мышцы положительным или отрицательным образом [31]. Кроме того, жировая инфильтрация мышц и костей является одним из признаков остеосаркопении. Увеличение количества локальных адипоцитов в костном мозге, внутри и между мышечными волокнами, вне зависимости от индекса массы тела, приводит к секреции липотоксических факторов, оказывающих токсическое действие на клетки, находящиеся поблизости, тем самым уменьшая образование и увеличивая резорбцию костей [32–34]. Наконец, клеточное старение и высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и протеаз способствуют потере мышечной и костной массы [30].

ДИАГНОСТИКА

Подробный анамнез позволяет клиницисту разумно определить риск, причины и последствия остеосаркопении и дать рекомендации по лечению, ориентированные на пациента. Учитывая высокие показатели сенсорных и когнитивных нарушений у лиц, наиболее подверженных риску остеосаркопении, может потребоваться сопутствующий сбор анамнеза от членов семьи или ближайших родственников. Диагностика остеосаркопении базируется на одновременном подтверждении двух компонентов: саркопении и остеопороза/остеопении. Диагностика остеопороза включает в себя анализ

минеральной плотности костной ткани путем двухэнергетической рентгеновской денситометрии (табл. 2) [8], «оценку наличия переломов в анамнезе и выявление переломов при проведении рентгенографии грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции, подтверждение высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов» (с помощью алгоритма FRAX) [35].

При обнаружении патологических переломов тел(а) позвонков(а) по данным рентгенографии грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции также устанавливается диагноз «остеопороз» [8].

Европейская рабочая группа по изучению саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People) предлагает использовать алгоритм F-A-C-S, который означает «Найти (Find) – Оценить (Assess) – Подтвердить (Confirm) – Тяжесть (Severity)» для скрининга саркопении. В качестве скрининга был рекомендован опросник SARC-F, включающий 5 пунктов. Ответы основаны на восприятии пациентом своих ограничений в мышечной силе, скорости ходьбы и подъеме со стула и по лестнице, оценку случаев падений. Результат ≥ 4 баллов является диагностически значимым [36]. В качестве альтернативы также можно использовать скрининг-тест S. Ishii, включающий возраст, окружность голени и силу сжатия кисти [37]. Для оценки саркопении проводится исследование следующих показателей: мышечной массы, силы и функции [3]. Для определения силы скелетной мускулатуры используется кистевая динамометрия. Для оценки результатов можно использовать средние или максимальные значения пожатия сильнейшей руки. Пороговое значение для подтверждения снижения мышечной силы менее 16 кг у женщин и 27 кг у мужчин. С целью определения мышечной функции применяют краткую батарею тестов физического функционирования (The Short Physical Performance Battery).

Она включает в себя следующие тесты:

- определение скорости ходьбы на 4 м; снижение функции устанавливается при скорости менее 0,8 м в секунду;
- оценка равновесия пациента; оценивается возможность пациента удержать равновесие в течение 10 сек;
- тест с подъемом со стула; при затрачивании более > 15 сек на пять вставаний подтверждается снижение функциональных возможностей.

● **Таблица 2.** Диагностика остеопороза на основании Т-критерия МПКТ согласно критериям ВОЗ [8]

● **Table 2.** Diagnosis of osteoporosis based on the BMD T-score according to WHO criteria [8]

Классификация	Т-критерий (SD)
Норма	Т-критерий -1,0 и выше
Остеопения	Т-критерий от -1,0 до -2,5
Остеопороз	Т-критерий -2,5 и ниже
Тяжелый остеопороз	Т-критерий -2,5 и ниже с наличием одного или более переломов

Оценка мышечной массы производится путем биоимпедансного анализа либо используется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия, DXA). Данные исследования позволяют определить количественные характеристики мышечной, костной и жировой ткани. С помощью DXA проводится оценка индекса тощей массы (ИТМ) скелетных мышц, который позволяет рассчитывать аппендикулярную мышечную массу, являющуюся суммой мышечной массы конечностей. Пороговое значение для DXA – менее 20 кг для мужчин и менее 15 кг для женщин [38]. Также с помощью DXA можно диагностировать такое состояние, как остеосаркопеническое ожирение. Саркопения диагностируется при подтверждении снижения мышечной силы в комбинации со снижением количества скелетной мускулатуры либо функции скелетной мускулатуры [3].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Предупреждение падений и переломов, регулярные физические упражнения, потребление белка, кальция и витамина Д в необходимых объемах являются модифицируемыми факторами риска остеосаркопенического синдрома, позволяющими отсрочить наступление данного состояния.

Повышение физической активности является доказанным способом профилактики саркопии [39]. Физические упражнения длительностью 20 мин не менее трех раз в неделю способствуют гипертрофии мышечных волокон, увеличению мышечной силы и костной массы, улучшают равновесие и, таким образом, способствуют профилактике падений и предупреждению переломов у людей пожилого возраста [40]. Упражнения с отягощениями также являются многообещающей стратегией борьбы с остеосаркопией. Рандомизированные контролируемые испытания продемонстрировали эффективность нарастающих упражнений с отягощениями для стимуляции остеобластогенеза и синтеза мышечного белка, что приводит к улучшению микроархитектоники костей, мышечной массы, силы и функциональных возможностей у пожилых людей с остеопорозом и саркопией [41, 42]. При этом также происходит положительная адаптация эндотелиальных, миокардиальных и когнитивных функций [43]. И наоборот, длительная иммобилизация связана со снижением МПК и повышенным риском переломов [44].

Потребность в белке у пожилого человека выше, чем у людей молодого и среднего возраста. Для лечения и профилактики старческой астении и саркопии важнейшее значение имеет потребление достаточного количества белка и незаменимых аминокислот. Консенсусные группы экспертов рекомендуют не менее 1,2–1,5 г/кг/день для пожилых людей для стимуляции прироста мышечных сократительных белков, а для пациентов с тяжелыми заболеваниями и недостаточностью питания – не менее 2 г/кг массы тела [45]. Потребление такого количества белка безопасно при условии СКФ не ниже 30 мл/мин/1,73 м². Оптимальным является

потребление на один прием пищи 25–30 г высококачественного легкоусвояемого белка [5]. Применение белково-энергетических смесей у пациентов с синдромом старческой астении позволяет замедлить прогрессирование СА и саркопии без отрицательного влияния на уровень мочевины и клиренс креатинина. Абсолютные показания для назначения активной нутриционной поддержки в виде жидких пероральных пищевых добавок включают:

- наличие относительно быстро прогрессирующей и значимой потери массы тела, составляющей более чем 2% за неделю, 5% за месяц, 10% за квартал или 20% за 6 мес.;
- имеющиеся у пациента признаки гипотрофии: индекс массы тела менее 19 кг/м², объем плеча менее 90% стандарта (менее 26 см у мужчин и 25 см у женщин), гипопотеинемия (менее 60 г/л), гипоальбуминемия (менее 30 г/л), абсолютная лимфопения (менее $1,2 \times 10^9$ /л) [5].

Витамин Д признан одним из ключевых регуляторов метаболизма костной и мышечной ткани. С возрастом биодоступность витамина Д снижается, причинами этого являются низкая инсоляция, особенности питания, образ жизни и сопутствующие заболевания (ожирение, синдромы мальабсорбции, нефротический синдром и др.). H.A. Bischoff-Ferrari et al. показали, что прием витамина Д помогает предотвратить падения у пожилых людей старше 65 лет [46]. Европейское общество по клиническому и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и скелетно-мышечных заболеваний (ESCEO) рекомендует потребление 800 МЕ витамина Д в день для поддержания сывороточного уровня 25 (ОН) D > 30 нг/мл [22]. При наличии дефицита витамина Д используют насыщающие дозы с поддержанием его концентрации в крови ≥ 30 нг/мл [47].

Кальций является наиболее распространенным минералом в костях. Помимо его значительного влияния на костную ткань, результаты исследований на животных предполагают роль кальция в усилении силы сокращения мышц посредством поддержания кинетики кальция [48]. Для людей пожилого возраста рекомендовано потребление 1000–1200 мг кальция в сутки [8].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Фармакологическая терапия, специально предназначенная для лечения остеосаркопии, в настоящее время не разработана. Однако за последнее десятилетие значительно расширилось понимание молекулярного механизма патогенеза саркопии, что вызвало интерес исследователей к изучению лекарственных препаратов, потенциально эффективных в лечении саркопии.

Деносумаб – препарат, применяемый для лечения остеопороза, продемонстрировал многообещающее воздействие на мышцы и кости. Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело к активатору рецептора лиганда ядерного фактора каппа бета (RANKL). Связывание RANKL с рецептором RANK на остеокластах отвечает за его активацию, дифференцировку и остеокластическое действие. Блокируя RANKL,

деносумаб подавляет активацию остеокластов, тем самым защищая кость от резорбции и увеличивая костную массу [49]. В ходе метаанализа, включавшего два РКИ и два когортных исследования, было установлено, что деносумаб оказывал значительное влияние на изменение силы хвата по сравнению со стандартными препаратами, такими как золедроновая кислота, ибандронат и алендронат. Аппендикулярная тощая масса (АТМ) была значительно выше в группе деносумаба, чем в группе бисфосфоната. После 3 лет приема деносумаба АТМ увеличилась в группе бисфосфонатов ($3,22 \pm 10,0$ кг против $-0,07 \pm 6,6$ кг). К тому же было показано, что деносумаб также имеет лучшие результаты в отношении МПКТ шейки бедренной кости по сравнению с бисфосфонатом. Среднегодовые процентные изменения МПКТ были значительно выше в группах деносумаба и бисфосфоната по сравнению с основной группой – среднее изменение МПКТ в % за год: базовая ($-0,78\% \pm 2,12\%$), бисфосфонатная ($0,68\% \pm 2,54\%$) и деносумаб ($1,83\% \pm 2,66\%$). В то же время деносумаб не оказывал существенного влияния на изменение скорости ходьбы, и не наблюдалось существенных различий в изменении МПКТ поясничного отдела позвоночника по сравнению с группой бисфосфонатов [50]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности деносумаба при лечении остеосаркопии.

Антитела к миостатину

Миостатин преимущественно синтезируется и экспрессируется в скелетных мышцах и является отрицательным регулятором роста скелетных мышц [51]. Сверхэкспрессия миостатина индуцирует катаболизм белка в мышцах и ингибирует остеобластную дифференцировку в кости, что приводит к потере мышечной и костной массы [52]. **Бимагромаб** – моноклональное антитело к рецепторам активина IIA и IIB, посредством которых миостатин выполняет свои функции, показал

определенные свойства в ряде испытаний. В ходе исследования с использованием бимагромаба продемонстрировано положительное воздействие препарата на увеличение тощей массы тела, однако не получено статистически значимой разницы в улучшении показателей скорости ходьбы, теста 6-минутной ходьбы и краткой батареи тестов физического функционирования [53].

Препараты тестостерона, гормона роста, селективных модуляторов андрогенных рецепторов

Использование препаратов тестостерона и гормона роста рассматривалось в качестве способов патогенетической терапии, однако по результатам ряда исследований их применение не приводило к ожидаемому эффекту и имело ряд побочных эффектов [54–57]. Применение селективных модуляторов андрогенных рецепторов (SARM), которые обладают выраженным анаболическим эффектом в мышечной и костной тканях, приводило исключительно к мышечной гипертрофии, при этом улучшения мышечной функции не наблюдалось [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеосаркопия является распространенным скелетно-мышечным синдромом, повышающим риск падений, переломов и госпитализаций. Своевременная диагностика и профилактика позволит улучшить качество и продолжительность жизни таких пациентов, снизить нагрузку на здравоохранение. Повышение физической активности является наиболее перспективной стратегией для увеличения мышечной и костной массы, в то время как употребление достаточного количества белка, витамина Д, кальция поможет сохранить данные ткани при старении.



Поступила / Received 24.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2023

Принята в печать / Accepted 17.04.2023

Список литературы / References

- Commission E., Committee E., Affairs D.-G. *The 2009 ageing report: economic and budgetary projections for the EU-27 Member States (2008–2060)*. Belgium; 2009. <https://doi.org/10.2765/80301>.
- Rosenberg I.H. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Amer J Clin Nutr*. 1989;50(5):1231–1233. <https://doi.org/10.1093/ajcn/50.5.123>.
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>.
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М. 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>.
- Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О. Что первично: старческая астения или саркопения? *Успехи геронтологии*. 2021;(6):848–856. Режим доступа: https://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2021-34-06.pdf.
- Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Zakharova N.O. What is primary: frailty or sarcopenia? *Advances in Gerontology*. 2021;(6):848–856. (In Russ.) Available at: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2021-34-06.pdf.
- He C., He W., Hou J., Chen K., Huang M., Yang M. et al. Bone and Muscle Crosstalk in Aging. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:585644. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.585644>.
- Doherty T.J. Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95(4):1717–1727. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00347.2003>.
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;(2):4–47. <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.
- Belaya Z.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;(2):4–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.
- Gale C., Martyn C., Cooper C., Sayer A. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol*. 2007;36(1):228–235. <https://doi.org/10.1093/ije/dyl224>.
- Chuang S., Chang H., Lee M., Chia-Yu Chen R., Pan W. Skeletal muscle mass and risk of death in an elderly population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(7):784–791. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.11.010>.
- Белая Ж.Е. Саркопения: современные подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(5):42–49. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sarkopeniya_sovremennye_podkhody_k_diagnostike_i_lecheniyu.html?sphrase_id=175057.
- Belaya Z.E. Sarcopenia: modern approaches to diagnosis and treatment. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;(5):42–49. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sarkopeniya_sovremennye_podkhody_k_diagnostike_i_lecheniyu.html?sphrase_id=175057.
- Tieland M., Trouwborst I., Clark B. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;9(1):3–19. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12238>.

13. Ferri E., Marzetti E., Calvani R., Picca A., Cesari M., Arosio B. Role of Age-Related Mitochondrial Dysfunction in Sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5236. <https://doi.org/10.3390/ijms21155236>.
14. Picca A., Calvani R. Molecular Mechanism and Pathogenesis of Sarcopenia: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3032. <https://doi.org/10.3390/ijms22063032>.
15. Verdijk L.B., Snijders T., Drost M., Delhaas T., Kadi F., van Loon L.J. Satellite cells in human skeletal muscle; from birth to old age. *Age (Dordr).* 2014;36(2):545–547. <https://doi.org/10.1007/s11357-013-9583-2>.
16. Zanker J., Duque G. Osteoporosis in older persons: old and new players. *J Am Geriatr Soc.* 2018;67(4):1–10. <https://doi.org/10.1111/jgs.15716>.
17. Dolan E., Sale C. Protein and bone health across the lifespan. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(1):45–55. <https://doi.org/10.1017/S0029665118001180>.
18. Daly R.M., Rosengren B.E., Alwis G., Ahlberg H.G., Sernbo I., Larsson M.K. Gender specific age-related changes in bone density, muscle strength and functional performance in the elderly: a-10 year prospective population-based study. *BMC Geriatr.* 2013;13:71. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-71>.
19. Kirk B., Al Saedi A., Duque G. Osteosarcopenia: a case of geroscience. *Aging Med (Milton).* 2019;2(3):147–156. <https://doi.org/10.1002/agm2.12080>.
20. Bird M.-L., Haber N.E., Batchelor F., Hill K., Wark J.D. Vitamin D and parathyroid hormone are associated with gait instability and poor balance performance in mid-age to older aged women. *Gait Posture.* 2018;59:71–75. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.09.036>.
21. Polito A., Barnaba L., Ciarpica D., Azzini E. Osteosarcopenia: A Narrative Review on Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5591. <https://doi.org/10.3390/ijms23105591>.
22. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. Саркопения глазами эндокринолога. *Остеопороз и остеопатия.* 2019;(4):19–26. <https://doi.org/10.14341/osteo12465>.
Mokrysheva N.G., Krupinova J.A., Volodicheva V.L., Mirnaya S.S., Melnichenko G.A. A view at sarcopenia by endocrinologist. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2019;(4):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12465>.
23. Popov D.V., Bachinin A.V., Lysenko E.A., Miller T.F., Vinogradova O.L. Exercise-induced expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α isoforms in skeletal muscle of endurance-trained males. *J Physiol Sci.* 2014;64(5):317–323. <https://doi.org/10.1007/s12576-014-0321-z>.
24. Sharma M., McFarlane C., Kambadur R., Kukreti H., Bonala S., Srinivasan S. Myostatin: expanding horizons. *IUBMB Life.* 2015;67(8):589–600. <https://doi.org/10.1002/iub.1392>.
25. Frost H.M. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2003;275(2):1081–1101. <https://doi.org/10.1002/ar.a.10119>.
26. Henrotin Y. Muscle: a source of progenitor cells for bone fracture healing. *BMC Med.* 2011;9:136. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-136>.
27. Wang H., Huang W.Y., Zhao Y. Efficacy of Exercise on Muscle Function and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(13):8212. <https://doi.org/10.3390/ijerph19138212>.
28. Daly R.M., Gianoudis J., Kersh M.E., Bailey C.A., Ebeling P.R., et al. Effects of a 12-month supervised, community-based, multimodal exercise program followed by a 6-month research-to-practice transition on bone mineral density, trabecular microarchitecture, and physical function in older adults: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2020;35(3):419–429. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3865>.
29. Bettis T., Kim B.-J.J., Hamrick M.W. Impact of Muscle Atrophy on Bone Metabolism and Bone Strength: Implications for Muscle-Bone Crosstalk With Aging and Disuse. *Osteoporosis Int.* 2018;29(8):1713–1720. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4570-1>.
30. Tchkonja T., Zhu Y., Van Deursen J., Campisi J., Kirkland J.L. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2013;123(3):966–972. <https://doi.org/10.1172/JCI64098>.
31. Hamrick M.W. A role for myokines in muscle-bone interactions. *Exerc Sport Sci Rev.* 2011;39(1):43–47. <https://doi.org/10.1097/ES.0b013e318201f601>.
32. Colon-Emeric C., Whitson H.E., Berry S.D., Fielding R.A., Houston D.K., Kiel D.P. et al. AGS and NIA bench-to bedside conference summary: osteoporosis and soft tissue (muscle and fat) disorders. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(1):31–38. <https://doi.org/10.1111/jgs.16248>.
33. Al Saedi A., Hassan E.B., Duque G. The diagnostic role of fat in osteosarcopenia. *J Lab Precis Med.* 2019;4:7. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2019.02.01>.
34. Singh L., Tyagi S., Myers D., Duque G. Good, Bad, or Ugly: The Biological Roles of Bone Marrow Fat. *Curr Osteoporosis Rep.* 2018;16(2):130–137. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0427-y>.
35. Наумов А.В., Деменок Д.В., Онучина Ю.С., Ховасова Н.О., Мороз В.И., Балаева М.Б. Инструментальная диагностика остеосаркопении в схемах и таблицах. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021;(3):358–364. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2021-350-356>.
Naumov A.V., Demenok D.V., Onuchina Yu.S., Khovasova N.O., Moroz V.I., Balaeva M.M. Instrumental diagnosis of osteosarcopenia in diagrams and tables. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021;(3):358–364. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2021-350-356>.
36. Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В., Малышенко О.А., Аверкиева Ю.В., Масенко В.Л., Коков А.Н. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019;(4):105–116. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116>.
37. Grigorieva I.I., Raskina T.A., Letaeva M.V., Malishenko O.A., Averkiewa Y.V., Masenko V.L., Kokov A.N. Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;(4):105–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116>.
38. Ishii S., Tanaka T., Shibasaki K., Ouchi Y., Kikutani T., Higashiguchi T. et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(1):93–101. <https://doi.org/10.1111/ggi.12197>.
39. Гребенникова Т.А., Цориев Т.Т., Воробьева Ю.А., Белая Ж.Е. Остеосаркопения: патогенез, диагностика и возможности терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020;(3):240–249. <https://doi.org/10.15690/vramn1243>.
40. Grebennikova T.A., Tsoiriev T.T., Vorobeve J.R., Belaya Z.E. Osteosarcopenia: pathogenesis, diagnosis and therapeutic approaches. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;(3):240–249. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1243>.
41. Kemmler W., Kohl M., Fröhlich M., Jakob F., Engelke K., von Stengel S., Schoene D. Effects of High – Intensity Resistance Training on Osteopenia and Sarcopenia Parameters in Older Men with Osteosarcopenia – One-Year Results of the Randomized Controlled Franconian Osteopenia and Sarcopenia Trial (FrOST). *J Bone Miner Res.* 2020;35(9):1634–1644. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4027>.
42. Vlietstra L., Hendrickx W., Waters D.L. Exercise interventions in healthy older adults with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Australas J Ageing.* 2018;37(3):169–183. <https://doi.org/10.1111/ajag.12521>.
43. Kirk B., Mooney K., Cousins R., Angell P., Jackson M., Pugh J.N. et al. Effects of exercise and whey protein on muscle mass, fat mass, myoelectrical muscle fatigue and health-related quality of life in older adults: a secondary analysis of the Liverpool Hope University – Sarcopenia Ageing Trial (LHU-SAT). *Eur J Appl Physiol.* 2020;120(2):493–503. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04293-5>.
44. Hong A.R., Kim S.W. Effects of Resistance Exercise on Bone Health. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(4):435–444. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.4.435>.
45. Mcleod J.C., Stokes T., Phillips S.M. Resistance exercise training as a primary countermeasure to age-related chronic disease. *Front Physiol.* 2019;10:645. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00645>.
46. Kortebein P., Ferrando A., Lombeida J., Wolfe R., Evans W.J. Effect of 10 Days of Bed Rest on Skeletal Muscle in Healthy Older Adults. *JAMA.* 2007;297(16):1769–1774. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1772-b>.
47. Bauer J., Biolo G., Cederholm T., Cesari M., Cruz-Jentoft A.J., Morley J.E. et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):542–559. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021>.
48. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B., Orav J.E., Stuck A.E., Theiler R. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3692>.
49. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Пигарова Е.А. и др. Дефицит витамина D: клинические рекомендации. М.; 2021. 56 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf.
Dedov I.I., Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Pigarova E.A. et al. *Vitamin D deficiency: clinical guidelines.* Moscow; 2021. 56 p. (In Russ.) Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf.
50. Fatima M., Brennan-Olsen S.L., Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720X19867009. <https://doi.org/10.1177/1759720X19867009>.
51. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (деносу-маб). *Остеопороз и остеопатия.* 2011;(2):23–26. <https://doi.org/10.14341/osteo2011223-26>.
Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Y. New directions in the treatment of osteoporosis are the use of monoclonal human antibodies to RANKL (denosumab). *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2011;(2):23–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo2011223-26>.
52. Aryana I.G.P.S., Rini S.S., Setiati S. Denosumab's Therapeutic Effect for Future Osteosarcopenia Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Geriatr Med Res.* 2023;27(1):32–41. <https://doi.org/10.4235/agmr.22.0139>.
53. Wagner K.R. The elusive promise of myostatin inhibition for muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(5):621–628. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000853>.
54. Suh J., Lee Y.S. Myostatin Inhibitors: Panacea or Predicament for Musculoskeletal Disorders? *J Bone Metab.* 2020;27(3):151–165. <https://doi.org/10.11005/jbm.2020.27.3.151>.
55. Rooks D., Praestgaard J., Hariry S., Laurent D., Petricoul O., Perry R.G. et al. Treatment of Sarcopenia with Bimagrumab: Results from a Phase II,

- Randomized, Controlled, Proof-of-Concept Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(9):1988–1995. <https://doi.org/10.1111/jgs.14927>.
54. Fagundes Belchior G., Kirk B., Pereira da Silva E.A., Duque G. Osteosarcopenia: beyond age-related muscle and bone loss. *Eur Geriatr Med.* 2020;11(5):715–724. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00355-6>.
 55. Atkinson H., Moyer R., Yacoub D., Coughlin D., Birmingham T. Effects of Recombinant Human Growth Hormone for Osteoporosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Aging.* 2017;36(1):41–54. <https://doi.org/10.1017/S0714980816000696>.
 56. Bhasin S., Ellenberg S., Storer T., Basaria S., Pahor M., Stephens-Shields A.J. et al. Effect of testosterone replacement on measures of mobility in older men with mobility limitation and low testosterone concentrations: secondary analyses of the Testosterone Trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):879–890. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30171-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30171-2).
 57. Storer T.W., Basaria S., Traustadottir T., Harman S.M., Pencina K., Li Z. et al. Effects of testosterone supplementation for 3 years on muscle performance and physical function in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):583–593. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2771>.
 58. Fonseca G.W.P.D., Dworatzek E., Ebner N., Von Haehling S. Selective androgen receptor modulators (SARMs) as pharmacological treatment for muscle wasting in ongoing clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(8):881–891. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1777275>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Б.И. Исаева**

Написание текста – **Б.И. Исаева**

Сбор и обработка материала – **Б.И. Исаева**

Редактирование – **К.М. Алиева-Хархарова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **К.М. Алиева-Хархарова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Bagzhat I. Isaeva**

Text development – **Bagzhat I. Isaeva**

Collection and processing of material – **Bagzhat I. Isaeva**

Editing – **Kamila M. Alieva-Kharkharova**

Approval of the final version of the article – **Kamila M. Alieva-Kharkharova**

Информация об авторах:

Исаева Багжат Исмаиловна, врач-эндокринолог, ООО «СОНЭТ»; 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 99, к. 1; bagzhat_ism@mail.ru
Алиева-Хархарова Камила Магомедовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой геронтологии и гериатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; gelios-farma@yandex.ru

Information about the authors:

Bagzhat I. Isaeva, Endocrinologist, LLC "SONET"; 99, Bldg. 1, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russia; bagzhat_ism@mail.ru
Kamila M. Alieva-Kharkharova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Gerontology and Geriatrics of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; gelios-farma@yandex.ru

Связь сердечно-сосудистой патологии и микробиома кишечника: потенциальные мишени фармакотерапии

Ю.А. Сорокина¹, Н.А. Петунина², С.Д. Синюшкина¹, А.В. Горинова¹, М.И. Пряжникова¹, С.А. Суханов¹, А.С. Рудаков¹, О.В. Занозина^{1✉}, zwx2@mail.ru

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

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Нарушение микробиоты кишечника является важной составляющей в патогенезе многих хронических системных заболеваний, в основе которых лежит хроническое воспаление, изменение секреции цитокинов, увеличение инсулинорезистентности, нарушение микроциркуляции, а именно ожирение, сахарный диабет (СД), атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В статье уточнена значимость основных кишечных метаболитов: короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), триметиламин и его оксид в нормальном функционировании осей «кишечник – сердце», «кишечник – печень», «кишечник – поджелудочная железа», а также детально разобраны механизмы нарушения их функционирования и последствия данных нарушений. Рассмотрено участие кишечной микробиоты в регуляции углеводного обмена у больных СД за счет активации вырабатываемыми КЦЖК синтеза инкретиновых гормонов (инкретиновый эффект). Показана роль липополисахарида в активации провоспалительных цитокинов и снижении инкретинового ответа. Отмечено, что нарушение эпителиальной целостности приводит к повышенному поступлению в кровь эндотоксина, усилению хронического воспаления, хронической дисциркуляции и потенцированию атеросклероза. Уменьшение содержания бутират-продуцирующих бактерий, обеспечивающих противовоспалительные механизмы в составе кишечной микробиоты пациентов с ХСН, является неблагоприятным фактором, ухудшающим прогноз заболевания. Важным современным аспектом кардиодиабетологии является изучение влияния дисбиоза кишечника на выработку ряда активных метаболитов, а также изучение возможных путей фармакологической коррекции имеющихся нарушений. Показано, что пробиотики могут подавлять воспаление, защищать и восстанавливать слизистый барьер кишечника, а также улучшать функцию кишечника, что важно для комплексной терапии как СД, так и сердечно-сосудистых заболеваний. При СД перспективным и патогенетически обоснованным является применение инкретиновой терапии, способствующей коррекции состава микробиоты.

Ключевые слова: микробиота, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, короткоцепочечные жирные кислоты, сахарный диабет, метаболиты, инкретины, пробиотики

Для цитирования: Сорокина Ю.А., Петунина Н.А., Синюшкина С.Д., Горинова А.В., Пряжникова М.И., Суханов С.А., Рудаков А.С., Занозина О.В. Связь сердечно-сосудистой патологии и микробиома кишечника: потенциальные мишени фармакотерапии. *Медицинский совет.* 2023;17(9):137–143. <https://doi.org/10.21518/ms2023-158>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular pathology and intestinal microbiome relationship: potential targets of pharmacotherapy

Yulia A. Sorokina¹, Nina A. Petunina², Snezhana D. Sinyushkina¹, Alena V. Gorinova¹, Maria I. Pryazhnikova¹, Sergey A. Sukhanov¹, Artem S. Rudakov¹, Olga V. Zanozina^{1✉}, zwx2@mail.ru

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Violation of the intestinal microbiota is an important component in the pathogenesis of many chronic systemic diseases, which are based on chronic inflammation, changes in cytokine secretion, increased insulin resistance, microcirculation disorders, namely: obesity, diabetes mellitus (DM), atherosclerosis, chronic heart failure (CHF). The article clarifies the importance of the main intestinal metabolites: short-chain fatty acids (SCFAs), trimethylamine (TMA) and its oxide (TMAO) in the normal functioning of the “intestine – heart”, “intestine – liver”, “intestine – pancreas” axes, and also analyzes in detail the mechanisms of their dysfunction and the consequences of these disorders. The participation of the intestinal microbiota in the regulation of carbohydrate metabolism in patients with diabetes mellitus due to the activation of the synthesis of incretin hormones produced by the SCFAs (incretin effect) is considered. The role of lipopolysaccharide in the activation of proinflammatory cytokines and reduction of incretin response is shown. It was noted that violation of epithelial integrity leads to increased endotoxin intake into the blood, increased chronic inflammation, chronic dyscirculation and potentiation of atherosclerosis. A decrease in the content of butyrate-producing bacteria that provide anti-inflammatory mechanisms in the intestinal microbiota of CHF patients is an unfavorable factor that worsens the prognosis of the disease. An important modern aspect of cardiodiabetology is the study of the effect of intestinal dysbiosis on the production of a number of active metabolites, as well

as the study of possible ways of pharmacological correction of existing disorders. It has been shown that probiotics can suppress inflammation, protect and restore the intestinal mucosal barrier, as well as improve intestinal function, which is important for the complex therapy of both diabetes and cardiovascular diseases. In DM, the use of incretin therapy, which contributes to the correction of the composition of the microbiota, is promising and pathogenetically justified.

Keywords: microbiota, atherosclerosis, chronic heart failure, short-chain fatty acids, diabetes mellitus, metabolites, incretins, probiotics

For citation: Sorokina Yu.A., Petunina N.A., Sinyushkina S.D., Gorinova A.V., Pryazhnikova M.I., Sukhanov S.A., Rudakov A.S., Zanozina O.V. Cardiovascular pathology and intestinal microbiome relationship: potential targets of pharmacotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):137–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-158>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кишечная микробиота – это совокупность бактерий, колонизирующих желудочно-кишечный тракт. Она принимает активное участие в выработке различных метаболитов, выступающих в роли сигнальных молекул, участников обменных процессов и регуляторов процессов жизнедеятельности. В настоящее время активно обсуждаются вопросы о роли дисбиоза и метаболитов кишечной микрофлоры в патогенезе хронических системных заболеваний, а также о формировании различных «осей» между кишечником и другими внутренними органами.

Нарушение состава кишечной микробиоты приводит к снижению синтеза инкретиновых гормонов в кишечнике, подавлению кишечного глюконеогенеза, нарушению регуляции аппетита, развитию хронического воспаления [1]. Таким образом, дисбаланс кишечной микрофлоры представляет собой одно из ключевых звеньев патогенеза сахарного диабета (СД) 2-го типа. СД 2-го типа как системное заболевание приводит к поражению органов-мишеней, в частности, сердечно-сосудистой системы. Соответственно, на фоне СД в качестве осложнений возможно развитие сердечно-сосудистых заболеваний; возможен и другой вариант, когда у изначально кардиологического больного развивается метаболический синдром, проявляющийся СД [2]. И в том, и в другом случае в патологическом процессе определенную роль играет развивающийся в организме дисбиоз. Именно поэтому важным аспектом кардиодиабетологии является рассмотрение влияния нарушения состава микробиоты кишечника и выработки ряда активных метаболитов на развитие данных патологий, а также изучение возможных путей фармакотерапии.

Основные кишечные метаболиты

Существует несколько путей взаимодействия кишечной микробиоты с макроорганизмом: компоненты клеточной стенки микроорганизмов, которые связываются с рецепторами поверхностных клеток слизистой кишечника – например, липополисахарид (ЛПС), и основные метаболиты, которые попадают в кровоток и работают как сигнальные молекулы – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), триметиламин (ТМА) и его оксид (ТМАО) [3].

ЛПС активирует Toll-подобные рецепторы макрофагов, тучных и дендритных клеток, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α) [4].

КЦЖК (уксусная, пропионовая и масляная кислоты) вырабатываются путем расщепления микрофлорой пищевых волокон и обеспечивают энтероциты энергией, а также участвуют в метаболических и иммунных реакциях как сигнальные молекулы [5]. Бутират является важным компонентом противовоспалительных механизмов в связи с его способностью:

- модулировать функцию кишечных макрофагов, подавляя ЛПС-индуцируемую выработку провоспалительных медиаторов (IL-6 и IL-12) [6];
- индуцировать пролиферацию и дифференцировку регуляторных Т-клеток, подавляющих воспалительные реакции и прогрессирование сердечной недостаточности [7];
- усиливать выработку противовоспалительного IL-10 [8];
- регулировать гомеостаз кишечника, поддерживать и восстанавливать целостность эпителиального барьера, способствуя пролиферации и дифференцировке энтероцитов [9].

КЦЖК также принимают участие в работе оси «кишечник – сердце». Было показано, что Th17-клетки (особый подтип CD4+ хелперных Т-клеток, являющийся компонентом противоинфекционного иммунитета) участвуют в продукции антимиокардиальных антител [10], а вырабатываемый данными клетками IL-17 может способствовать воспалению миокарда и реперфузионному повреждению при его ишемии [11]. В свою очередь КЦЖК как противовоспалительные сигнальные молекулы снижают количество и активность Th17-клеток, тем самым смягчая сердечно-сосудистые повреждения [12].

Пропионат является компонентом системы регуляции обмена глюкозы: принимает участие в глюконеогенезе, контроле аппетита, способствует синтезу глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY, улучшает функцию поджелудочной железы [1]. Гипогликемический эффект КЦЖК связан с их способностью через взаимодействие с рецепторами свободных жирных кислот (GPR43 и GPR41) на клетках кишечника, печени, жировой ткани, скелетных мышц, β-клеток и α-клеток поджелудочной железы увеличивать образование глюкагоноподобного пептида-1, который активирует синтез инсулина β-клетками и снижает синтез глюкагона α-клетками поджелудочной железы [13–15].

ТМАО – метаболит, получаемый в печени при участии флавиносодержащих монооксигеназ из ТМА, который в свою очередь образуется за счет преобразования кишечной микрофлорой поступающих с пищей холина и L-карнитина [16]. ТМАО играет значительную провоспалительную роль, поскольку активирует различные инфламмосомы

и способствует увеличению маркеров воспаления – воспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-18, циклооксигеназа-2 и так далее [17]. Увеличение содержания ТМАО отмечается также при нарушении диеты, в частности при избыточном употреблении красного мяса [18]. Оно содержит высокий уровень холина, фосфатидилхолина и L-карнитина и, соответственно, способствует выработке ТМА кишечной микробиотой с последующим образованием ТМАО.

Сахарный диабет

Рассмотрим несколько подробнее участие кишечной микробиоты в регуляции углеводного обмена за счет активации вырабатываемыми КЦЖК синтеза инкретиновых гормонов (инкретиновый эффект). Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) – гормоны желудочно-кишечного тракта, которые вырабатываются энтероэндокринными клетками и стимулируют выработку инсулина [19]. Они реализуют данный эффект за счет воздействия на рецепторы β -клеток поджелудочной железы, а также стимулирования их пролиферации и ингибирования апоптоза. Стоит отметить, что действие ГПП-1 связано со снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, соответственно, вазодилатацией, что обуславливает его кардиопротективные свойства.

Отмечается, что у пациентов с СД 2-го типа в составе кишечной микробиоты преобладают грамотрицательные бактерии, содержащие в составе клеточной стенки ЛПС. Он в свою очередь через выработку провоспалительных цитокинов вносит свой вклад в патогенез СД: IL-1 индуцирует апоптоз β -клеток поджелудочной железы, IL-6 и TNF- α способствуют развитию инсулинорезистентности жировой ткани [20]. С другой стороны, в связи с уменьшением содержания бактерий, вырабатывающих КЦЖК [21, 22], которые являются преимущественно грамположительными, наблюдается снижение инкретинового эффекта [23, 24].

Выявлено, что у пациентов с СД снижается количество бактерий, ассоциированных с противовоспалительным эффектом (например, *F. prausnitzii*) [25]. У таких больных в результате перераспределения состава кишечной микробиоты на фоне дисбиоза резко уменьшено содержание бактерий, которые поддерживают целостность кишечного барьера, обеспечивают синтез противовоспалительных цитокинов, регулируют рост и дифференцировку энтероцитов – все это способствует поддержанию системного хронического воспаления как компонента СД [26, 27].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

В настоящее время активно разрабатывается «кишечная гипотеза сердечной недостаточности», согласно которой кишечный тракт и его повреждения играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Предполагается, что ось «кишечник – сердце» работает следующим образом: при снижении сердечного выброса и перераспределении системного кровообращения наблюдается снижение перфузии кишечника, при этом развивается ишемия слизистой оболочки и гипоксия, в условиях которой резко повышается проницаемость стенки кишечника и развивается дисфункция кишечного барьера. Это в свою очередь приводит к дисбиозу, миграции микроорганизмов

и увеличению циркулирующих эндотоксинов, способствующих развитию системного воспаления, усугубляющего развивающуюся сердечную недостаточность [28].

В исследовании X. Cui et al. [29] изучался состав кишечной микробиоты у пациентов с ХСН, развившейся вследствие ишемической или дилатационной кардиомиопатии, по сравнению со здоровыми людьми. Наиболее значимым изменением оказалось уменьшение количества *F. prausnitzii*, которая является бутират-продуцирующей бактерией и, соответственно, обеспечивает противовоспалительные механизмы [30]. Снижение количества данного микроорганизма в составе кишечной микробиоты пациентов с ХСН является неблагоприятным прогностическим фактором, ухудшающим прогноз заболевания [31].

Было показано, в микробиоте исследуемых пациентов были снижены как активность гена бутират-ацетат-КоА-трансферазы (ключевого фермента синтеза бутирата), так и количество бактерий, участвующих в метаболизме КЦЖК – эти изменения могут выступать в роли биомаркеров повреждения кишечной микробиоты. Ряд других работ также подтверждает, что у больных ХСН в составе кишечной микробиоты наблюдается значительное снижение количества бутират-продуцирующих бактерий [32, 33].

Кроме этого, в исследуемой группе наблюдалось повышение активности генов кишечных микробов, участвующих в биосинтезе ЛПС, что можно связать с системным воспалением, вызванным эндотоксемией как компонентом патофизиологии сердечной недостаточности. Также в кишечной микробиоте пациентов с ХСН наблюдалось повышение уровня гена холин-ТМА-лиазы – ключевого фермента биосинтеза ТМАО, кардиотоксичного метаболита.

В работе W.H. Tang et al. [34] у пациентов с ХСН был определен статистически значимый повышенный уровень ТМАО в плазме, который коррелировал с повышением риска смертности. Увеличение концентрации ТМАО в крови обусловлено в том числе дисфункцией кишечного барьера и облегченным попаданием данного метаболита в кровоток. В отношении кардиомиоцитов показано, что ТМАО оказывает на них повреждающее действие за счет деструкции Т-трубочек и дисфункции Ca^{2+} -регуляции [35]. Вклад ТМАО в прогрессирование ХСН может быть обусловлен его способностью вызывать агрегацию пенистых клеток и способствовать образованию атеросклеротических бляшек, усиливать реактивность и агрегацию тромбоцитов и стимулировать тромбоз, ускорять эндотелиальную дисфункцию индуцировать гипертрофию миокарда и его фиброз [36].

При обследовании пациентов с ХСН была определена положительная корреляция концентрации ТМАО в крови с частыми сердечно-сосудистыми осложнениями и размером атеросклеротических бляшек [37], а также с повышенным риском так называемых основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events – MACE) – инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, в течение 3-летнего периода наблюдения [38]. Таким образом, высокие уровни ТМАО в крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются неблагоприятным прогностическим маркером.

Атеросклероз

При ХСН очень часто сопутствующим заболеванием является атеросклероз, который в контексте оси «кишечник – сердце» стоит рассмотреть отдельно. В настоящее время одним из компонентов, обуславливающих атеросклеротические процессы, становится дисбиоз. Вследствие повреждения кишечного барьера токсические вещества (ЛПС и ТМАО) начинают активно проникать в кровь путем всасывания через стенку кишечника, влияя на факторы риска атеросклероза: активность тромбоцитов и тромбоз, образование пенных клеток, развитие воспалительной реакции и окислительного стресса [18].

В атеросклеротических бляшках была идентифицирована бактериальная ДНК, при этом ее количество коррелировало с инфильтрацией бляшек лейкоцитами [39]. Считается, что наиболее важным метаболитом, концентрация которого повышается при дисбиозе, участвующем в развитии атеросклероза, является ТМАО. Предполагается, что он нарушает метаболизм холестерина и биосинтез желчных кислот.

В нормальных условиях синтез желчных кислот регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Желчные кислоты являются естественными лигандами для фарнезоидного ядерного X-рецептора (FXR), который индуцирует экспрессию малого гетеродимерного партнера (SHP). Тот в свою очередь воздействует на определенные участки молекулы ДНК, снижая экспрессию гена холестерин-7-альфа-гидроксилазы (CYP7A1) – ключевого фермента биосинтеза желчных кислот. Было показано, что при гиперпродукции ТМАО из-за нарушения баланса кишечной микробиоты наблюдается подавление CYP7A1 с последующим накоплением избыточного холестерина [40].

Известно, что развитие хронического воспаления и атеросклероза связано с образованием пенных клеток в результате активного и неконтролируемого поглощения макрофагами липидов (в частности, окисленных липопротеинов низкой плотности), обусловленного нарушением обмена холестерина и выработкой провоспалительных цитокинов (IL-10 и IL-1 β) [18]. ТМАО повышает экспрессию «рецепторов-мусорщиков» (scavenger receptor, SR) на макрофагах, вследствие чего увеличивается число пенных клеток, что является важным компонентом патогенеза атеросклероза [41].

В свою очередь КЦЖК снижают скорость синтеза холестерина [42], усиливают экспрессию гена CYP7A1, повышая долю холестерина, преобразованного в желчь [43]. При этом пропионат ингибирует включение ацетата в синтез жирных кислот и холестерина, снижая уровень последнего [44]. Бутират ингибирует активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы – ключевого фермента синтеза холестерина [42], а также ингибирует белок NPC1L1, обеспечивающий всасывание холестерина, и активирует белки ABCA1 и ABCG5/8, которые регулируют и ограничивают транспорт холестерина [45]. При дисбиозе вследствие снижения числа КЦЖК-продуцирующих бактерий наблюдается нарушение анти-атеросклеротических механизмов, реализуемых через данные метаболиты.

Пути фармакотерапии

Пробиотики – препараты, содержащие живых представителей нормальной микрофлоры кишечника (обычно это штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*). Пробиотики могут подавлять воспаление, защищать и восстанавливать слизистый барьер кишечника, а также улучшать функцию кишечника [36], что важно для комплексной терапии как СД, так и сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время проводятся исследования влияния данных препаратов на сердечно-сосудистую патологию на лабораторных животных: было показано, что пробиотики могут повысить фракцию выброса левого желудочка и улучшить сердечную функцию у крыс с моделированной сердечной патологией [46, 47]. Аналогичные положительные результаты были получены при обследовании пациентов с ХСН [48]. По данным ряда метаанализов [49–51], у пациентов, получавших пробиотики, наблюдалось снижение концентрации основных маркеров атеросклероза (общий холестерин, ЛПНП).

В отношении СД отмечается, что бактерии рода *Lactobacillus* снижают продукцию провоспалительных цитокинов IL-1, IL-8 и стимулируют синтез противовоспалительного IL-10. Применение пробиотиков помогает бороться с инсулинорезистентностью: *Lactobacillus gasseri* увеличивает экспрессию GLUT-4, а *Bifidobacterium lactis* улучшает транслокацию GLUT-4 в клетках [1]. По данным проводимых исследований [52–54], отмечается улучшение показателей углеводного и липидного обмена у пациентов с СД 2-го типа при приеме мультипробиотика.

Антибиотики влияют на состав кишечной микробиоты, что может в определенных случаях дать положительный эффект: в частности, в экспериментах *in vivo* было выявлено, что у мышей введение антибиотиков для устранения кишечной бактериальной транслокации может облегчить системное воспаление и снизить повреждение кардиомиоцитов [55], а также восстанавливать нормальный состав микрофлоры и способствовать росту бифидобактерий и лактобацилл [56]. В исследовании V.M. Conraads et al. [57] определили, что полимиксин В и тобрамицин могут снижать концентрации ЛПС, IL-1 β , IL-6 и TNF- α *in vivo* у пациентов с ХСН. Однако нерациональная антибиотикотерапия может, наоборот, способствовать дисбиозу, поэтому ее назначение должно быть четко обоснованным. Терапевтическое изменение микробного состава кишечника путем применения антибактериальных средств должно быть направлено на сохранение полезной микробиоты и основываться на индивидуальном подходе.

Применение препаратов, снижающих или нарушающих выработку ТМАО, является перспективным направлением фармакотерапии сердечной недостаточности. В исследованиях *in vivo* на мышах было выявлено снижение уровня ТМАО в плазме при применении конкурентных ингибиторов микробной холин-ТМА-лиазы – структурных аналогов холина, представляющих собой низкомолекулярные лекарственные средства [58–60].

Перспективным является применение фитоалексина ресвератрола, который стимулирует рост благоприятной

кишечной микрофлоры [61] и таким образом может разорвать порочный круг патогенеза сердечной недостаточности и СД. В отношении атеросклероза ведутся разработки пероральных препаратов для поддержания фармакологически активной концентрации бутирата [62].

В отношении дисбиоза при СД перспективным и патогенетически обоснованным является применение инкретиновой терапии: агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 [63]. Отмечается, что при терапии данными препаратами у пациентов с СД помимо нормализации концентрации глюкозы крови наблюдается улучшение состояния кишечного микробиота в виде увеличения содержания бактерий рода *Lactobacillus* [64, 65]. В свою очередь нормализация микрофлоры кишечника способствует увеличению выработки метаболитов, обладающих противовоспалительным действием, снижающих инсулинорезистентность и стимулирующих инкретиновый эффект – все это улучшает течение СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисбиоз действительно является важным компонентом патогенеза как сахарного диабета, так и сердечно-сосудистой патологии. И в том, и в другом случае специфическое повреждение реализуется через одни и те же основные метаболиты кишечной микробиоты, которые претерпевают типичные тенденции (увеличение выработки ЛПС и ТМАО, снижение образования КЦЖК). В обоих случаях прогрессирование заболевания обусловлено системным хроническим воспалением, в поддержании которого также принимает участие нарушение состава кишечной микробиоты. Понимание данного звена патогенеза необходимо для разработки полной и комплексной фармакотерапии коморбидных пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. 

Поступила / Received 02.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 17.04.2023

Принята в печать / Accepted 21.04.2023

Список литературы / References

1. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойоткинова 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.Y., Lobanova K.G., Oinotkinova O.S. Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(10):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000778>.
2. Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С. Кардиометаболическая оценка вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: роль глюкокардиомониторирования. *Кардиология*. 2020;60(5):100–106. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n902>. Chernikova N.A., Kamynina L.L., Ametov A.S. The cardiometabolic assessment of the glycemic variability in patients with diabetes mellitus: the role of the glucocardiomonitoring. *Kardiologiya*. 2020;60(5):100–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n902>.
3. Brown J.M., Hazen S.L. The Gut Microbial Endocrine Organ: Bacterially Derived Signals Driving Cardiometabolic Diseases. *Annu Rev Med*. 2015;66(1):343–359. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-060513-093205>.
4. Noce A., Marrone G., Di Daniele F., Ottaviani E., Wilson Jones G., Bernini R. et al. Impact of Gut Microbiota Composition on Onset and Progression of Chronic Non-Communicable Diseases. *Nutrients*. 2019;11(5):1073. <https://doi.org/10.3390/nu11051073>.
5. Tang W.H.W., Kitai T., Hazen S.L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183–1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>.
6. Chang P.V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(6):2247–2252. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322269111>.
7. Wang H., Hou L., Kwak D., Fassett J., Xu X., Chen A. et al. Increasing Regulatory T Cells With Interleukin-2 and Interleukin-2 Antibody Complexes Attenuates Lung Inflammation and Heart Failure Progression. *Hypertension*. 2016;68(1):114–122. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07084>.
8. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly-Y.M. et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic T reg Cell Homeostasis. *Science*. 2013;341(6145):569–573. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>.
9. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
10. Yuan J., Cao A.L., Yu M., Lin Q.-W., Yu X., Zhang J.-H. et al. Th17 cells facilitate the humoral immune response in patients with acute viral myocarditis. *J Clin Immunol*. 2010;30(2):226–234. <https://doi.org/10.1007/s10875-009-9355-z>.
11. Liao Y.H., Xia N., Zhou S.F., Tang T.T., Yan X.X., Lv B.J. et al. Interleukin-17A Contributes to Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Regulating Cardiomyocyte Apoptosis and Neutrophil Infiltration. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(4):420–429. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.863>.
12. Bartolomaeus H., Balogh A., Yakoub M., Homann S., Markó L., Höges S. et al. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation*. 2019;139(11):1407–1421. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652>.
13. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойоткинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(3):299–306. <https://doi.org/10.14341/omet12457>. Demidova T.Y., Lobanova K.G., Oinotkinova O.S. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(3):299–306. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12457>.
14. Covasa M., Stephens R.W., Todorean R., Cobuz C. Intestinal Sensing by Gut Microbiota: Targeting Gut Peptides. *Front Endocrinol*. 2019;10:82. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00082>.
15. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., González M.J., Quera R., Dijkstra G. et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>.
16. Schiattarella G.G., Sannino A., Toscano E., Giugliano G., Gargiulo G., Franzone A. et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(39):2948–2956. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx342>.
17. Zhou W., Cheng Y., Zhu P., Nasser M.I., Zhang X., Zhao M. Implication of Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:5394096. <https://doi.org/10.1155/2020/5394096>.
18. Chen W., Zhang S., Wu J., Ye T., Wang S., Wang P. et al. Butyrate-producing bacteria and the gut-heart axis in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2020;507:236–241. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.037>.
19. Sternini C., Anselmi L., Rozengurt E. Enterendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(1):73–78. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f43a73>.
20. Sikalidis A.K., Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing A Complex Relationship. *Biomedicines*. 2020;8(1):8. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8010008>.
21. Zhao L., Lou H., Peng Y., Chen S., Zhang Y., Li X. Comprehensive relationships between gut microbiome and faecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine*. 2019;66(3):526–537. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02103-8>.
22. Sedighi M., Razavi S., Navab-Moghadam F., Khamesh M.E., Alaei-Shahmiri F., Mehrtash A. et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microb Pathog*. 2017;111:362–369. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.038>.
23. Baothman O.A., Zamzami M.A., Taher I., Abubaker J., Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis*. 2016;15:108. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0278-4>.
24. Cunningham A.L., Stephens J.W., Harris D.A. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog*. 2021;13(1):50. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00446-0>.
25. Furet J.P., Kong L.C., Tap J., Pitoit C., Basdevant A., Bouillot J.L. et al. Differential Adaptation of Human Gut Microbiota to Bariatric Surgery-Induced Weight Loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049–3057. <https://doi.org/10.2337/db10-0253>.

26. Pascale A., Marchesi N., Govoni S., Coppola A., Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2019;49(1):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.03.011>.
27. 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>.
28. Nagatomo Y., Tang W.H.W. Intersections Between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. *J Card Fail.* 2015;21(12):973–980. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.09.017>.
29. Cui X., Ye L., Li J., Jin L., Wang W., Li S. et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep.* 2018;8(1):635. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18756-2>.
30. Louis P., Flint H.J. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett.* 2009;294(1):1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x>.
31. Burkard T., Pfister O., Rickli H., Follath F., Hack D., Zaker R. et al. Prognostic impact of systemic inflammatory diseases in elderly patients with congestive heart failure. *QJM.* 2014;107(2):131–138. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct205>.
32. Kummel M., Mayerhofer C.C.K., Vestad B., Broch K., Awoyemi A., Storm-Larsen C. et al. Gut Microbiota Signature in Heart Failure Defined From Profiling of 2 Independent Cohorts. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(10):1184–1186. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.057>.
33. Kamo T., Akazawa H., Suda W., Saga-Kamo A., Shimizu Y., Yagi H. et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0174099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174099>.
34. Tang W.H., Wang Z., Fan Y., Levison B., Hazen J.E., Donahue L.M. et al. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1908–1914. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.617>.
35. Jin B., Ji F., Zuo A., Liu H., Qi L., He Y. et al. Destructive Role of TMAO in T-Tubule and Excitation-Contraction Coupling in the Adult Cardiomyocytes. *Int Heart J.* 2020;61(2):355–363. <https://doi.org/10.1536/ihj.19-372>.
36. Jia Q., Li H., Zhou H., Zhang X., Zhang A., Xie Y. et al. Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:5164298. <https://doi.org/10.1155/2019/5164298>.
37. Wang Z., Klipfelf E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472(7341):57–63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>.
38. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X. et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1575–1584. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa109400>.
39. Koren O., Spor A., Felin J., Fåk F., Stombaugh J., Tremaroli V. et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(Suppl 1):4592–4598. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011383107>.
40. Ding L., Chang M., Guo Y., Zhang L., Xue C., Yanagita T. et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):286. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0939-6>.
41. Geng J., Yang C., Wang B., Zhang X., Hu T., Gu Y. et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018;97:941–947. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.016>.
42. Korc E., Kerényi Z., Varga L. Dietary fibers, prebiotics, and exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria: potential health benefits with special regard to cholesterol-lowering effects. *Food Funct.* 2018;9(6):3057–3068. <https://doi.org/10.1039/C8FO00118A>.
43. Zhao Y., Liu J., Hao W., Zhu H., Liang N., He Z. et al. Structure-Specific Effects of Short-Chain Fatty Acids on Plasma Cholesterol Concentration in Male Syrian Hamsters. *J Agric Food Chem.* 2017;65(50):10984–10992. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04666>.
44. Hartley L., May M.D., Loveman E., Colquitt J.L., Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(1):CD011472. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011472.pub2>.
45. Chen Y., Xu C., Huang R., Song J., Li D., Xia M. Butyrate from pectin fermentation inhibits intestinal cholesterol absorption and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Nutr Biochem.* 2018;56:175–182. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.011>.
46. Gan X.T., Ettinger G., Huang C.X., Burton J.P., Haist J.V., Rajapurhitam V. et al. Probiotic Administration Attenuates Myocardial Hypertrophy and Heart Failure After Myocardial Infarction in the Rat. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):491–499. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978>.
47. Lam V., Su J., Koprowski S., Hsu A., Tweddell J.S., Rafiee P. et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J.* 2012;26(4):1727–1735. <https://doi.org/10.1096/fj.11-197921>.
48. Costanza A.C., Moscovitch S.D., Faria Neto H.C.C., Mesquita E.T. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol.* 2015;179:348–350. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.034>.
49. Cho Y.A., Kim J. Effect of Probiotics on Blood Lipid Concentrations: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine.* 2015;94(43):e1714. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001714>.
50. Wang L., Guo M.J., Gao Q., Yang J.F., Yang L., Pang X.L. et al. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2018;97(5):e9679. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009679>.
51. Shimizu M., Hashiguchi M., Shiga T., Tamura H., Mochizuki M. Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0139795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139795>.
52. Sabico S., Al-Mashharawi A., Al-Daghri N.M., Wani K., Amer O.E., Hussain D.S. et al. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(4):1561–1569. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.009>.
53. Firouzi S., Majid H.A., Ismail A., Kamaruddin N.A., Barakatun-Nisak M.Y. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2017;56(4):1535–1550. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1199-8>.
54. Kobylak N., Falalyeyeva T., Mykhalchyshyn G., Kyrienko D., Komissarenko I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(5):617–624. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.015>.
55. Zhou X., Li J., Guo J., Geng B., Ji W., Zhao Q. et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction. *Microbiome.* 2018;6(1):66. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0441-4>.
56. Ponziani F.R., Zocco M.A., D'Aversa F., Pompili M., Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol.* 2017;23(25):4491. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i25.4491>.
57. Conraads V.M., Jorens P.G., De Clerck L.S., Van Saene H.K., Ieven M.M., Bosmans J.M. et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(4):483–491. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2003.12.004>.
58. Roberts A.B., Gu X., Buffa J.A., Hurd A.G., Wang Z., Zhu W. et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med.* 2018;24(9):1407–1417. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0128-1>.
59. Wang Z., Roberts A.B., Buffa J.A., Levison B.S., Zhu W., Org E. et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell.* 2015;163(7):1585–1595. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.055>.
60. Pathak P., Hellsley R.N., Brown A.L., Buffa J.A., Choucair I., Nemet I. et al. Small molecule inhibition of gut microbial choline trimethylamine lyase activity alters host cholesterol and bile acid metabolism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(6):H1474–H1486. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00584.2019>.
61. Chen M.L., Yi L., Zhang Y., Zhou X., Ran L., Yang J. et al. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. *mBio.* 2016;7(2):e02210-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.02210-15>.
62. Korsten S.G.P.J., Smits E.A.W., Garssen J., Vromans H. Modeling of the luminal butyrate concentration to design an oral formulation capable of achieving a pharmaceutical response. *PharmaNutrition.* 2019;10(1):100166. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2019.100166>.
63. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Короткова Т.Н., Харчилава Л.Д. Абнормальная кишечная микробиота и нарушение инкретинового эффекта как причины развития сахарного диабета 2 типа. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;13(1):24–42. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-24-42>.
64. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Короткова Т.Н., Харчилава Л.Д. Abnormal gut microbiota and impaired incretin effect as a cause of type 2 diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia.* 2022;13(1):24–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-24-42>.
65. Olivares M., Neyrinck A.M., Pötgens S.A., Beaumont M., Salazar N., Cani P.D. et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia.* 2018;61(8):1838–1848. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4647-6>.
66. 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/bmjdc-2019-000717>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.А. Сорокина, Н.А. Петунина
 Концепция и дизайн исследования – Ю.А. Сорокина
 Написание текста – С.Д. Синюшкина, А.В. Горинова, М.И. Пряхникова
 Сбор и обработка материала – Ю.А. Сорокина, С.Д. Синюшкина, А.В. Горинова, М.И. Пряхникова
 Обзор литературы – Ю.А. Сорокина, С.Д. Синюшкина, А.В. Горинова, М.И. Пряхникова
 Перевод на английский язык – С.А. Суханов, А.С. Рудаков, О.В. Занозина
 Анализ материала – Ю.А. Сорокина, Н.А. Петунина, О.В. Занозина
 Редактирование – Ю.А. Сорокина
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.А. Сорокина, Н.А. Петунина, О.В. Занозина

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia A. Sorokina, Nina A. Petunina
 Study concept and design – Yulia A. Sorokina
 Text development – Snezhana D. Sinyushkina, Alena V. Gorinova, Maria I. Pryazhnikova
 Collection and processing of material – Yulia A. Sorokina, Snezhana D. Sinyushkina, Alena V. Gorinova, Maria I. Pryazhnikova
 Literature review – Yulia A. Sorokina, Snezhana D. Sinyushkina, Alena V. Gorinova, Maria I. Pryazhnikova
 Translation into English – Sergey A. Sukhanov, Artem S. Rudakov, Olga V. Zanozina
 Material analysis – Yulia A. Sorokina, Nina A. Petunina, Olga V. Zanozina
 Editing – Yulia A. Sorokina
 Approval of the final version of the article – Yulia A. Sorokina, Nina A. Petunina, Olga V. Zanozina

Информация об авторах:

Сорокина Юлия Андреевна, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, доцент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>; zwx@inbox.ru
Петунина Нина Александровна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>
Синюшкина Снежана Дмитриевна, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0001-9325-1746>; ss.snowflake@yandex.ru
Горинова Алена Владиславовна, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-1105-5088>; alena_gorinova@mail.ru
Пряхникова Мария Игоревна, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-3635-4615>; masha.p21@mail.ru
Суханов Сергей Александрович, ординатор, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-7080-8713>; sukhanov.aleck@yandex.ru
Рудаков Артем Сергеевич, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-5478-7916>; artem.rose@yandex.ru
Занозина Ольга Владимировна, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Вогралика, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>; zwx2@mail.ru

Information about the authors:

Yulia A. Sorokina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>; zwx@inbox.ru
Nina A. Petunina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Endocrinology of N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>
Snezhana D. Sinyushkina, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9325-1746>; ss.snowflake@yandex.ru
Alena V. Gorinova, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1105-5088>; alena_gorinova@mail.ru
Maria I. Pryazhnikova, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3635-4615>; masha.p21@mail.ru
Sergey A. Sukhanov, Resident, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7080-8713>; sukhanov.aleck@yandex.ru
Artem S. Rudakov, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5478-7916>; artem.rose@yandex.ru
Olga V. Zanozina, Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>; zwx2@mail.ru

Эффективность дыхательной гимнастики и технологий виртуальной реальности и механотерапии в программах реабилитации пациентов с постковидным синдромом

М.А. Ансокова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8888-6149>, AnsokovaMA@nmicrk.ru

Л.А. Марченкова, <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>, MarchenkovaLA@nmicrk.ru

Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

Резюме

В статье приведены результаты анализа российских и зарубежных источников о распространенности новой коронавирусной инфекции COVID-19, описана частота и клиническое течение синдрома постковидных нарушений (СПКН), проявления которого могут сохраняться месяцами. Важную роль в восстановлении пациентов с данным синдромом играет медицинская реабилитация, требующая мультидисциплинарного подхода. Методы и технологии в реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, разнообразны и освещены в работах многих исследователей по всему миру, а также включены в ряд клинических рекомендаций. В данной статье описаны общие принципы реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, в т. ч. применение комплекса дыхательной гимнастики: реабилитационные упражнения, разработанные для заболеваний дыхательной системы, тренировки и упражнения на укрепление дыхательных мышц, в т. ч. межреберных, и мышц брюшной стенки; использование технологий виртуальной реальности, применение которых может быть эффективным способом улучшения функциональности и качества жизни пациентов; применение аппаратной механотерапии с биологической обратной связью (физиологические или биомеханические типы), позволяющей грамотно дозировать нагрузку и точность выполнения упражнений, активной вовлечать пациентов в процесс и минимизировать необходимость постоянного контроля. Комбинация традиционных подходов с технологиями VR и механотерапией с биологической обратной связью может дополнительно усилить эффекты реабилитации данной категории пациентов. Приведены данные о разработанном в ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России комплексном методе реабилитации пациентов с постковидным синдромом, который обладает наибольшей эффективностью и перспективой использования, который способствует уменьшению выраженности проявлений постковидного синдрома, позволяет снизить риски нежелательных исходов, улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, восстановительное лечение, физическая терапия, лечебная физкультура, телереабилитация, биологическая обратная связь, мышечная сила

Для цитирования: Ансокова М.А., Марченкова Л.А. Эффективность дыхательной гимнастики и технологий виртуальной реальности и механотерапии в программах реабилитации пациентов с постковидным синдромом. *Медицинский совет*. 2023;17(9):144–151. <https://doi.org/10.21518/ms2023-164>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of respiratory gymnastics and technologies of virtual reality and mechanotherapy in rehabilitation programs for patients with post-COVID syndrome

Maryana A. Ansokova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8888-6149>, AnsokovaMA@nmicrk.ru

Larisa A. Marchenkova, <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>, MarchenkovaLA@nmicrk.ru

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology; 32, Novyi Arbat St., Moscow, 121099, Russia

Abstract

The article presents the results of an analysis of Russian and foreign sources on the prevalence of a new coronavirus infection COVID-19, describes the frequency and clinical course of post-covid disorders syndrome, the manifestations of which can persist for months. An important role in the recovery of patients with this syndrome is played by medical rehabilitation, which requires a multidisciplinary approach. Methods and technologies in the rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 are diverse and covered in the works of many researchers around the world, and are also included in a number of clinical recommendations. This article describes the general principles for the rehabilitation of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19, incl. the use of a complex of respiratory gymnastics – rehabilitation exercises designed for diseases of the

respiratory system, training and exercises to strengthen the respiratory muscles, including the intercostal and abdominal wall muscles; the use of virtual reality technologies, the use of which can be an effective way to improve the functionality and quality of life of patients; the use of hardware mechanotherapy with biofeedback (physiological or biomechanical types), which allows you to correctly dose the load and the accuracy of the exercises, more actively involve patients in the process and minimize the need for constant monitoring. The combination of traditional approaches with VR technologies and mechanotherapy with biofeedback can further enhance the effects of rehabilitation in this category of patients. Data are presented on the complex method for the rehabilitation of patients with post-COVID syndrome developed at the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, which has the highest efficiency and prospects for use, which helps to reduce the severity of manifestations of the post-COVID syndrome, reduces the risks of undesirable outcomes, and improves the quality of life of patients.

Keywords: COVID-19, rehabilitation treatment, physical therapy, exercise therapy, telerehabilitation, biofeedback, muscle strength

For citation: Ansokova M.A., Marchenkova L.A. The effectiveness of respiratory gymnastics and technologies of virtual reality and mechanotherapy in rehabilitation programs for patients with post-COVID syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(9):144–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-164>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция (COVID-19) является острой респираторной инфекцией, которая вызывается новым штаммом коронавируса SARS-CoV2. Этот вирус был впервые выявлен в г. Ухань, провинция Хубэй, Китай, в декабре 2019 г. и быстро распространился по всему миру [1, 2]. Последние несколько лет COVID-19 продолжает быть одной из глобальных проблем для здравоохранения, являясь как социальным, так и экономическим бременем¹ [2, 3].

Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на март 2023 г. общее число зарегистрированных случаев COVID-19 составляет более 755 млн, а число смертей, связанных с этим заболеванием, составляет более 6,8 млн человек².

Однако последствия COVID-19 для здоровья не ограничиваются только острыми осложнениями. Серьезной проблемой могут стать также и последствия инфекции – т. н. синдром постковидных нарушений (СПКН). Большинство пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, сообщают о длительных последствиях, которые могут продолжаться месяцами и даже годами. Такие последствия могут включать усталость, кашель, потерю обоняния или вкуса, бессонницу, депрессию, тревожность и другие психологические проблемы.

Описательные исследования во время первой волны пандемии в 2020 г. показали, что не менее 10–20% субъектов не полностью выздоровели через три недели [4, 5]. Согласно опросу, проведенному Управлением национальной статистики Великобритании (ONS) в 2021 г., у 65% лиц, перенесших COVID-19, симптомы длились более 12 нед. и ограничивали повседневную активность у 20% пациентов³.

Доступные данные о частоте и клиническом течении СПКН ограничены и разнообразны. Некоторые исследования: D. Halpin et al., M. Tenforde et al., C. Carvalho-Schneider et al. – использовали метод структурированного телефонного интервью. В работе D. Halpin были опрошены 100 пациентов в среднем через 48 дней после выписки из больницы, из которых 32 проходили лечение в отделении интенсивной терапии. Общая слабость, одышка, психологический стресс и снижение КЖ были самыми распространенными симптомами.

По данным Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE), у 20–30% людей, не госпитализированных в острой фазе, через месяц появился хотя бы один симптом, а через три месяца – у 10% из них. Кроме того, 12% детей в возрасте 2–11 лет и 14,5% детей в возрасте 12–16 лет сообщили о симптомах усталости, кашля, головной боли, мышечных болей, или потери вкуса, или обоняния через пять недель после развития COVID-19⁴.

M. Tenforde et al. проанализировали данные 292 пациентов с коронавирусной инфекцией, которые не были госпитализированы в стационар и имели легкое течение болезни [6]. Из них 94% испытывали один или несколько симптомов, включая кашель (43%), усталость (35%) или одышку (29%). В работе C. Carvalho-Schneider было показано, что у $\frac{2}{3}$ из 150 взрослых пациентов с легким или среднетяжелым течением COVID-19 сохранялись жалобы в течение 2 мес. после выздоровления, преимущественно на потерю обоняния, вкуса, одышку или общую слабость [7].

A. Carfi et al. провели исследование на группе из 143 пациентов, выписанных из больницы, из которых 5% проходили лечение на искусственной вентиляции легких [8]. Через 60 дней после начала заболевания 12,6% не имели симптомов, связанных с COVID-19,

¹ WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. World Health Organization. Geneva. May 2, 2021. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

² Situation update worldwide, as of 10 April 2023. European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates>.

³ Office for National Statistics (ONS). The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. Available at: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications>.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.

32% имели 1–2 симптома, а у 55% было ≥ 3 симптомов, включая усталость (53,1%), одышку (43,4%), боль в суставах (27,3%) или боль в грудной клетке (21,7%) [9].

Данные X. Wang показывают, что при выписке из больницы 40,4% пациентов имеют остаточные симптомы, главным образом кашель (29,0%), утомляемость (7,6%) и отделение мокроты (6,1%). У 9,1% обследованных эти клинические проявления исчезли только через 4 нед. Остаточные проявления COVID-19 через 4 нед. после выписки из больницы были связаны со значительным снижением КЖ у 44,1% реконвалесцентов [10]. Группа авторов сообщила также, что у 52,3% пациентов сохранялась усталость через 10 нед. после заболевания COVID-19, независимо от тяжести инфекции [10].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Реабилитация является процессом восстановления здоровья и функциональности человека после травмы, болезни или хирургического вмешательства, а также улучшения соматического и психического состояния [11]. Цели реабилитации различаются в зависимости от конкретной ситуации и нужд пациента [12]. Реабилитация может включать в себя восстановление способности ходить, говорить, пользоваться руками и другими частями тела, для чего используются различные методы и техники, включая физическую терапию, эрготерапию и бальнеологические и физиотерапевтические процедуры [13, 14].

Учитывая, что пациенты, перенесшие инфекцию COVID-19, имеют крайне высокую распространенность полиморфных симптомов, ограничивающих их физическую и социальную активность, назначение реабилитационных мероприятий в данной группе лиц может существенно улучшить их состояние, вернуть трудоспособность и функциональность во всех аспектах жизни [15–18].

Методы и технологии в реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, довольно разнообразны и освещены в работах многих исследователей по всему миру, а также включены в ряд клинических рекомендаций [19–23].

L. McNeary et al. в отношении пациентов, перенесших COVID-19, одобряют реабилитацию в безопасной среде с обеспечением защиты персонала и пациентов. В первую очередь уделяется внимание лицам с развитием ОРДС, перенесшим экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), а также длительное время пребывавшим в отделениях реанимации интенсивной терапии (ОРИТ) или на постельном режиме [24]. F. Yang излагает руководящие требования реабилитации у лиц после COVID-19, основанные на принципах 4S (simple, safe, satisfy, save): простота, безопасность, удовлетворенность, сохранность, которые определяют меры по профилактике ухудшения симптомов и включают междисциплинарное и многопрофильное вмешательство для восстановления общей выносливости, функции дыхания, глотания, мышечной силы и психологического состояния [25–27].

Реабилитацию можно проводить как в стационарных, так и в домашних условиях с обязательным контролем во время упражнений жизненно важных параметров, таких как артериальное давление (АД) и кислородное насыщение (SpO₂). Руководящие принципы также включают адекватное проветривание, вентиляцию, уборку и дезинфекцию помещения или процедурных кабинетов [27–29].

Согласно российским клиническим рекомендациям, мероприятия по реабилитации лиц, перенесших COVID-19, следует проводить в мультидисциплинарной команде, состоящей из врача по физической и реабилитационной медицине, врача по лечебной физкультуре (ЛФК), врача-физиотерапевта, инструктора ЛФК, клинического психолога, врача-диетолога, а также врачей других специальностей при необходимости [24].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ГИМНАСТИКИ И УПРАЖНЕНИЙ НА УКРЕПЛЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

При инфицировании COVID-19 легкие и дыхательные пути являются наиболее уязвимым органом [30–34]. Известно, что даже после выздоровления у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, долгое время могут сохраняться как рентгенологические остаточные явления, так и клинические симптомы: кашель, одышка и дыхательная недостаточность. Кроме того, на фоне длительной иммобилизации в процессе госпитализации у многих больных развивается астения и недостаточное отхождение мокроты [35–38].

В ситуации пандемии, потребовавшей быстрого реагирования и реорганизации системы медицинской помощи, большинство стран в лечении затяжного COVID-19 задействовали подходы, основанные на накопленной научной базе по реабилитации лиц с хронической патологией легких, т. н. респираторной реабилитации. Применение методов респираторной реабилитации у пациентов с началом коронавирусной инфекции помогает не только улучшить кардиореспираторные показатели, но и уменьшить риск развития пневмонии [39–41].

Многие исследования и метаанализы сообщают, что дыхательная гимнастика – реабилитационные упражнения, разработанные для заболеваний дыхательной системы, – играет положительную роль у пациентов с СПКН, улучшая, таким образом, их кардиореспираторную функцию и выносливость [42, 43]. Дыхательная гимнастика может включать в себя упражнения для улучшения вентиляции легких и повышения емкости легких. Согласно исследованию, проведенному в Италии, дыхательная гимнастика может помочь пациентам, перенесшим COVID-19, улучшить функциональность дыхательной системы, повысить газообмен и снизить уровень кислородной недостаточности.

Важным элементом респираторной реабилитации является тренировка и укрепление дыхательных мышц, в т. ч. межреберных, и мышц брюшной стенки, что

доказательно повышает показатели функции легких пациентов, перенесших COVID-19, по результатам спирометрии [44–46].

В дыхательной гимнастике используется диафрагмальное дыхание, которое преимущественно задействует в акте дыхания диафрагму при минимизации активности вспомогательных мышц [47]. Чтобы облегчить вовлечение диафрагмы, вдох следует делать носом [48]. При этом сокращение мышц живота должно происходить в конце выдоха, чтобы увеличить внутрибрюшное давление и вытянуть диафрагму [49]. Дыхание сжатыми губами осуществляется путем носового вдоха с последующим выдохом в сжатые губы, что уменьшает коллапс дыхательных путей и снижает частоту дыхания во время тренировки [50, 51].

Самостоятельный дренаж бронхов – распространенная техника, в которой используется комбинация приемов для стимуляции отделения содержимого дыхательных путей. Применяются короткие вдохи для воздействия на периферические сегменты, за которыми следуют обычные вдохи для продвижения выделений в бронхи среднего диаметра, а также глубокие вдохи и кашель для стимуляции отхаркивания [52]. Форсированный выдох также может быть использован для продвижения секрета [53].

Применение дренажных техник может значительно снизить потребность в поддержке кислородом и даже ИВЛ [54, 55]. Однако стоит отметить, что в острой фазе ранняя мобилизация и минимальная физическая нагрузка предпочтительнее и эффективнее, чем дренажные методики.

Трехсекундная задержка дыхания – метод вентиляции пораженных сегментов легких. Пауза в течение 3 с обеспечивает эффект Пенделлюфта, при котором воздух перемещается из свободных областей в области легких с обструкцией [56–58].

В. Михалевой и соавт. в 2022 г. была разработана и исследована многоступенчатая методика дыхательной гимнастики у пациентов, перенесших COVID-ассоциированную пневмонию. В исследовании приняли участие 30 пациентов в возрасте от 41 до 80 лет. Программа реабилитации включала в себя несколько последовательных уровней нагрузки, и переход на следующий уровень был разрешен только при стабильных показателях SpO₂, ЧСС и ЧДД, а также отсутствии жалоб, связанных с интенсивностью гимнастических упражнений. В результате прохождения курса реабилитации у пациентов было замечено улучшение работы сердечно-сосудистой системы при возрастающей физической нагрузке: существенное снижение частоты сердечных сокращений от 87,0 (75,50; 97,75) до 80,50 (70,00; 84,75) в минуту было достоверно выявлено [59].

В России наиболее широкое распространение получили устройства, которые сочетают дозированное сопротивление выдоху и вибровоздействие. Эти устройства являются прерывателями струи выдыхаемого воздуха с регулируемым сопротивлением выдоху. Наиболее известными являются Flutter, «Инга» и «Пневмовибратор».

Эти устройства создают низкоамплитудные ритмичные колебания давления синусоидальной формы в диапазоне 4–30 Гц. Использование этих устройств оказывает механическое воздействие на ткани легких, структуру мокроты и на нервно-рецепторный аппарат дыхательных путей, что способствует улучшению дренирования.

Стоит отметить, что респираторная реабилитация не рекомендуется для нестабильных критических пациентов или пациентов с прогрессирующим обострением [60].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕХНОЛОГИЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ В ПРОГРАММАХ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В последнее время технологии виртуальной реальности (VR) получили широкое применение в области физической реабилитации [61]. VR дают возможность создания симуляции окружения, в котором пациент может тренировать свои навыки и восстанавливать утраченные функции.

J. Lanier, основателя компании VRL Research Inc. (США), можно назвать создателем термина «виртуальная реальность». В своем определении он описывает VR как «иммерсивную и интерактивную имитацию реалистичных и вымышленных сред, т. е. некий иллюзорный мир, в который погружается и с которым взаимодействует человек, причем создается этот мир имитационной системой, способной формировать соответствующие стимулы в сенсорном поле человека и воспринимать его ответные реакции в моторном поле в реальном времени» [62].

Системы виртуальной реальности (VR-системы) представляют собой новый тип интерфейса, позволяющий человеку погрузиться в трехмерный мир и непосредственно взаимодействовать с ним, манипулируя объектами. В разных областях медицины применение технологий VR показало свои преимущества. Одной из причин, по которой VR оказывает положительное воздействие на организм, является использование принципа полимодального воздействия, основанного на принципах биологически обратной связи [63, 64]. N. Ahmadpour в своем аналитическом обзоре, посвященном оценке действия VR в качестве анальгезирующего средства, отмечает, что технологии VR являются эффективным дополнением или альтернативным методом терапии боли как у детей, так и у взрослых. VR-аналгезия может воздействовать на различных уровнях, чтобы просто облегчить боль или сместить фокус и отвлечь внимание от болевого агента. Однако не удалось провести четкой взаимосвязи между воздействием VR на острую и хроническую боль [65].

M. Gomes et al. отмечают положительное влияние VR в терапии фантомных болей у пациентов с ампутациями конечностей. Они предлагают новое направление – цифровую терапию боли, однако единогласно сходятся в том, что в этой области необходимо продолжать дальнейшие исследования. V. Jones и N. Moore рассматривают VR как неопиоидный метод лечения хронической боли.

В ходе их исследования 30 участникам задавали ряд вопросов: о степени погружения в виртуальную среду, о реалистичности объектов в VR-среде, а также оценивали уровень боли до и после сеанса VR. Результаты исследования показали, что большинство респондентов отметили снижение боли после короткого сеанса VR, а пациенты говорили о крайне малом количестве негативных эффектов, связанных с VR [66].

Применение технологий VR в клинической практике позволяет сократить время и стоимость реабилитации пациентов, а также способно увеличивать количество пациентов, проходящих реабилитацию одновременно [67]. Одним из положительных аспектов использования систем виртуальной реальности является непосредственное и постоянное взаимодействие пациента с лечащим врачом в удаленном формате, что повышает приверженность к лечению [68].

Исследования в данной области показали, что теле-реабилитационные технологии могут способствовать увеличению мотивации пациента к занятиям [69]. Однако необходимо отметить, что применение технологий VR в медицинской реабилитации все еще находится на стадии исследования и многие аспекты их эффективности требуют дальнейшего изучения.

МЕХАНОТЕРАПИЯ С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

В настоящее время в реабилитационных учреждениях все чаще используются методы аппаратной механотерапии с использованием биологической обратной связи (БОС). Такие методы предусматривают проведение занятий на специальных высокотехнологичных тренажерах, которые были разработаны с учетом биомеханики опорно-двигательного аппарата, а также предоставляют биологическую информацию в режиме реального времени, которая в противном случае была бы неизвестна [70].

Типы БОС, используемые в реабилитации, можно разделить на физиологические или биомеханические по характеру регистрируемых тренажером параметров. Физиологическая БОС фиксирует показатели нервно-мышечной, дыхательной и сердечно-сосудистой системы, в то время как биомеханическая БОС включает измерения движения, постурального контроля и показателей силы [71].

Использование тренажеров с БОС в реабилитации может иметь потенциальные терапевтические эффекты, поскольку позволяет получить контроль над физическими процессами [72]. БОС позволяет грамотно дозировать нагрузку, повысить точность выполнения упражнений, активней вовлечь пациентов в процесс лечения и снизить потребность в постоянном контроле и необходимости контакта с медицинскими работниками. Для пациента это позволяет персонализировать физическую терапию, делая ее более специфической [18]. Для персонала больниц – снижает нагрузку и обеспечивает безопасность во время пандемии [73].

Кроме мониторинга состояния пациента, механотерапия с БОС может помочь скорейшему восстановлению утраченных функций и навыков, т. к. основана на принципах нейропластичности – способности нервной системы изменять свою структуру и функцию под воздействием опыта и обучения [74]. В ходе реабилитации БОС позволяет мгновенно заметить ошибки в режиме реального времени и скорректировать их, таким образом, сразу формируя правильные паттерны движений. Соответственно, главным преимуществом механотерапии с БОС является ее индивидуальный подход к каждому пациенту [75].

Большинство исследований механотерапии с БОС сосредоточено на лечении двигательных нарушений верхних и нижних конечностей при неврологических расстройствах, реабилитации пациентов после травмы, инсульта или операции. К. Soon, J. Crosbie подтвердили высокую эффективность БОС для восстановления движений в руках и ногах у больных с парезами и параличами после перенесенного инсульта [73]. В исследовании М. Morris пациенты после операции на коленном суставе могут получить преимущество от БОС в процессе тренировки ходьбы [75]. Также в работе А. Mirelman было показано, что механотерапия с БОС улучшает баланс, координацию и функциональную подвижность у пациентов с болезнью Паркинсона [74].

N. Giardino et al. [76] исследовали эффективность вмешательства с БОС, фиксирующей вариабельность ритма сердца (BCP) и SpO₂, в группе пациентов с ХОБЛ в отношении их физического функционирования, походки и КЖ. Многообещающие результаты этого исследования говорят о значительном улучшении параметров походки, активности и КЖ, однако это вмешательство не сравнивали с контролем.

Перспективным методом видится дыхательная БОС, которая, считывая дыхательные движения, преобразовывает их в звуковые или визуальные сигналы, что облегчает контроль дыхания и осуществление техник респираторной реабилитации [77]. Исследования предполагают, что диафрагмальное дыхание БОС столь же эффективно, как и пропранолол, в облегчении мигренозных головных болей [78]. Е. Grossman было показано, что БОС во время дыхательных упражнений является эффективным средством лечения снижения АД и гипертонии [33]. Результаты рандомизированного исследования также показывают, что тренировки с дыхательной БОС, направленные на упорядочение паттерна дыхания, являются эффективным средством лечения панических расстройств [70].

В ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России был разработан новый метод реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, с применением технологий виртуальной реальности и механотерапии с биологической обратной связью. 14-дневная программа реабилитации включает в себя групповую лечебную гимнастику с дыхательными упражнениями, изокинетические упражнения для нижних конечностей на аппаратах с биологической обратной связью, занятия на

реабилитационной интерактивной системе с акустическим и визуальным сенсорным погружением в виртуальную реальность и занятия на велотренажере-эргометре [79].

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДАННОГО КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИИ У 15 ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Применяемые в курсе реабилитации дыхательные упражнения способствовали активизации вспомогательных инспираторных мышц, а также положительному влиянию на ритмику дыхания. Формирование правильного паттерна дыхательного акта отражалось в снижении показателя частоты дыхания, отсутствии жалоб на одышку и нарушения дыхания. Кроме того, параллельная комплексная тренировка на аппаратных системах с биологической обратной связью и технологией виртуальной реальности способствовала улучшению моторики и функций суставов нижних и верхних конечностей, когнитивной сферы и мотивации, повышению выносливости дыхательной, сердечно-сосудистой и мышечной систем, а также позволила интегрально улучшить состояние тренируемых параметров у пациентов [79]. Таким образом, разработанный комплексный метод может быть рекомендован для реабилитации пациентов после перенесенной

коронавирусной инфекции в условиях стационарного пребывания в центрах медицинской реабилитации или санаторно-курортных учреждениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день, хотя сама пандемия новой коронавирусной инфекции сходит на нет, многие люди по всему миру продолжают страдать от СПКН, который характеризуется многообразием проявлений и склонностью к длительному, изнуряющему персистированию. Это сказывается на глобальном здоровье населения, снижая его работоспособность, затрагивая как физические, так и психологические аспекты КЖ. Поэтому крайне важно разработать стратегии восстановительного лечения, которые обеспечат оптимальное выздоровление этих пациентов. Учитывая накопленный за последние 3 года научный и клинический опыт, наибольшей эффективностью и перспективами использования в программах реабилитации пациентов с COVID-19 обладают различные методики дыхательной гимнастики и технологии механотерапии и виртуальной реальности с биологической обратной связью.



Поступила / Received 18.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 04.05.2023

Принята в печать / Accepted 10.05.2023

Список литературы / References

- Khot W.Y., Nadkar M.Y. The 2019 Novel Coronavirus Outbreak – A Global Threat. *J Assoc Physicians India*. 2020;68(3):67–71. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32138488>.
- Palacios Cruz M., Santos E., Velázquez Cervantes M.A., León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp*. 2020;221(1):55–61. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.03.001>.
- Percy E., Luc J.G.Y., Vervoort D., Hirji S., Ruel M., Coutinho T. Post-Discharge Cardiac Care in the Era of Coronavirus 2019: How Should We Prepare? *Can J Cardiol*. 2020;36(6):956–960. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.006>.
- Гиният А.Г., Кулжанова Ш.А., Конкаева М.Е., Смагулова З.К., Бейсенбиева Н.Е., Утегенова А.М. и др. Клиническая эффективность противовирусного препарата ремдесивир в комплексном лечении пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Наука и здравоохранение*. 2021;23(3):6–15. <https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.3.001>.
- Giniyat A.G., Kulzhanova Sh.A., Konkaeva M.E., Smagulova Z.K., Beisenbieva N.E., Utegenova A.M. et al. Clinical efficacy of the antiviral drug remdesivir in the complex treatment of patients with COVID-19 coronavirus infection. *Nauka i Zdravooxranenie*. 2021;23(3):6–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.3.001>.
- Alhumayn A., Alsaif A., Enabi J., Bin Nafisah S. A systematic review of the systematic review of post COVID-19 syndrome. *J Med Law Public Health*. 2022;2(1):64–69. <https://doi.org/10.52609/jmlph.v2i1.33>.
- Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Rose E.B., Shapiro N.I., Files D.C. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network: United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:993–998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6903e1external icon>.
- Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaiguen A., Beaufils E., Bourbao-Tournois C., Laribi S. et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms. *Clin Microbiol Infect*. 2021;(27):258–263. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>.
- Carli A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
- Бодрова Р.А., Кирьянова В.Р., Цыкунов М.Б., Делян А.М., Садыков И.Ф., Савина А.И., Хусаинова Э.Р. Возможности физической реабилитации при пневмонии. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;97(3):31–39. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-31-39>.
- Bodrova R.A., Kiryanova V.R., Tsykunov M.B., Delyan A.M., Sadykov I.F., Savina A.I., Khusainova E.R. Possibilities of physical rehabilitation in pneumonia. *Vestnik Vostanovitel'noj Mediciny*. 2020;97(3):31–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-31-39>.
- Wang X., Xu H., Jiang H., Wang L., Lu C., Wei X. et al. Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2020;113:657–665. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa178>.
- Townsend L., Dowds J., O'Brien K., Sheill G., Dyer A.H., O'Kelly B. et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):997–1003. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC>.
- Владимирский В.Е., Владимирский Е.В., Лунина А.Н., Тубекова М.А., Яковлев М.Ю. Кардиореабилитация: доказательство эффективности. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2020;(3):89–125. Режим доступа: <https://rjrm.ru/articles>.
- Vladimirsky V.E., Vladimirsky E.V., Lunina A.N., Tubekova M.A., Yakovlev M.Yu. Cardiac rehabilitation: evidence of effectiveness. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2020;(3):89–125. (In Russ.) Available at: <https://rjrm.ru/articles>.
- Амбражук И.И., Фесюн А.Д. Основные аспекты развития медицинской реабилитации. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2018;(4):31–36. Режим доступа: <https://rjrm.ru/wp-content/uploads/2019/02/RJRM-2018-2.pdf>.
- Ambrazhuk I.I., Fesyun A.D. The main aspects of the development of medical rehabilitation. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2018;(4):31–36. (In Russ.) Available at: <https://rjrm.ru/wp-content/uploads/2019/02/RJRM-2018-2.pdf>.
- Кончурова Т.В., Орехова Э.М., Кульчицкая Д.Б. Основные достижения и направления развития аппаратной физиотерапии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2013;90(1):26–31. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoy-kultury/2013/1/030042-8787201315?ysclid=lhkm8xa5p1639013563>.
- Konchugova T.V., Orekhova E.M., Kulchitskaya D.B. The main achievements and directions of development of apparatus physiotherapy. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoy Kultury*. 2013;90(1):26–31. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoy-kultury/2013/1/030042-8787201315?ysclid=lhkm8xa5p1639013563>.
- Анварбекова Я.А., Узakov О.Ж. Эффективность реабилитации больных COVID-19 с использованием методов традиционной китайской медицины. *Медицина Кыргызстана*. 2020;(4):25–28.
- Anvarbekova Y.A., Uzakov O.Zh. The effectiveness of the rehabilitation of patients with COVID-19 using the methods of traditional Chinese medicine. *Meditsina Kyrgyzstana*. 2020;(4):25–28. (In Russ.)
- Куликова Н.Г., Кончурова Т.В., Ткаченко А.С., Гильмутдинова И.Р., Нестерова Е.В. Пути совершенствования реабилитации постковидных кардиососудистых осложнений. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2022;99(3–2):115–116. Режим доступа: <https://repository.rudn.ru/records/article/record/86462>.

- Kulikova N.G., Konchugova T.V., Tkachenko A.S., Gilmudtinova I.R., Nesterova E.V. Ways to improve the rehabilitation of post-COVID cardiovascular complications. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoy Fizicheskoy Kultury*. 2022;99(3–2):115–116. (In Russ.) Available at: <https://repository.rudn.ru/records/article/record/86462>.
17. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
18. Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y., Hifumi T., Sakuramoto H., Kawasaki T. et al. Post-intensive care syndrome: Its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg*. 2019;6:233–246. <https://doi.org/10.1002/ams.2415>.
19. Иванова Г.Е., Адашева Т.В., Арутюнов Г.П., Аушева А.К., Бабак С.Л., Баландина И.Н. и др. *Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные клинические рекомендации. Версия 3*. 2022. 264 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/061/202/original/BKP_MP_COVID_19_версия_07112022_без_правок.pdf?1669800267.
20. Светлана О.И., Юдина О.А., Кашанский Р.В., Канус И.И. Морфологическая характеристика поражения внутренних органов при остром респираторном дистресс-синдроме вирусно-бактериальной этиологии. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2018;17(2):55–62. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.2.55>.
21. Svetitskaya O.I., Yudin O.A., Kashansky R.V., Kanus I.I. Morphological characteristics of damage to internal organs in acute respiratory distress syndrome of viral and bacterial etiology. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2018;17(2):55–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.2.55>.
22. Kurtaiş Aytür Y., Köseoğlu B.F., Özemişçi Taşkın Ö., Ordu-Gökçaya N.K., Ünsal Delialioğlu S., Sonel Tur B. et al. Pulmonary rehabilitation principles in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): A guideline for the acute and sub-acute rehabilitation. *Türk J Phys Med Rehabil*. 2020;66(2):104–120. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2020.6444>.
23. Jimeno-Almazán A., Franco-López F., Buendía-Romero Á., Martínez-Cava A., Sánchez-Agüer J.A., Sánchez-Alcaraz Martínez B.J. et al. Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports*. 2022;32(12):1791–1801. <https://doi.org/10.1111/sms.14240>.
24. Yan M.Z., Yang M., Lai C.L. Post-COVID-19 Syndrome Comprehensive Assessment: From Clinical Diagnosis to Imaging and Biochemical-Guided Diagnosis and Management. *Viruses*. 2023;15(2):533. <https://doi.org/10.3390/v15020533>.
25. Zhao H.M., Xie Y.X., Wang C. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with COVID-19. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(13):1595–1602. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000848>.
26. McNeary L., Maltzer S., Verdusco-Gutierrez M. Navigating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Psychiatry: A CAN Report for Inpatient Rehabilitation Facilities. *PM R*. <https://doi.org/10.1002/pmrj.12369>.
27. Grigoletto I., Cavalheri V., Lima F.F., Ramos E.M.C. Recovery after COVID-19: The potential role of pulmonary rehabilitation. *Braz J Phys Ther*. 2020;24(6):463–464. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.07.002>.
28. Yang F., Liu N., Hu J.Y., Wu L.L., Su G.S., Zhong N.S., Zheng Z.G. Pulmonary rehabilitation guidelines in the principle of 4S for patients infected with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):180–182. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164083>.
29. Grossman E., Grossman A., Schein M.H., Zimlichman R., Gavish B. Breathing-control lowers blood pressure. *J Hum Hypertens*. 2001;15(4):263–269. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001147>.
30. Kaushik R., Kaushik R.M., Mahajan S.K., Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. *Complement Ther Med*. 2005;13(3):165–174. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2005.04.004>.
31. Kiekens C., Boldrini P., Andreoli A., Avesani R., Gamna F., Grandi M. et al. Rehabilitation and respiratory management in the acute and early post-acute phase. 'Instant paper from the field' on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56:323–326. <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.20.06305-4>.
32. Дедов Д.В. Новая коронавирусная инфекция: клинико-патогенетические аспекты, профилактика, значение витаминов и микроэлементов. *Врач*. 2022;33(2):47–49. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-02-07>.
33. Dedov D.V. New coronavirus infection: clinical and pathogenetic aspects, prevention, importance of vitamins and microelements. *Vrach*. 2022;33(2):47–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-02-07>.
34. Ng C.K., Chan J.W., Kwan T.L., To S., Chan Y.H., Ng F.Y., Mok T.Y. Six month radiological and physiological outcomes in severe acute respiratory syndrome (SARS) survivors. *Thorax*. 2004;59(10):889–891. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.023762>.
35. Salmon-Ceron D., Slama D., De Broucker T., Karmochkine M., Pavie J., Sorbets E. et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: a cross-sectional study. *J Infect*. 2021;82(2):e1–e4. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.002>.
36. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425–434. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30086-4).
37. Vardavas C.I., Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020;18:20. <https://doi.org/10.18332/tid20119324>.
38. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., Morley A.J., Viner J., Attwood M. et al. Patient outcomes after hospitalization with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76:399–401. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>.
39. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>.
40. Carott M., Salaffi F., Sarzi-Puttini P., Agostini A., Borgheresi A., Mnorati D. et al. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: Key points for radiologists. *Radiol Med*. 2020;125:636–646. <https://doi.org/10.1007/s21547-020-01237-4>.
41. Richards J.B. Calculated decisions: mMRC (Modified Medical Research Council) Dyspnea Scale. *Emerg Med Pract*. 2017;19(Suppl. 10):1–2. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29068638>.
42. Авдеев С.Н. Патология обострений хронической обструктивной болезни легких. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(2):75–82. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82>.
43. Avdeev S.N. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(2):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82>.
44. Лядов К.В., Конева Е.С., Полушкин В.Г., Султанов Э.Ю., Лукашин М.А. Дыхательная реабилитация у больных вирусной пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции. *Пульмонология*. 2020;30(5):569–576. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-569-576>.
45. Lyadov K.V., Koneva E.S., Polushkin V.G., Sultanov E.Yu., Lukashin M.A. Respiratory rehabilitation in patients with viral pneumonia against the background of a new coronavirus infection. *Pulmonologiya*. 2020;30(5):569–576. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-569-576>.
46. Amsalem D., Dixon L.B., Neria Y. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak and mental health: current risks and recommended actions. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(1):9–10. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1730>.
47. Aromataris E., Fernandez R., Godfrey C.M., Holly C., Khalil H., Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: Methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid-Based Health*. 2015;13:132–140. <https://doi.org/10.1097/xeb.0000000000000055>.
48. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.
49. Кирилук Е.В., Неструев М.М., Кабаева Е.Н. Лечебная физкультура в лечении и реабилитации больных вирусной пневмонией, вызванной COVID-19. В: Вечорко В.И. (ред.) *Диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Организация работы в условиях многопрофильного стационара*. М.: Практика; 2020. С. 157–166. https://doi.org/10.51833/9785898161804_157.
50. Kirilyuk E.V., Nestruev M.M., Kabaeva E.N. Therapeutic exercise in the treatment and rehabilitation of patients with viral pneumonia caused by COVID-19. In: Vechorko V.I. (ed.) *Diagnosis and treatment of a new coronavirus infection. Organization of work in a multidisciplinary hospital: A guide for physicians*. Moscow: Praktika; 2020. pp. 157–166. (In Russ.) https://doi.org/10.51833/9785898161804_157.
51. Saadi M.P., Silveira A.D. Cardiopulmonary Exercise Testing in Post-COVID-19 Patients: New Insights Into the Exercise Intolerance. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Arq Bras Cardiol*. 2023;120:e20230058. <https://doi.org/10.36660/abc.20230058>.
52. Sanli D.E.T., Altundag A., Kandemirli S.G., Yildirim D., Sanli A.N., Saatci O. et al. Relationship between disease severity and serum IL-6 levels in COVID-19 anosmia. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(1):102796. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102796>.
53. Васильева В.А., Марченкова Л.А. Эффективность комплексной программы реабилитации с включением интерактивной балансотерапии с биологической обратной связью и кинезиотерапией в снижении массы тела и изменении композитного состава тела у пациентов с ожирением. *Вестник восстановительной медицины*. 2022;21(3):189–201. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-3-189-201>.
54. Vasilyeva V.A., Marchenkova L.A. Efficiency of a comprehensive rehabilitation program with the inclusion of interactive balance therapy with biofeedback and kinesiotherapy in reducing body weight and changing the composite body composition in patients with obesity. *Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny*. 2022;21(3):189–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-3-189-201>.
55. Ahmed I., Mustafaoglu R., Yeldan I., Yasaci Z., Erhan B. Effect of Pulmonary Rehabilitation Approaches on Dyspnea, Exercise Capacity, Fatigue, Lung Functions, and Quality of Life in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022;103(10):2051–2062. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.06.007>.
56. Bajwah S., Wilcock A., Towers R., Costantini M., Bausewein C., Simon S.T. et al. Managing the supportive care needs of those affected by COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000815. <https://doi.org/10.1183/13993003.00815-2020>.

51. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21:e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
52. Grant C.J., Doig L.F., Everson J., Foster N., Doig C.J. Impact of Patient and Family Involvement in Long-Term Outcomes. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2020;32(2):227–242. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2020.02.005>.
53. Dixit S., Borghi-Silva A., Bairaparedy K.C. Revisiting pulmonary rehabilitation during COVID-19 pandemic: a narrative review. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(2):315–327. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2202039>.
54. Gautam A.P., Arena R., Dixit S., Borghi-Silva A. Pulmonary rehabilitation in COVID-19 pandemic era: The need for a revised approach. *Respirology*. 2020;25(12):1320–1322. <https://doi.org/10.1111/resp.13946>.
55. Goodwin V.A., Allan L., Bethel A., Cowley A., Cross J.L., Day J. et al. Rehabilitation to enable recovery from COVID-19: a rapid systematic review. *Physiotherapy*. 2021;111:4–22. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2021.01.007>.
56. Ream E., Richardson A. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: A phenomenological enquiry. *Int J Nurs Stud*. 1997;34:44–53. [https://doi.org/10.1016/s0020-7489\(96\)00032-6](https://doi.org/10.1016/s0020-7489(96)00032-6).
57. Vitacca M., Ceriana P., Balbi B., Bruschi C., Aliani M., Maniscalco M. et al. The respiratory rehabilitation Maugeri network service reconfiguration after 1 year of COVID-19. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2021;91(4). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1843>.
58. Vitacca M., Salvi B., Lazzari M., Zampogna E., Piaggi G., Ceriana P. et al. Respiratory rehabilitation for patients with COVID-19 infection and chronic respiratory failure: a real-life retrospective study by a Lombard network. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2021;92(3). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1975>.
59. Михалева К.А., Михалев В.С., Еремускин М.А., Гильмутдинова И.Р., Чесникова Е.И. Дыхательная гимнастика для пациентов, перенесших COVID-ассоциированную пневмонию. В: Быкова Е.В., Федорова А.А. (ред.). *Современные технологии и оборудование для медицинской реабилитации, санаторно-курортного лечения и спортивной медицины: Материалы V Международного конгресса VITA REHAB WEEK, Екатеринбург, 12–13 октября 2021 г.* Челябинск: УралГУФК; 2021. 208 с. Режим доступа: http://dvm-reab.ru/zhizn%20s%20dcp/karpova_Tren.pdf. Mikhaleva K.A., Mikhalev V.S., Eremushkin M.A., Gilmudinova I.R., Chesnikova E.I. Breathing exercises for patients with COVID-associated pneumonia. In: Bykova E.V., Fedorova A.A. (eds.). *Modern technologies and equipment for medical rehabilitation, spa treatment and sports medicine: collection of proceedings of the V International Scientific and Practical Congress VITA REHAB WEEK, Yekaterinburg, October 12–13, 2021*. Ekaterinburg: Ural State University of Physical Culture; 2021. 208 p. (In Russ.) Available at: http://dvm-reab.ru/zhizn%20s%20dcp/karpova_Tren.pdf.
60. Труль А.Р. Дыхательная гимнастика, дыхательная практика, дыхательные тренажеры. *Аллея науки*. 2018;(6):932–935. Режим доступа: https://alley-science.ru/domains_data/files/77June2018/DYHATELNAYa%20GIMNASTIKA,%20DYHATELNAYa%20PRAKTIKA,%20DYHATELNYE%20TRENZhyoRY.pdf. Trul A.R. Respiratory gymnastics, respiratory practice, respiratory simulators. *Alleya Nauki*. 2018;(6):932–935. (In Russ.) Available at: https://alley-science.ru/domains_data/files/77June2018/DYHATELNAYa%20GIMNASTIKA,%20DYHATELNAYa%20PRAKTIKA,%20DYHATELNYE%20TRENZhyoRY.pdf.
61. Goodwin V.A., Allan L., Bethel A., Cowley A., Cross J.L., Day J. et al. Rehabilitation to enable recovery from COVID-19: a rapid systematic review. *Physiotherapy*. 2021;111:4–22. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2021.01.007>.
62. Ahmadpour N., Weatherall A.D., Menezes M., Yoo S., Hong H., Wong G. Synthesizing Multiple Stakeholder Perspectives on Using Virtual Reality to Improve the Perioperative Experience in Children and Adolescents: Survey Study. *J Med Internet Res*. 2020;22(7):e19752. <https://doi.org/10.2196/19752>.
63. Колышенков В.А., Еремускин М.А., Стяжкина Е.М. Перспективы развития систем виртуальной реальности в программах нейрореабилитации. *Вестник восстановительной медицины*. 2019;(1):52–56. Режим доступа: <https://vvmr.ru/upload/iblock/029/0291ead76783457c741ba00cde73f2c2.pdf?ysclid=lhne6tuk2d758654903>. Kolyshenkov V.A., Eremushkin M.A., Styazhkina E.M. Prospects for the development of virtual reality systems in neurorehabilitation programs. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2019;(1):52–56. (In Russ.) Available at: <https://vvmr.ru/upload/iblock/029/0291ead76783457c741ba00cde73f2c2.pdf?ysclid=lhne6tuk2d758654903>.
64. Moore N., Ahmadpour N., Brown M., Poronnik P., Davids J. Designing Virtual Reality-Based Conversational Agents to Train Clinicians in Verbal De-escalation Skills: Exploratory Usability Study. *JMIR Serious Games*. 2022;10(3):e38669. <https://doi.org/10.2196/38669>.
65. Ahmadpour N., Randall H., Choksi H., Gao A., Vaughan C., Poronnik P. Virtual Reality interventions for acute and chronic pain management. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;114:105568. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105568>.
66. Matamala-Gomez M., Slater M., Sanchez-Vives M.V. Impact of virtual embodiment and exercises on functional ability and range of motion in orthopedic rehabilitation. *Sci Rep*. 2022;12(1):5046. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08917-3>.
67. Moore N., Ahmadpour N., Brown M., Poronnik P., Davids J. Designing Virtual Reality-Based Conversational Agents to Train Clinicians in Verbal De-escalation Skills: Exploratory Usability Study. *JMIR Serious Games*. 2022;10(3):e38669. <https://doi.org/10.2196/38669>.
68. Yu T., Xu H., Sui X., Zhang X., Pang Y., Yu T. et al. Effectiveness of eHealth Interventions on Moderate-to-Vigorous Intensity Physical Activity Among Patients in Cardiac Rehabilitation: Systematic Review and Meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2023;25:e42845. <https://doi.org/10.2196/42845>.
69. Latreche A., Kelaiaia R., Chemori A., Kerboua A. A New Home-Based Upper- and Lower-Limb Telerehabilitation Platform with Experimental Validation. *Arab J Sci Eng*. 2023;25:1–16. <https://doi.org/10.1007/s13369-023-07720-0>.
70. Giggins O.M., Persson U.M., Caulfield B. Biofeedback in rehabilitation. *J Neuro Engineering Rehabil*. 2013;10:60. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-10-60>.
71. Kaushik R., Kaushik R.M., Mahajan S.K., Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. *Complement Ther Med*. 2005;13(3):165–174. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2005.04.004>.
72. Meuret A.E., Wilhelm F.H., Ritz T., Roth W.T. Feedback of end-tidal pCO₂ as a therapeutic approach for panic disorder. *J Psychiatr Res*. 2008;42(7):560–568. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.06.005>.
73. Soon K.S., Lee M.Y., Tsai W.W., Lin C.F. A new trunk sway assessment protocol using biofeedback inertial-based sensing modality for stroke patients. In: *Proceedings of the 2011 International Conference on System Science and Engineering*. Macao, China: IEEE. 2011, pp. 675–678. <https://doi.org/10.1109/CSSE.2011.5961988>.
74. Mirelman A., Herman T., Nicolai S., Zijlstra A., Zijlstra W., Becker C. et al. Audio-biofeedback training for posture and balance in patients with Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil*. 2011;8:35. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-8-35>.
75. Morris M.E., Matyas T.A., Bach T.M., Goldie P.A. Electrogoniometric feedback: its effect on genu recurvatum in stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1992;73(12):1147. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1463378>.
76. Giardino N.D., Chan L., Borson S. Combined heart rate variability and pulse oximetry biofeedback for chronic obstructive pulmonary disease: preliminary findings. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2004;29(2):121–133. <https://doi.org/10.1023/b:apbi.0000026638.64386.89>.
77. Öner Cengiz H., Ayhan M., Güner R. Effect of deep breathing exercise with Triflo on dyspnoea, anxiety and quality of life in patients receiving COVID-19 treatment: A randomized controlled trial. *J Clin Nurs*. 2021;31(23–24):3439–3453. <https://doi.org/10.1111/jocn.16171>.
78. Sampaio Rocha-Filho P.A., Voss L. Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19. *Headache*. 2020;60:1797–1799. <https://doi.org/10.1111/head.13941>.
79. Марченкова Л.А., Чесникова Е.И., Ансокова М.А., Кондратьева М.В., Барышева С.А., Стяжкина Е.М. и др. *Способ реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19*. Патент RU 2782499 C1, 28.10.2022. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49785015>. Marchenkova L.A., Chesnikova E.I., Ansokova M.A., Kondratieva M.V., Barysheva S.A., Styazhkina E.M. et al. *A method for the rehabilitation of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19*. Patent RU 2782499 C1, 28/10/2022. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49785015>.

Информация об авторах:

Ансокова Марьяна Аркадьевна, младший научный сотрудник отдела соматической реабилитации репродуктивного здоровья и активного долголетия, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; AnsokovaMA@nmicr.ru

Марченкова Лариса Александровна, д.м.н., главный научный сотрудник, заведующая отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; MarchenkovaLA@nmicr.ru

Information about the authors:

Maryana A. Ansokova, Junior Researcher of the Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology; 32, Novyi Arbat St., Moscow, 121099, Russia; AnsokovaMA@nmicr.ru

Larisa A. Marchenkova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology; 32, Novyi Arbat St., Moscow, 121099, Russia; MarchenkovaLA@nmicr.ru