

CONSILIUM MEDICUM

Том 22, №4, 2020

VOL. 22, No. 4, 2020

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGY

■ Чем опасна эпидемия COVID-19 для больных сахарным диабетом?

■ Инновационные антидиабетические препараты как настоящее и будущее диабетологии

■ Некоммерческие системы введения инсулина в замкнутом контуре

■ Функциональный статус пожилого пациента с сахарным диабетом

■ Особенности ведения больных ожирением после бариатрических операций

■ Палеодиета: мифы и правда

■ Эффекты терапии витамином D на показатели метаболизма глюкозы у больных предиабетом

■ Диабетическая нейроостеоартропатия Шарко

■ Остеомиелит диабетической стопы

■ Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике

■ Наследственный медуллярный рак щитовидной железы

CONSILIUM
MEDICUM



Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Шестакова Марина Владимировна,

академик РАН, д.м.н., профессор,

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ, CONSILIUM MEDICUM 2020, ТОМ 22, №4

Белая Жанна Евгеньевна,

д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Бирюкова Елена Валерьевна,

д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва, Россия

Мельниченко Галина Афанасьевна,

академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Пигарова Екатерина Александровна,

к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Трошина Екатерина Анатольевна,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Фадеев Валентин Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

OmniDoctor.ru



CONSILIUM
MEDICUM



объединённая
редакция

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева

u.zholudeva@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

n.timakova@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

s.ogneva@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Работа с подписчиками:

podpiska@conmed.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmp.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Эвелина Батова

Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Ирина Телегина

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Тверской Печатный Двор»

170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)
ISSN 2542-2170 (Online)

Vol. 22, No. 4, 2020

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library, and Directory of Open Access Journals (DOAJ). The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Marina V. Shestakova,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD, CONSILIUM MEDICUM 2020, VOLUME 22, No. 4

Zhanna E. Belaia,

M.D., Ph.D., Professor, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Elena V. Biryukova,

M.D., Ph.D., Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Centre, Moscow, Russia

Galina A. Melnichenko,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Ekaterina A. Pigarova,

M.D., Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Ekaterina A. Troshina,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Valentin V. Fadeyev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 55 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2020.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Zholudeva
u.zholudeva@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
n.timakova@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva
s.ogneva@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Subscription:

podpiska@conmed.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address:
31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia
Phone: +7 (495) 098-03-59
Website: orscience.ru
E-mail: or@hpmr.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary editor-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Irina Telegina

Design and layout:

Sergey Sirotnin

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia

OmniDoctor.ru



**CONSILIUM
MEDICUM**

 объединённая
редакция

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хаитов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigiroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khalidin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsylin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirow, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ИНТЕРВЬЮ

Чем опасна эпидемия COVID-19 для больных сахарным диабетом?

Интервью с М.В. Шестаковой

9

ИНТЕРВЬЮ

Инновационные антидиабетические препараты как настоящее и будущее диабетологии

Интервью с А.М. Мкртумяном

11

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Фармакоэкономические аспекты терапии фиксированными комбинациями ингибиторов дипептидилпептидазы-4 с метформином по сравнению с производными сульфонилмочевины с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: ретроспективный анализ данных Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2017 гг.

К.Г. Бухаров, О.К. Викулова, Г.Р. Галстян, М.С. Масиенко, С.А. Демура, Ю.Ю. Стройлова, М.В. Шестакова

18

ОБЗОР

Некоммерческие системы введения инсулина в замкнутом контуре

Д.Ю. Сорокин, Д.Н. Лаптев

27

ОБЗОР

Функциональный статус пожилого пациента с сахарным диабетом

Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева

31

ОБЗОР

Особенности ведения больных ожирением после бариатрических операций: по материалам практических рекомендаций Европейской ассоциации по изучению ожирения (2017 г.)

А.Р. Волкова, Г.В. Семикова, О.Д. Дыгун, М.Б. Фишман, В.С. Мозгунова

36

ОБЗОР

Палеодиета: мифы и правда

М.В. Алташина, Е.В. Иванникова, Е.А. Трошина

43

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффекты терапии витамином D на показатели метаболизма глюкозы у больных предиабетом

А.Т. Андреева, В.И. Гаврилова, А.О. Устюжанина, А.А. Быстрова, М.А. Кокина, Т.Л. Каронова

47

ОБЗОР

Диабетическая нейроостеоартропатия Шарко: обзор патологии и опыт амбулаторного лечения

А.Г. Демина, В.Б. Бреговский, И.А. Карпова

55

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Остеомиелит диабетической стопы: баланс между радикальным хирургическим лечением и пролонгированной антибиотикотерапией с позиции хирурга

В.О. Цветков, О.В. Колованова, Л.С. Микаелян, К.У. Гамбарян, А.М. Соловьева

61

ОБЗОР

Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике

О.О. Голоунина, Ж.Е. Белая

66

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Наследственный медуллярный рак щитовидной железы

Н.Ф. Нуралиева, М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, А.В. Данилова

74

Contents

INTERVIEW

What is the danger of the COVID-19 epidemic for patients with diabetes?

Interview with Prof. Marina V. Shestakova

9

INTERVIEW

Innovative antidiabetic drugs as the present and future of diabetes

Interview with Prof. Ashot M. Mkrtumyan

11

ORIGINAL ARTICLE

Pharmacoeconomic aspects of treatment with fixed combinations: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors + metformin vs sulfonylurea + metformin in patients with type 2 diabetes: retrospective analysis of Russian national registry of diabetes registry data for 2010–2017

Kirill G. Bukharov, Olga K. Vikulova, Gagik R. Galstyan, Marina S. Masienko, Sofia A. Demura, Yulia Yu. Stroylova, Marina V. Shestakova

18

REVIEW

Non-commercial insulin delivery closed-loop systems

Daniil Iu. Sorokin, Dmitry N. Laptev

27

REVIEW

Functional status of an elderly patient with diabetes

Ekaterina N. Dudinskaya, Olga N. Tkacheva

31

REVIEW

Practical recommendations of the obesity management task force of the European Association for the Study of Obesity for the post-bariatric surgery medical management (2017) in clinical use

Anna R. Volkova, Galina V. Semikova, Olga D. Dygun, Mikhail B. Fishman, Valentina S. Mozgunova

36

REVIEW

Paleo diet: myths and facts

Marina V. Altashina, Ekaterina V. Ivannikova, Ekaterina A. Troshina

43

ORIGINAL ARTICLE

Effects of vitamin D therapy on glucose metabolism in patients with prediabetes

Alena T. Andreeva, Valeriya I. Gavrilova, Anna O. Ustyuzhanina, Anna A. Bystrova, Maria A. Kokina, Tatiana L. Karonova

47

REVIEW

Charcot diabetic neuroosteoarthropathy: review of pathology and outpatient care experience

Anastasiia G. Demina, Vadim B. Bregovskii, Irina A. Karpova

55

ORIGINAL ARTICLE

Diabetic foot osteomyelitis: surgical treatment versus prolonged antibacterials – point of view

Vitaly O. Tsvetkov, Olga V. Kolovanova, Liana S. Mikayelyan, Karine U. Gambaryan, Arina M. Soloveva

61

REVIEW

Bisphosphonates: 50 years in clinical practice

Olga O. Golounina, Zhanna E. Belaia

66

CLINICAL CASE

Hereditary medullary thyroid cancer

Nurana F. Nuralieva, Marina Yu. Yukina, Ekaterina A. Troshina, Anastasiia V. Danilova

74

Чем опасна эпидемия COVID-19 для больных сахарным диабетом?

Интервью с академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, директором Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России Мариной Владимировной Шестаковой.

Ключевые слова: COVID-19, сахарный диабет.

Для цитирования: Чем опасна эпидемия COVID-19 для больных сахарным диабетом? Интервью с М.В. Шестаковой. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 9–10. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200201

Interview

What is the danger of the COVID-19 epidemic for patients with diabetes?

Interview with Prof. Marina V. Shestakova.

Key words: COVID-19, diabetes.

For citation: What is the danger of the COVID-19 epidemic for patients with diabetes? Interview with Prof. Marina V. Shestakova. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 9–10. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200201

– Марина Владимировна, действительно ли больные сахарным диабетом (СД) чаще и тяжелее заболевают новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2?

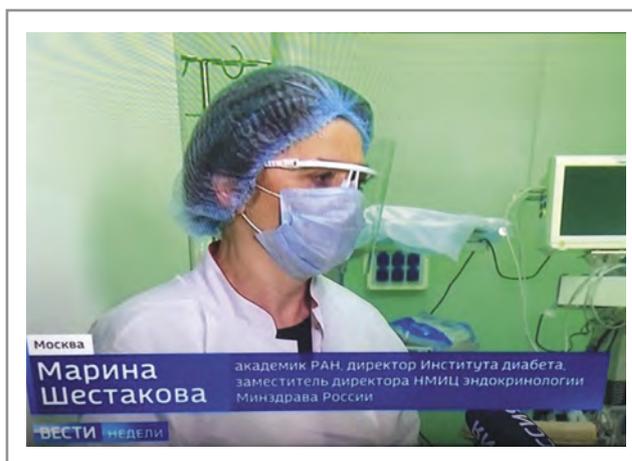
– Ответ на этот вопрос нужно разделить на две части. Первый – чаще ли, чем другие, пациенты с СД подвержены инфицированию новым коронавирусом? Опубликованные данные наиболее пострадавших от вируса стран – Китая, США, Италии – показывают, что риски заболеть этой инфекцией у больных СД в целом очень схожи с таковыми в общей популяции, где число заболевших COVID-19 среди больных СД составило 5–10%. Второй – тяжелее ли протекает эта болезнь у людей с СД? Однозначно да. При СД болезнь часто сопровождается тяжелыми осложнениями: развиваются критическое кислородное голодание, острый респираторный дистресс-синдром и высоки риски смертельного исхода. Летальность больных СД 2-го типа по данным разных стран мира в 2,5–4,5 раза выше, чем в общей популяции.

– Поясните, пожалуйста, почему же больные СД так тяжело переносят эту инфекцию?

– Нужно отметить, что само по себе наличие хронического заболевания делает пациента более чувствительным к воздействию нового коронавируса. Хронические сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, и, конечно, СД увеличивают уязвимость людей к SARS-CoV-2. Но при СД есть несколько дополнительных отягчающих обстоятельств!

Первое – это хроническая гипергликемия. Мы знаем, что при этой вирусной инфекции критическим моментом является «цитокиновый шторм». Цитокины – это азбука Морзе, сигнальная система, помогающая компонентам иммунной системы взаимодействовать между собой. Выяснено, что глюкоза является тем самым источником энергии, который подпитывает выброс цитокинов в ответ на вирусную инфекцию; чем больше глюкозы – тем интенсивнее выброс цитокинов. А это значит, что чем хуже компенсирован пациент с СД, тем тяжелее у него будет протекать инфекция.

Второе – это гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и ее компонента ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2). Известно, что при СД активность РАС чрезвычайно высока. Также известно, что АПФ-2 является рецептором к вирусу SARS CoV-2. Этот рецептор экспрессируется на поверхности клеток многих органов и



систем, прежде всего альвеолярных клеток легочной ткани, в толстой кишке, миокарде, поджелудочной железе, в почках. В условиях гипергликемии экспрессия АПФ-2 многократно повышается. Кроме того, на фоне гипергликемии активизируется процесс гликозилирования рецептора АПФ-2, т.е. его биохимическое связывание с глюкозой, что резко повышает аффинность этих рецепторов к коронавирусу SARS CoV-2. Таким образом, при СД в тканях повышается как экспрессия вирусного рецептора (АПФ-2), так и его связываемость с коронавирусом SARS CoV-2, что сказывается на чувствительности больных СД к атаке возбудителя.

Третье – это ожирение. Наличие ожирения в 1,5–2 раза повышает вероятность тяжелого течения вирусной инфекции у больных СД, их потребности в переводе на искусственную вентиляцию легких независимо от возраста и наличия артериальной гипертензии.

– Марина Владимировна, поскольку Вы упомянули РАС, ее активацию при вирусной пандемии и при СД, то уточните, пожалуйста, каково в настоящее время отношение к применению ингибиторов АПФ?

– Да, этот вопрос горячо обсуждался на фоне подъема заболеваемости, в самом начале пандемии, поскольку звучали предположения о том, что, коль скоро применение ингибиторов РАС сопровождается повышением экспрессии АПФ-2 на мембранах клеток, то применение представителей этого класса препаратов может повышать риск инфицирования SARS CoV-2 и утяжеления течения COVID-19. Однако последующие от начала коронавирусной эпидемии месяцы наблю-

дений развеяли наши страхи и, более того, добавили уверенности, что применение блокаторов PАС, напротив, оказывает защитный эффект и ускоряет выздоровление наших пациентов с СД. Сейчас готовится к выпуску научная статья коллектива нашего центра по результатам анализа Федерального регистра СД в журнале «Проблемы эндокринологии» о рисках летальных исходов от COVID-19 при СД 2-го типа. Результаты анализа показали, что применение блокаторов PАС на 64% снижало риски летальных исходов у пациентов, стабильно принимающих эту группу препаратов! Аналогичные результаты были получены и в других странах мира. Поэтому ведущие международные и российские медицинские ассоциации озвучили настоятельные рекомендации продолжить терапию препаратами, блокирующими PАС, у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2.

– Подскажите, пожалуйста, каковы должны быть общие рекомендации пациентам с СД на фоне пандемии?

– НИИЦ эндокринологии подготовил такие рекомендации для пациентов. Наряду с общими мерами, помогающими предупредить инфицирование SARS-CoV-2, еще более настоятельно звучат рекомендации по ведению дневника самоконтроля и выполнению лекарственных назначений. При первых симптомах простуды требуется выполнение следующих мер:

- более частый контроль гликемии в течение дня, поскольку лихорадка может сопровождаться повышением уровня глюкозы в крови;
- потребление большего объема жидкости;
- еда чаще и маленькими порциями;
- может потребоваться коррекция лекарственной терапии; лицам, получающим инсулин, может понадобиться увеличение дозы и дополнительные инъекции для поддержания нормального уровня гликемии;
- при СД 1-го типа и повышении уровня глюкозы выше 13–15 ммоль/л рекомендуется определять уровень кетонов в моче тест-полосками; при положительном анализе рекомендуется консультация врача.

– Требуется ли смена препаратов для сахароснижающей терапии в условиях текущей эпидемии?

– Этот вопрос в настоящее время остается открытым, поскольку убедительных доказательств о пользе или вреде тех или иных групп сахароснижающих препаратов не получено. Основными ориентирами к назначению или отмене препаратов, как и прежде, служат инструкции по применению препаратов, информация об их побочных действиях, а также рекомендации по лечению гипергликемии в условиях тяжелых инфекционных заболеваний и в отделениях интенсивной терапии. Решение вопроса об изменении сахароснижающей терапии у больного СД, заболевшего COVID-19, принимается на основании тяжести течения COVID-19 и качества контроля гликемии.

– Как практически проводится терапия СД на фоне текущей инфекции?

– Пациенты с СД 1-го типа продолжают терапию инсулином в прежних дозах. Как уже говорилось, важно чаще мониторировать уровень гликемии – не реже 7–8 раз в сутки. При повышении глюкозы плазмы натощак (ГПН) более 13–15 ммоль/л измеряют кетоны в моче, увеличивают дозы инсулина короткого (ИКД) и ультракороткого действия (ИУКД) во время плановых инъекций перед едой. Не рекомендуется делать инъекции чаще, чем 1 раз в 3–4 ч (для ИКД) или 2–3 ч (для ИУКД), следует сначала оценить действие предыдущей дозы.

Идеальным решением удержания гликемического контроля в целевых значениях могло бы быть применение ин-

сулиновых помп с функциями обратной связи или с функцией остановки подачи инсулина при развитии гипогликемии, что позволило бы достигать оптимальных параметров гликемии без рисков гипогликемических состояний.

Пациенты с СД 2-го типа при нетяжелом течении заболевания (температура ниже 38,5°C, отсутствие одышки, достаточная сатурация крови кислородом – SpO₂>93%) и ГПН<13 ммоль/л, отсутствии кетонурии продолжают текущую терапию любыми классами препаратов. Метформин остается базовым препаратом при его переносимости.

Пациентам с СД 2-го типа при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания (лихорадка, одышка, пневмония, снижение сатурации крови кислородом – SpO₂<93%) и ГПН<13 ммоль/л, отсутствии кетонурии рекомендуется отмена метформина, препаратов сульфонилмочевины (с высоким риском гипогликемии), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и глифлозинов. При среднетяжелом течении и достаточной оксигенации (SpO₂>93%) условно можно продолжить терапию ингибиторами дипептидилпептидазы-4, препаратами сульфонилмочевины с низким риском гипогликемии (гликлазид МВ). При отмене вышеуказанных препаратов к терапии добавляется инсулин в дозах, позволяющих удерживать целевые значения гликемии.

При любой стадии тяжести заболевания и ГПН>13–15 ммоль/л рекомендовано начало инсулинотерапии. Схемы перевода пациентов СД 2-го типа на инсулинотерапию подробно изложены в 9-м (дополненном) выпуске Алгоритмов специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом, 2019 г.

– Меняются ли целевые уровни гликемии при СД в зависимости от тяжести течения COVID-19?

– Да, целевые значения гликемии на фоне инфекции меняются и определяются тяжестью инфекционного процесса. Пациенты обязательно должны быть проинформированы о необходимости более тщательного контроля за показателями уровня гликемии по данным самоконтроля или систем суточного мониторирования гликемии (CGM, Flash-мониторинг).

При легком и бессимптомном течении COVID-19 требования к контролю гликемии остаются теми же, что и в доинфекционном периоде. Максимальные значения гликемии в течение суток не должны превышать 8 ммоль/л, при суточном мониторировании гликемии системами CGM время в диапазоне от 4 до 8 ммоль/л должно быть не менее 70% для молодых людей и не менее 50% для пожилых и ослабленных.

О легком течении инфекции позволяют говорить следующие симптомы: температура тела ниже 38,5°C, достаточная сатурация крови кислородом и отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

При среднетяжелом и тяжелом течении ориентирами служат рекомендации для больных диабетом в период острых заболеваний. С целью профилактики развития как кетоацидоза, так и гипогликемических состояний важно поддерживать уровни гликемии перед едой 6–7 ммоль/л, в течение дня до 10 ммоль/л.

Диагностировать переход от легкого к среднетяжелому течению инфекционного заболевания можно по следующим симптомам: лихорадка выше 38,5°C, частота дыхания более 22 в минуту, одышка при физических нагрузках, насыщение крови кислородом по пульсоксиметру SpO₂<95%, С-реактивный белок сыворотки крови более 10 мг/л, пневмония (подтвержденная с помощью компьютерной томографии легких).

– Марина Владимировна, благодарим Вас за интервью.

Инновационные антидиабетические препараты как настоящее и будущее диабетологии

Интервью с доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России **Ашотом Мусаеловичем Мкртумяном**.



Ключевые слова: сахарный диабет, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, эртуглифлозин.

Для цитирования: Инновационные антидиабетические препараты как настоящее и будущее диабетологии. Интервью с А.М. Мкртумяном. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 11–17. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200193

Interview

Innovative antidiabetic drugs as the present and future of diabetes

Interview with Prof. Ashot M. Mkrtyunyan.

Key words: diabetes mellitus, sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors, ertugliflozin.

For citation: Innovative antidiabetic drugs as the present and future of diabetes. Interview with Prof. Ashot M. Mkrtyunyan. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 11–17. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200193

– По последним данным, численность больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в два раза. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей. Достижение индивидуализированных целей лечения исходя из уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) является одним из факторов профилактики развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД 2-го типа (СД 2), повышения качества жизни больного. Ашот Мусаелович, как обстоят дела с распространенностью СД 2 и гликемическим контролем у жителей Российской Федерации?

– Проблема нарушения углеводного обмена и СД в РФ крайне актуальна. Международные исследования показывают, что сегодня в мире имеется около полумиллиарда больных СД, 90% из этого числа – это больные СД 2. Среди всех больных СД доля СД 1-го типа довольно скромная – не более 10%. Единого мнения по поводу распространенности СД в нашей стране нет, более того, на этот счет ведутся дискуссии. В 2015 г. Международная федерация диабета сообщила, что в РФ число больных СД превысило 12 млн человек. При этом на тот момент в Российском федеральном регистре СД, который ведет ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», были зарегистрированы только 4,5 млн пациентов. Такая разница в подсчетах послужила толчком для проведения крупнейшего эпидемиологического исследования, проводимого с целью выявления пациентов с предиабетом и СД в нашей стране, – исследования NATION. Целевую группу людей находили в местах большого скопления людей – торгово-развлекательных центрах, площадях, парках и т.д.; а посетители поликлиник, пожилые люди, проживающие в домах престарелых, спортсмены прицельно отсекались. Уровень HbA_{1c} был уточнен почти у 27 тыс. человек в возрастном диапазоне от 20 до 79 лет. Оказалось, что 1/2 обследованных людей, у которых уровень HbA_{1c} позволял диагностировать СД, не подозревали о наличии у себя заболевания и узнали об этом впервые (2,9% всех обследованных), еще 2,5% были осведомлены о своем диагнозе. Таким образом, 5,4% участников исследования страдали СД. Экстраполяция полученных данных на популяцию РФ в целом позволила сделать предположение о 6 млн больных СД, т.е. о цифре, примерно на 1,5 млн большей, чем число зарегистрированных в регистре на тот момент.

Но более тревожным, на мой взгляд, являлся тот факт, что почти 20% в исследованной популяции оказались в группе предиабета, из чего можно сделать вывод о том, что как минимум каждый пятый житель нашей страны в возрасте 20–79 лет имеет нарушение углеводного обмена, или предиабет. Главный внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России академик И.И. Дедов неоднократно заявлял, что в нашей стране 8–9 млн больных СД. Такова нерадостная ситуация.

Что касается ситуации с достижением целевых показателей гликемии у людей, страдающих СД, то анализ данных государственного регистра СД показывает, что практически 50% не достигают целевого показателя уровня HbA_{1c} < 7%. Можно сказать, что каждый второй больной СД находится в состоянии декомпенсации, а декомпенсация СД 2 чревата развитием осложнений, которые придают диабету медико-социальное звучание.

Сегодня проблема СД еще более актуальна в связи с пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19). Коронавирус охотится за «сладкими» людьми, охотится за диабетиками. Если мы посмотрим мировую статистику по смертности от новой коронавирусной инфекции, то в структуре смертности СД как фактор риска занимает одно из ведущих мест. В Китае провели метаанализ 6 исследований, и оказалось, что на первом месте среди факторов риска находятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), на втором – СД. Даже респираторные заболевания оказались значительно ниже в этом рейтинге факторов риска смерти от данной инфекции. Более того, я бы поставил диабет не на вторую, а на первую строчку – у многих пациентов с ССЗ имеет место и нарушение углеводного обмена в виде предиабета. Если бы предиабет также учитывали в анализе причин смертности, нарушение углеводного обмена вполне могло занять место лидера в этом антирейтинге. Доказано, что гипергликемия, нарушение углеводного обмена значительно повышают сродство коронавируса к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента-2 в организме человека. Этот рецептор присутствует во всех тканях, но в наибольшей степени – в альвеолярных клетках, поджелудочной железе (поэтому мы часто видим на фоне коронавирусной инфекции необъяснимую гипергликемию), в кишечнике (это объясняет развитие диареи).

Таким образом, проблема СД всегда актуальна, а в эти дни – еще более.

– Чем объясняется такое неблагоприятное с достижением целевых значений HbA_{1c} ?

– Конечно, причина не может быть одна, их несколько: среди них недостаточная заинтересованность людей в состоянии своего здоровья и модификации образа жизни, недостаточный комплаенс, отставание применяемой терапии от современных возможностей. Дело в том, что самое широкое распространение в лечении СД 2 у нас в стране получили хорошо известные с давних пор метформин и производные сульфонилмочевины. О метформине не имеет смысла много говорить, поскольку он признан препаратом первого выбора при отсутствии противопоказаний. Что касается препаратов сульфонилмочевины – этот класс более 60 лет присутствует на рынке, очень доступен по цене, этим во многом обусловлено его широкое распространение. Тем не менее в настоящее время есть более эффективные по множеству параметров и безопасные гипогликемические средства. Но статистика показывает, что около 70% наших пациентов находятся на терапии метформинем с производным сульфонилмочевины, либо в монотерапии, либо в комбинации. Очевидно, что такая терапия для множества пациентов с СД не соответствует поставленным задачам по достижению индивидуальных целевых уровней гликемии и HbA_{1c} и требуется ее оптимизация. Рекомендуются в настоящее время целевые уровни гликемии и HbA_{1c} предполагают снижение вероятности осложнений, но их достижение у многих больных возможно лишь при условии привлечения возможностей современной фармакотерапии.

– В последние годы появились новые классы препаратов для лечения пациентов с СД 2, например ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). В чем инновационность данного класса препаратов?

– Инновационные классы антидиабетических препаратов стали врываться в нашу жизнь приблизительно с конца XX в. К инновационным классам относятся агонисты рецепторов глюканоподобного пептида-1 (арГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (идПП-4), иНГЛТ-2 (в англоязычной литературе – SGLT2 inhibitor). Разработка перечисленных классов антидиабетических препаратов резко изменила ситуацию в подходах к терапии. Их появление привело к тому, что практически ежегодно, а в ряде случаев – несколько раз в год пересматривались алгоритмы лечения СД 2. Стремление модифицировать подходы к терапии объяснялось хорошими результатами новейших исследований, которые мгновенно становились достоянием медицинской общественности. Каждый новый вариант алгоритмов все больше приближал нас к персонализированному подходу терапии больных СД 2.

В последнем пересмотре российских Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД 2019 г. ведущая роль принадлежит иНГЛТ-2, и именно этот класс препаратов полностью перевернул наше терапевтическое видение больных СД 2. С современных позиций, когда мы предполагаем назначать ту или иную терапию пациенту с СД, в первую очередь необходимо выяснять наличие сопутствующей патологии – указание в анамнезе на атеросклеротические ССЗ или факторы риска или сердечную недостаточность (СН), хроническую болезнь почек. Наличие какого-либо из упомянутых состояний предопределяет дальнейшую терапию: если пациент обратился впервые и мы впервые делаем назначения, тогда приоритет сразу дается иНГЛТ-2; если же больной получал метформин как препарат первого выбора, но в очередной визит к врачу явился некомпенсированным, то, уточнив наличие перечисленных состояний, в терапии необходимо дать приоритет иНГЛТ-2 для подключения его в качестве второго препарата.

Эта революция в тактике медикаментозного лечения связана с результатами исследований представителей класса иНГЛТ-2, в частности с привлечением контингента пациентов с наличием либо множественных факторов риска раз-

вития ССЗ, либо ССЗ, в которых класс иНГЛТ-2 продемонстрировал фантастические результаты, например, в виде предупреждения прогрессирования СН, снижения частоты госпитализаций по поводу СН или значительного снижения (до 38–40%) уровня смертности среди пациентов с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе – инфарктом миокарда, инсультом.

– Поясните, пожалуйста, каким образом связаны между собой механизм действия иНГЛТ-2 и влияние на прогноз ССЗ?

– Очень интересен механизм их действия. Дело в том, что в мире сегодня применяется 9 классов антидиабетических препаратов, механизм действия 7 из них – инсулинзависимый: либо они стимулируют секрецию инсулина, если поджелудочная железа еще в той или иной степени сохранна, либо они повышают чувствительность клеток тканей к собственному инсулину, и таким образом через инсулин происходит снижение уровня гликемии. Что же касается иНГЛТ-2, то это единственный класс, механизм действия которого не привязан к инсулину, он инсулиннезависимый. Для этого класса препаратов не имеет значение, способна поджелудочная железа вырабатывать инсулин или нет. В ходе сотен тысяч лет эволюции у человека сформировались в организме определенные механизмы максимального использования полезных энергоемких продуктов, один из них – препятствие их бесконтрольному выведению из организма. К таким важным продуктам относится глюкоза. Наши далекие предки практически не имели никаких запасов еды, вставали с утра и голодными шли на поиски пропитания без каких-либо гарантий ее добычи. В таком режиме нерегулярного поступления питательных веществ потеря глюкозы с мочой чувствительна для организма, ведь глюкоза – это ценный продукт, при расщеплении которого образуются молекулы аденозинтрифосфата – аккумуляторы энергии. В обычных условиях в результате фильтрации крови в первичную мочу попадает значительное количество глюкозы. Предупреждает выведение глюкозы транспортный белок НГЛТ-2, экспрессированный в проксимальных канальцах и возвращающий глюкозу обратно в кровь. Цель этого процесса, который современный человек унаследовал от далеких предков, – сохранение ценного энергоемкого вещества. Как следует из названия этого транспортного белка, реабсорбция глюкозы из почечного фильтрата обратно в кровь является натрийзависимой, т.е. белок НГЛТ-2 в кровь реабсорбирует совместно глюкозу и натрий. Присутствие натрия обязательно – без него механизм бы не работал и реабсорбция глюкозы не происходила.

У больных СД 2 имеет место гипергликемия, и исходя из логики человека, организм для восстановления уровня глюкозы должен был бы все лишнее выводить с мочой и препятствовать реабсорбции глюкозы, лишь бы в крови поддерживать норму. Однако происходит совершенно нелогичный процесс – организм, наоборот, увеличивает экспрессию транспортного белка НГЛТ-2 в канальцах и тем самым только усугубляет имеющиеся проблемы, поскольку реабсорбция глюкозы и натрия только возрастает. Более того, натрий, реабсорбируясь в сосудистое русло, повышает осмотическое давление крови, а по закону физического градиента жидкость из меньшего осмотического давления увлекается в большее. Вследствие этого жидкость из тканей поступает в сосудистое русло в увеличенном количестве, объем циркулирующей крови увеличивается, развивается артериальная гипертония. Я часто в своих выступлениях акцентирую внимание на том факте, что до 80% пациентов с СД 2 являются гипертониками. Объяснение этого кроется в том числе в описанном процессе. Его открытие навело производителей на мысль о создании препарата, блокирующего транспортный белок НГЛТ-2 для предупреждения реабсорбции натрия и глюкозы.

Рис. 1. VERTIS MONO: эртуглифлозин характеризовался значимым снижением уровня HbA_{1c} к 26-й неделе терапии [1].



Рис. 2. VERTIS MET: эртуглифлозин + метформин характеризовался значимым снижением уровня HbA_{1c} через 26 нед терапии [2].



Таким образом, иНГЛТ-2 подавляют активность этого белка, в результате чего достигаются две важные цели: выведение глюкозы приводит к нормализации уровня гликемии, а выведение натрия клинически проявляется снижением артериального давления (АД). Это не специально разработанный антигипертензивный класс препаратов, тем не менее он обладает таким актуальным действием. Кроме того, потеря глюкозы с мочой – это потеря избыточных калорий, поэтому пациенты худеют, и это тоже хорошо, поскольку практически все больные СД 2 обладают избыточной массой тела или страдают ожирением. Следовательно, и этот эффект иНГЛТ-2 чрезвычайно актуален. Получается, 1 таблетка одновременно снижает АД и способствует снижению массы тела и улучшению контроля гликемии.

– Ашот Мусаелович, описанные Вами эффекты актуальны и для пациентов с предиабетом. Есть ли вероятность, что вместо метформина в будущем будут рекомендовать этот класс препаратов?

– Не исключено, что соответствующие исследования будут проводиться среди лиц с предиабетом. Поскольку к настоящему моменту таких результатов нет, может приме-

няться только метформин. Показателен тот факт, что решение о регистрации нового показания для метформина – предиабет – было принято только в 2016 г., спустя 50 лет присутствия этого препарата на рынке, хотя уже примерно 25 лет было известно, что метформин может предупреждать развитие диабета. Однако ничего исключать нельзя, возможно, в недалеком будущем монополия метформина при предиабете будет ограничена.

– Происходит ли пополнение в перечне представителей класса иНГЛТ-2, зарегистрированных в РФ?

– Должен сказать, что у нас с 2014 г. происходила регистрация иНГЛТ-2, и это были дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин и последним несколько месяцев назад в РФ был зарегистрирован эртуглифлозин (препарат Стиглатра).

– В чем заключается отличие между представителями данного класса препаратов?

– Конечно, есть некие общие механизмы действия, есть последствия подавления активности белка НГЛТ-2, которые позволяют объединить отдельных представителей в единый класс иНГЛТ-2. Но наряду с этим есть и особенности. Дело в том, что 90% реабсорбции глюкозы происходит с привлечением белка НГЛТ-2, и лишь 10% – НГЛТ-1, экспрессированного в кишечнике. Препараты иНГЛТ эмпаглифлозин, дапаглифлозин и эртуглифлозин – это селективные иНГЛТ-2, избирательно влияющие на активность транспортного белка в проксимальных канальцах почек. Канаглифлозин не является селективным, он ингибирует и НГЛТ-2, и НГЛТ-1. Соответственно, во втором случае оказывается более мощное влияние на уровень гликемии.

– Ашот Мусаелович, пожалуйста, расскажите более подробно о новом препарате эртуглифлозин. Какими фармакокинетическими характеристиками он обладает?

– Фармакокинетические характеристики эртуглифлозина в контексте терапии СД видятся чрезвычайно интересными, и они в определенной степени отличают эртуглифлозин от других представителей этого класса. Например, если у остальных препаратов биодоступность не превышает 70–80%, то у эртуглифлозина этот показатель соответствует 100%. Действие эртуглифлозина наступает очень быстро. Если у остальных требуется примерно 1,5–2 ч для развития эффекта, то у этого препарата эффект отмечается через 1 ч. Период полувыведения довольно длительный. Если у некоторых иНГЛТ-2 период выведения составляет около 13 ч, то у эртуглифлозина – 17 ч, и это очень хорошо. Экскреция эртуглифлозина: 50% выводится почками, около 41% – через кишечник. Препарат демонстрирует пропорциональный дозозависимый фармакокинетический профиль, который реализуется в соответствующие лабораторные и клинические эффекты.

– Какие клинические исследования эртуглифлозина проводились?

– Был проведен целый ряд исследований с привлечением больных СД 2 под общим названием VERTIS.

В сравнительном исследовании VERTIS MONO применялась монотерапия эртуглифлозином и уточнялось его влияние на углеводный обмен. Работа проводилась в течение 52 нед, и были получены позитивные результаты: по сравнению с плацебо эртуглифлозин 5 мг или 15 мг 1 раз в сутки приводит к достоверному снижению уровня HbA_{1c}. Это снижение составляло до 0,7% (рис. 1) – очень значительный показатель.

В сравнительном исследовании VERTIS MET применялась комбинированная терапия с метформином, также были получены хорошие результаты и в отношении HbA_{1c}, и нормализации АД, и снижения массы тела (рис. 2–4).

ДОСТИГАЯ ЦЕЛИ

со СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)



Стиглатра
(эртуглифлозин)

НОВЫЙ ИНГИБИТОР НГЛТ-2 ОТ КОМПАНИИ MSD ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА^{1,2}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Стиглатра. 2. Регистрационное удостоверение № ЛП-005959 от 02.12.2019.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)

Стиглатра (эртуглифлозин): таблетки 5 мг, таблетки 15 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Противопоказания. Повышенная чувствительность к эртуглифлозину или любому другому из компонентов лекарственного препарата;

Тяжелая степень печеночной недостаточности (данные по эффективности и безопасности отсутствуют); Нарушение функции почек с рСКФ устойчиво ниже 45 мл/мин/1,73 м² или с клиренсом креатинина менее 45 мл/мин или пациенты на диализе; Диабетический кетоацидоз; Сахарный диабет 1 типа; Детский возраст до 18 лет; Беременность и период грудного вскармливания; Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** нарушение функции почек с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина < 60 мл/мин (для начала терапии). **Особые указания.** До начала терапии оценить состояние ОЦК и при необходимости провести его коррекцию. Может наблюдаться симптоматическая гипотензия, особенно у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина меньше 60 мл/мин), пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), пациентов, принимающих диуретики или у пациентов, получающих антигипертензивную терапию с гипотензией в анамнезе. При подозрении на диабетический кетоацидоз лечение эртуглифлозином следует немедленно прекратить. Препарат Стиглатра не следует начинать применять у пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин. Прием препарата Стиглатра следует прекратить, если рСКФ стабильно меньше 45 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина стабильно меньше 45 мл/мин. Может повышать риск гипогликемии при использовании в комбинации с инсулином и/или препаратом секретагогом инсулина. Выведение глюкозы почками может сопровождаться повышением риска инфекций мочевыводящих путей. **Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции.** НР, возникшие за время клинических исследований: очень часто - вульвовагинальные грибковые инфекции и другие грибковые инфекции половых органов у женщин, часто - кандидозный баланит и другие грибковые инфекции половых органов у мужчин, гипогликемия, снижение ОЦК, учащенное мочеиспускание, вульвовагинальный зуд, жажда, изменение концентрации липидов сыворотки крови, повышение концентрации гемоглобина, повышение концентрации азота мочевины крови. **Показания:** у пациентов с СД 2 типа в возрасте 18 лет и старше в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля: в качестве монотерапии у пациентов, которым применение метформина не показано из-за непереносимости или противопоказаний; в качестве комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином) и препаратами инсулина при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов»
Тел. +7 (495) 916-71-00, факс +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru

Реклама
RU-STE-00027; 04-2020

ВОЗВРАЩАЮЩАЯ КРАСКИ ЖИЗНИ^{*,1,2}

Для терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа


(ситаглиптин + метформин с пролонгированным высвобождением, MSD)


1 раз в день
(ситаглиптин, MSD)


(ситаглиптин + метформин, MSD)



Контроль уровня HbA1c на долгосрочной основе^{**,3}



Благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности, в т. ч. в отношении риска госпитализаций по причине сердечной недостаточности^{***,4}



Янумет[®] Лонг – прием 1 раз в сутки, что может обеспечить более высокую приверженность терапии^{5,6}

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЯНУМЕТ[®] ЛОНГ (МЕТФОРМИН+СИТАГЛИПТИН)

Янумет[®] Лонг (МНН метформин + ситаглиптин). Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата Янумет[®] Лонг. Выраженные нарушения функции почек (сРФФ <30 мл/мин/1,73 м²). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, такие как дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания; состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания); применение менее чем за 48 часов до и в течение 48 часов после проведения рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ. **Диабетический кетоацидоз;** диабетическая прекома, кома. Клинические выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии, такие как: острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда. Печеночная недостаточность, нарушение функции печени. Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация. Беременность, период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей и подростков до 18 лет). Сахарный диабет 1 типа. Соблюдение гипохолерной диеты (менее 1000 ккал/сут). **С осторожностью:** у пожилых пациентов; с наличием панкреатита в анамнезе; при одновременном применении с дигоксином. **Меры предосторожности/особые указания.** **Панкреатит:** в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Янумет[®] Лонг и других потенциально опасных лекарственных препаратов. **Мониторинг функции почек:** перед началом терапии препаратом Янумет[®] Лонг, а также не реже одного раза в год после начала лечения следует оценить функцию почек с помощью надлежащих анализов. У пациентов с риском развития почечной дисфункции контроль функции почек следует проводить чаще, а при выявлении симптомов дисфункции почек прием препарата Янумет[®] Лонг следует прекратить. **Развитие гипогликемии при одновременном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином:** как и в случае приема других гипогликемических средств, гипогликемия наблюдалась при одновременном применении ситаглиптина и метформина в комбинации с производными сульфонилмочевины. Для снижения риска развития гипогликемии, индуцированной приемом производных сульфонилмочевины или инсулина, возможно снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина. **Ситаглиптин. Реакции гиперчувствительности:** в ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина, входящего в состав препарата Янумет[®] Лонг, были получены сообщения о серьезных реакциях гиперчувствительности. Данные реакции включали анафилактику, ангионевротический отек, экфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса–Джонсона. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, следует прекратить прием препарата Янумет[®] Лонг, оценить другие возможные причины развития нежелательной реакции и назначить другую гипогликемическую терапию. **Буллезный пемфигоид:** были получены сообщения о пострегистрационных случаях возникновения буллезного пемфигоида при применении ДПП-4 ингибиторов, потребовавших госпитализации. Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщать о появлении волдырей или изъязвлений в ходе лечения препаратом Янумет[®] Лонг. В случае подозрения на буллезный пемфигоид, необходимо прекратить прием препарата Янумет[®] Лонг и обратиться к дерматологу для диагностики и соответствующего лечения. **Метформин. Лактоацидоз:** редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся вследствие накопления метформина во время лечения препаратом Янумет[®] Лонг, и в случае его возникновения летальность достигает приблизительно 50%. Развитие лактоацидоза может также происходить на фоне некоторых нарушений в нарастании анионного интервала, увеличение соотношения лактат/пируват. Это состояние, требующее оказания неотложной помощи в условиях медицинского учреждения. Лечение метформинном следует немедленно прекратить и безотлагательно провести необходимые мероприятия поддерживающей терапии. Поскольку метформин дилизируется со скоростью до 170 мл/мин в условиях хорошей гемодинамики, для коррекции ацидоза и выведения накопившегося метформина рекомендуется немедленное проведение гемодиализа. **Наиболее часто встречающиеся/клинически значимые нежелательные явления:** В плацебо-контролируемых исследованиях комбинированная терапия ситаглиптин и метформин в основном хорошо переносилась пациентами с СД2. В целом частота побочных реакций на фоне комбинированной терапии ситаглиптин и метформин была сравнимой с частотой при приеме метформина в комбинации с плацебо. Среди наиболее частых побочных эффектов встречались диарея, тошнота, диспепсия, метеоризм, рвота, головная боль, гипогликемия, боль в животе, запор, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, грибковые инфекции кожи, периферические отеки. В пострегистрационных наблюдениях применения препарата Янумет[®] Лонг или ситаглиптина – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактика, ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный васкулит, экфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса–Джонсона, острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным исходом и без него, ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность (иногда требуется диализ); буллезный пемфигоид; инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит; запор; рвота; головная боль; артралгия; миалгия; боль в конечностях; боль в спине; кожный зуд, однако их частота и причинно-следственная связь с терапией достоверно не определены.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЯНУМЕТ[®] (МЕТФОРМИН+СИТАГЛИПТИН)

Янумет[®] (метформин + ситаглиптин). Таблетки 500 мг + 50 мг; таблетки 850 мг + 50 мг; таблетки 1000 мг + 50 мг. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Нарушение функции почек с сРФФ менее 45 мл/мин/1,73 м². Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек – дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, –острая гипоксия (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания). **Диабетический кетоацидоз;** диабетическая прекома, кома. Клинические выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда). Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии. Печеночная недостаточность, нарушение функции печени. Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация. Беременность, период грудного вскармливания. Лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе). Прием препарата в течение 48 ч до и не менее 48 ч после внутрисосудистого введения йодсодержащего контрастного вещества. Соблюдение гипохолерной диеты (менее 1000 ккал/сут). Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей и подростков до 18 лет). **С осторожностью:** нарушение функции почек с сРФФ 45–59 мл/мин/1,73 м²; пожилые пациенты; наличие панкреатита в анамнезе; при одновременном применении с дигоксином. **Наиболее часто встречающиеся/клинически значимые нежелательные реакции:** НР зарегистрированные в клинических исследованиях монопрепаратов ситаглиптин и метформина, а также в пострегистрационном периоде применения препарата Янумет: тромбоцитопения –редко; реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактика –частота не установлена; гипогликемия –частота не установлена; гипоксия –частота не установлена; диарея, боль в верхней части живота, запор – нечасто; тошнота, метеоризм, рвота – часто; острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит – частота не установлена; зуд, крапивница, кожный васкулит, экфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса–Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, артралгия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность – частота не установлена. **Показания к применению:** Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше. Мониторинг: в качестве стартовой терапии у пациентов с СД2 для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и соблюдения режима физических нагрузок – в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + производное сульфонилмочевины) у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформин без достижения адекватного гликемического контроля – в комбинации с тиазолидинонами (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + тиазолидинон (агонист PPAR γ -рецепторов, активизируемых пролифератором пероксисом)) у пациентов, ранее получавших терапию тиазолидинонами и метформин без достижения адекватного гликемического контроля – в комбинации с инсулином (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + инсулин) у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЯНУВИА[®] (СИТАГЛИПТИН)

Янувия[®] (ситаглиптин). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** Нарушение функции почек. Основной путь выведения ситаглиптина из организма – почечная экскреция. Для достижения таких же плазменных концентраций, как и у пациентов с нормальной функцией почек, пациентам с eGFR <45 мл/мин/1,73 м², а также пациентам с терминальной стадией ХБП, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, требуется проводить коррекцию (снижение) дозы препарата Янувия[®]. **Панкреатит** (в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Янувия[®]). **Основные побочные эффекты:** сообщалось о серьезных нежелательных явлениях (НР), включая панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемия регистрировалась при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевинной (4,7%–13,8%) и инсулином (9,6%). НР, выявленные в клинических исследованиях ситаглиптина в монотерапии и при пострегистрационном наблюдении: тромбоцитопения – редко; реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактика – частота не установлена, зуд – частота не установлена, крапивница – частота не установлена, кожный васкулит – частота не установлена, экфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса–Джонсона – частота не установлена, буллезный пемфигоид – частота не установлена, артралгия – частота не установлена, миалгия – частота не установлена, рвота – частота не установлена, нарушение функции почек – частота не установлена, острая почечная недостаточность – частота не установлена. Нежелательные явления были выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения.

¹Неконтролируемый сахарный диабет 2 типа ассоциирован с развитием осложнений, которые могут нарушать качество жизни пациентов, связанное с состоянием здоровья. В исследовании Ji M et al. терапия ситаглиптин в комбинации с метформин и диетой характеризовалась значимым улучшением показателей гликемии и качества жизни. ²В исследовании оценки эффективности терапии ситаглиптин в комбинации с метформин в сравнении с препаратами сульфонилмочевины + метформин на протяжении 5 лет. ³Исследование TECOS по оценке сердечно-сосудистой безопасности применения ситаглиптина. 1. Cannon A et al. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(9-a):S51-S12. 2. Ji M et al. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(11):e2961. 3. Derosa G et al. Pharmacological Research 2015; 100: 127-134. 4. Green JB et al. N Engl J Med. 2015 Jul 16; 373(3):232-242. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Янумет лонг 6. L Osterberg N Engl J Med 2005; 353:487-97.



ООО «МСД Фармасьютикалс»

119021, Россия, г. Москва,

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов».

Тел. +7 (495) 916-71-00, факс +7 (495) 916-70-94. www.msdl.ru

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЮБОГО ПРЕПАРАТА, УПОМЯНУТОГО В ДАННОМ МАТЕРИАЛЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМОЙ КОМПАНИЕЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. КОМПАНИЯ MSD НЕ РЕКОМЕНДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ КОМПАНИИ СПОСОБАМИ, ОТЛИЧНЫМИ ОТ ОПИСАННЫХ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Очень интересное сравнительное исследование VERTIS FACTORIAL. Пациенты были рандомизированы в группы терапии эртуглифлозином 5 мг 1 раз в сутки, эртуглифлозином 15 мг 1 раз в сутки, ситаглиптином 100 мг 1 раз в сутки, а также группы комбинированной терапии препаратами эртуглифлозин 5 мг/ситаглиптин и эртуглифлозин 15 мг/ситаглиптин. Показаны положительные результаты во всех группах, но преимущество показано у комбинации эртуглифлозин/ситаглиптин, поскольку было выявлено значительное снижение уровня HbA_{1c} (первичная конечная точка). Кроме того, число пациентов, достигших целевого показателя HbA_{1c} < 7%, естественно, в этих группах комбинированного лечения было достоверно выше, чем в группах монотерапии.

Приведенные работы продемонстрировали результаты терапии эртуглифлозином (препаратом Стилглатра), которые свидетельствуют о том, что препарат может с эффектом применяться в режиме монотерапии, в сочетании с другими препаратами, в частности с метформином, представителем класса иДПП-4 ситаглиптином.

– В настоящее время обязательным требованием Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США считается исследование сердечно-сосудистой безопасности новых антидиабетических препаратов. Проводилось ли подобное исследование у препарата Стилглатра?

– Да, конечно. Исследование носило название VERTIS CV, его целью была оценка эффективности и сердечно-сосудистой безопасности эртуглифлозина. VERTIS CV – масштабное международное многоцентровое исследование, охватывающее клинические центры многих стран на всех континентах. Были включены пациенты с СД 2 в возрасте старше 40 лет с установленным диагнозом ССЗ (атеросклероз коронарных, церебральных и/или периферических сосудов). Первичной целью исследования было подтверждение гипотезы о том, что эртуглифлозин «не хуже» плацебо по показателю времени до возникновения первого события: сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта (non inferiority). Вторичная цель заключалась в доказательстве теории превосходства (superiority) эртуглифлозина над плацебо по времени достижения:

- комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН;
- сердечно-сосудистой смерти;
- комбинированной конечной точки: смерть по причине заболеваний почек, диализ/трансплантация или удвоение сывороточного креатинина от исходного.

Как уже было сказано, в исследование были включены пациенты с документированным диагнозом ССЗ, общее число участников составило 8 тыс. человек. Показательные исходные характеристики пациентов: инфаркт миокарда имел место в анамнезе почти у 50% пациентов, более 55% ранее проводилась реваскуляризация коронарных сосудов – либо аортокоронарное шунтирование, либо стентирование, 20% имели инсульт, 23% страдали СН; большой процент пациентов имели в анамнезе заболевания периферических артерий, и даже были пациенты с ампутацией нижней конечности.

В этом масштабном исследовании изучали влияние на кардиоваскулярную безопасность эртуглифлозина 5 мг, эртуглифлозина 15 мг, а контрольная группа не получала препараты иНГЛТ-2. Важно отметить, что все пациенты обеих групп – эртуглифлозина и плацебо – получали соответствующую стандартную терапию ССЗ – антигипертензивные препараты, диуретики, антиагреганты, β-адреноблокаторы, статины, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Кроме того, участники получали полноценную антидиабетическую терапию – метформин, производные сульфонилмочевины, инсулин, иДПП-4, аРПП-1, несколько человек были на тиазолидиндионе.

Рис. 3. VERTIS MET: в группе эртуглифлозин + метформин отмечалось большее снижение показателей САД и ДАД к 26-й неделе терапии у пациентов с СД 2 [2].

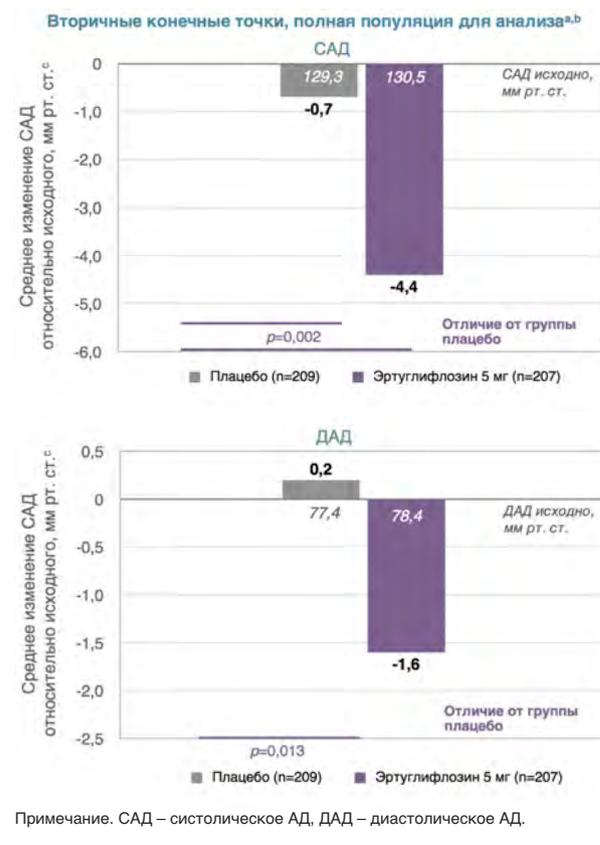


Рис. 4. VERTIS MET: в группе эртуглифлозин + метформин отмечалось большее снижение массы тела к 26-й неделе терапии у пациентов с СД 2 [2].



Результаты получены, но мы сможем их узнать лишь 16 июня, они будут озвучены на съезде Американской диабетологической ассоциации, который в этом году будет проходить в онлайн-режиме. Мы с большим интересом ожидаем эту информацию, и надеюсь, что результаты будут хорошими.

Я хотел бы еще раз напомнить о существовании плейотропных эффектов иНГЛТ-2 при СД 2. В нашей беседе упоминались снижение массы тела и нормализация АД. Кроме того, в исследованиях было доказано снижение уровня атерогенных липопротеинов низкой плотности, угнетение прогрессирования почечной недостаточности. Надеюсь, эти эффекты будут подтверждены исследованием VERTIS CV при применении эртуглифлозина.

– Какие нежелательные явления глифлозинов обязательно нужно иметь в виду при их назначении и применении?

– У эртуглифлозина нежелательные явления практически те же, что свойственны представителям всего класса. На первом месте – генитальная инфекция, более часто проявляющаяся у женщин в силу анатомических особенностей наружных гениталий, несколько реже у мужчин. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Стиглатра, частота генитальных грибковых инфекций по результату обобщенного анализа клинических исследований при терапии эртуглифлозином 5, 15 мг или плацебо наблюдалась у женщин с частотой 9,1, 12 и 3%, у мужчин – 3,7, 4,2 и 0,4% соответственно.

Хочу подчеркнуть: вероятность возникновения генитальной инфекции значительно снижается при более тщательной интимной гигиене. Соответственно, при получении рекомендации по применению иНГЛ-2 пациенты должны быть должным образом проинформированы врачом. Зачастую врачи забывают предупредить пациентов о том, что необходимо чаще подмываться, а в дороге иметь влажные салфетки.

Остальные симптомы, возникающие при лечении иНГЛТ-2, по сути сопоставимы с плацебо.

– Ашот Мусаелович, завершая наш разговор, могли бы Вы рассказать, какие перспективы открывает появление новых препаратов в терапии пациентов с СД 2?

– До 2000-х годов мы имели всего лишь 3 класса антидиабетических препаратов – инсулин, сульфонилмочевину и метформин. Казалось, ими несложно врачам проводить лечение в реальной клинической практике. Бурное развитие диабетологии, в частности в области фармацевтики, началось с 2000-х годов, когда у нас появился ряд принципиально новых классов препаратов, причем некоторые из них в нашей стране до сих пор не зарегистрированы. Я упоминал иДПП-4, иНГЛТ-2, аГПП-1, но еще есть колесевелам,

бромокриптин, зарегистрированные в других странах. Сейчас планируется выход на рынок, например, тиазолидиндиона. В этом году мы, наверное, станем свидетелями его регистрации в нашей стране. Все эти новейшие классы препаратов для лечения СД 2 дают нам возможность улучшить качество жизни пациентов, добиться у большего процента пациентов целевых показателей HbA_{1c} и снизить вероятность осложнений и смертность от них.

Ужасающим является тот факт, что каждые 6 секунд в мире умирает пациент от осложнений СД. Однажды я взял секундомер и замерил, сколько времени длится произнесение словосочетания «сахарный диабет второго типа». Получилось 6 с. Мы не успеваем произнести название болезни, как кто-то из-за нее отходит в иной мир. Это величайшая трагедия. Всего лишь за год в мире умирают около 5 млн больных СД. Конечно, новейшие классы препаратов, которые уже разработаны и которые появятся в будущем, позволяют приблизиться к нашей мечте о строго персонализированном подходе, заключающемся в лечении не болезни, а «конкретного Попова, конкретного Иванова». У нас тысячи пациентов, и подходов к терапии должны быть тысячи для каждого из них. Это наша мечта, которой помогают реализоваться новые препараты. Для этого изучается и развивается эпигенетика. Есть надежда, что в этом столетии мы добьемся значительных результатов в борьбе с неинфекционной эпидемией современного мира – СД.

– Ашот Мусаелович, благодарим Вас за интервью.

Литература/References

1. Terra SG et al. Phase III, Efficacy and Safety Study of Ertugliflozin Monotherapy in People With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Diet and Exercise Alone. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 721–8.
2. Rosenstock J et al. Effect of Ertugliflozin on Glucose Control, Body Weight, Blood Pressure and Bone Density in Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin Monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 520–9.

Фармакоэкономические аспекты терапии фиксированными комбинациями ингибиторов дипептидилпептидазы-4 с метформином по сравнению с производными сульфонилмочевины с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: ретроспективный анализ данных Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2017 гг.

К.Г. Бухаров^{✉1}, О.К. Викулова^{✉2}, Г.Р. Галстян², М.С. Масиенко¹, С.А. Демур³, Ю.Ю. Стройлова^{3,4}, М.В. Шестакова²

¹АО «Астон Консалтинг», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет», Москва, Россия

✉ kgb_cv@mail.ru; ✉ gos.registr@endocrincentr.ru

Аннотация

Цель. Оценить фармакоэкономические показатели при старте сахароснижающей терапии с фиксированных комбинаций (ФК) ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) с метформином, по сравнению с ФК производных сульфонилмочевины (ПСМ) с метформином у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Объектом исследования является база данных Федерального регистра СД (ФРСД). Критерии включения в исследование: впервые назначенная медикаментозная терапия ФК в период с 2010 по 2017 г. включительно. Далее из отобранных пациентов сформированы группы сравнения, сопоставимые по полу и возрасту, с отсутствием осложнений на момент старта терапии: всего 36 100 пациентов с СД 2-го типа, в группе ПСМ + метформин – 18 080, в группе ИДПП-4 + метформин – 18 020 человек. В анализ показателей уровня гликированного гемоглобина и индекса массы тела были включены пациенты с наличием данных параметров в динамике на момент старта терапии и проведения анализа данных (2018 г.) при условии непрерывности терапии. В качестве основного клинико-экономического критерия эффективности сравниваемых вариантов терапии использована оценка неразвития диабетических осложнений – доля (%) пациентов. Фармакоэкономический анализ включал следующие методы: анализ «затраты–эффективность», анализ влияния на бюджет, анализ минимизации затрат. Основываясь на данных анализа эффективности и затрат, был определен показатель «затраты–эффективность» (cost-effectiveness ratio – CER).

Результаты. Частота развития осложнений в группе ИДПП-4 + метформин оказалась ниже, чем в группе ПСМ + метформин: частота развития осложнений на глазах (диабетическая ретинопатия и катаракта) – в 1,9 раза (2,7% против 5,2%; $p < 0,01$), сердечно-сосудистых осложнений – в 1,8 раза (3,0% против 5,3%; $p < 0,01$), частота поражения нижних конечностей (синдром диабетической стопы или ампутации) не имела статистически значимых различий (0,7% против 0,7%; $p > 0,9$). С учетом прямых медицинских, прямых немедицинских и не прямых затрат расходы на лечение осложнений в группе ИДПП-4 + метформин в расчете на 1 пациента в год составили 32 776 руб., что ниже на 35%, чем аналогичные показатели в группе терапии ПСМ + метформин (50 122 руб.). Расчетная модель анализа влияния на бюджет показала, что при увеличении доли пациентов, назначающих терапию с ИДПП-4 + метформин вместо наиболее часто назначаемых в рутинной клинической практике ПСМ + метформин – с 13 до 50%, с учетом расчетной динамики увеличения числа новых пациентов с СД 2-го типа, государственные затраты сократятся на 166 млн руб. в год, на 832 млн руб. за 5-летний период. По результатам анализа «затраты–эффективность» средний показатель CER у ФК ИДПП-4 + метформин составил 73 079 руб. против 66 954 руб. в группе ПСМ + метформин. Средняя стоимость терапии ПСМ + метформин при расчете на год составила 9 313 руб. против 38 786 руб. у ИДПП-4 + метформин (выше на 316%), а с учетом анализа «затраты–эффективность» различия снизились до 9% в пользу ПСМ. В группе ИДПП-4 + метформин значения CER варьировали от 82 459 руб. до 57 337 руб., CER у ПСМ + метформин – 66 954 руб.

Заключение. Клинико-экономический анализ данных ФРСД показал меньшую частоту развития микро- и макрососудистых осложнений на фоне терапии ФК ИДПП-4 + метформин по сравнению с ПСМ + метформин, что реализуется в экономические преимущества с позиций соотношения CER. Среди ФК ИДПП-4 + метформин при эквивалентной клинической эффективности наиболее низкой по стоимости терапии является комбинация алоглиптин + метформин.

Ключевые слова: ингибиторы дипептидилпептидазы-4, производные сульфонилмочевины, регистр сахарного диабета, анализ затрат, анализ «затраты–эффективность», анализ влияния на бюджет, анализ минимизации затрат.

Для цитирования: Бухаров К.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Фармакоэкономические аспекты терапии фиксированными комбинациями ингибиторов дипептидилпептидазы-4 с метформином по сравнению с производными сульфонилмочевины с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: ретроспективный анализ данных Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2017 гг. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 18–26. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200106

Original Article

Pharmacoeconomic aspects of treatment with fixed combinations: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors + metformin vs sulfonylurea + metformin in patients with type 2 diabetes: retrospective analysis of Russian national registry of diabetes registry data for 2010–2017

Kirill G. Bukharov^{✉1}, Olga K. Vikulova^{✉2}, Gagik R. Galstyan², Marina S. Masienko¹, Sofia A. Demura³, Yulia Yu. Stroylova^{3,4}, Marina V. Shestakova²

¹Aston Consulting, Moscow, Russia;

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology under Moscow State University, Moscow, Russia

✉ kgb_cv@mail.ru; ✉ gos.registr@endocrincentr.ru

Abstract

Aim. Evaluate pharmacoeconomic aspects at the start of drug therapy with fixed combinations dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (iDPP-4) + metformin vs fixed combinations sulfonylurea (SU) + metformin in patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice.

Materials and methods. This study utilized the data from the National Registry of Diabetes (NRD). The following inclusion criteria was used: patients who received drug therapy with fixed combinations, which had been prescribed for the first time over the period 2010–2017. Subsequently, two comparison groups were created from the pool of selected patients, comparable by gender and age, with no complications at the start of treatment. The total number of patients with T2DM, whose data had been reviewed during the study, was 36 100 patients: n=18 080 in SU + metformin group and n=18 020 in iDPP-4 + metformin group. All the patients with the given characteristics who were on continuous treatment for the said period were analyzed for HbA_{1c} levels and BMI at the start of treatment and overtime (2018). We established as the principal clinical and economic criterion for evaluating the selected treatment models, the lack of diabetic complications (% of patients without complications in each of the studied groups). Methods used for pharmacoeconomic analysis included: cost-effectiveness analysis, budget impact analysis and cost minimization analysis. Also, based on the cost-effectiveness analysis, a cost-effectiveness ratio (CER) was calculated.

Results. The rate of complications recorded in iDPP-4 + metformin group was lower than in SU + metformin group: for eye-related complications (diabetic retinopathy and cataract) it was lower by 1.9 times (2.7% vs 5.2%; $p < 0.01$) and for cardiovascular complications – by 1.8 times (3.0% vs 5.3%; $p < 0.01$). As for lower limb complications (diabetic foot syndrome and amputation) there was no statistically significant difference between the groups (0.7% vs 0.7%; $p > 0.9$). Taking into account the direct medical, direct non-medical and indirect costs related to treatment of diabetic complications, the cost of iDPP-4 + metformin treatment per patient per year was 32 776 rubles, which is 35% lower than that for SU + metformin (50 122 rubles). The calculation model used in budget impact analysis demonstrated that with an increase in the proportion of patients who start treatment with iDPP-4 + metformin instead of routinely prescribed SU + metformin from 13% to 50%, and factoring in the number of naïve T2DM patients, the public spending would be reduced by 166 million rubles per year, or by 832 million rubles over 5 year period. Based on the cost-effectiveness analysis, the calculated CER value for iDPP-4 + metformin was 73 079 rubles compared to 66 954 rubles for SU + metformin. The average cost of SU + metformin therapy per year was 9313 rubles vs 38 786 rubles for iDPP-4 + metformin (>316%), and following cost-effectiveness analysis the difference in favor of SU + metformin was only 9%. In iDPP-4 + metformin group, the CER values were within the range from 82 459 rubles to 57 337 rubles, in SU + metformin group – 66 954 rubles.

Conclusion. The performed clinical and economic analysis of NRD database showed the lower rate of micro- and macro-vascular complications in patients on fixed combinations iDPP-4 + metformin compared with patients on SU + metformin, as well as better cost-effectiveness. Among the fixed combinations iDPP-4 + metformin with equivalent clinical efficacy, the lowest cost combination is alogliptin + metformin.

Key words: iDPP-4, SU, Registry of Diabetes, cost analysis, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, cost minimization analysis.

For citation: Bukharov K.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. Pharmacoeconomic aspects of treatment with fixed combinations: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors + metformin vs sulfonylurea + metformin in patients with type 2 diabetes: retrospective analysis of Russian national registry of diabetes registry data for 2010–2017. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 18–26. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200106

Обоснование

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – хроническое неинфекционное заболевание, темпы роста которого приобрели масштаб мировой эпидемии. Увеличение числа пациентов с СД влечет за собой колоссальные экономические затраты на лечение как основного заболевания, так и связанных с ним хронических сосудистых осложнений, которые наносят значительный социальный ущерб в связи с их влиянием на рост инвалидизации и смертности пациентов.

American Diabetes Association (ADA), International Diabetes Federation (IDF), а также Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) рекомендуют применение метформина в качестве 1-й линии терапии СД 2-го типа [1–3]. В качестве 2-й линии терапии при недостижении целевого значения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) могут быть назначены различные препараты, в том числе производные сульфонилмочевины (ПСМ) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). В Российской Федерации согласно данным Федерального регистра СД (ФРСД) на 2018 г. самыми часто назначаемыми препаратами после метформина являются препараты группы ПСМ (47,9%) [4], что во многом обусловлено их низкой стоимостью. Среди недостатков ПСМ наиболее часто обсуждаются риски развития гипогликемий, тенденция к увеличению массы тела и отсутствие доказательной базы сердечно-сосудистой безопасности [3]. Результаты клинических исследований указывают на высокую эффективность и безопасность препаратов иДПП-4 [5–8]. Представляется целесообразным изучение экономических аспектов применения комбинаций сахароснижающих препаратов (ССП) в контексте влияния прямых и непрямых затрат на долгосрочные перспективы ведения пациентов с СД 2-го типа в реальной клинической практике.

Цель исследования – оценить фармакоэкономические показатели при старте медикаментозной терапии с фиксированных комбинаций (ФК) иДПП-4 + метформин по сравнению с ФК ПСМ + метформин у пациентов с СД 2-го типа в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Объектом исследования является база данных ФРСД. Критериями включения в исследование являлись: впервые назначенная медикаментозная терапия ФК в период с 2010 по 2017 г. включительно (n=153,2 тыс.) и отсутствие осложнений на момент старта терапии. Далее из отобранных пациентов сформированы группы сравнения, сопоставимые по полу и возрасту на момент начала терапии: всего 36 100 пациентов с СД 2-го типа, в группе ПСМ + метформин – 18 080 человек, в группе иДПП-4 + метформин – 18 020. В анализ показателей уровня HbA_{1c} и индекса массы тела (ИМТ) были включены пациенты с наличием данных параметров в динамике на момент старта терапии и проведения анализа данных (2018 г.) при условии непрерывности терапии. Схема формирования выборки пациентов для анализа представлена на рис. 1.

Описание сравниваемых групп терапии пациентов представлено в табл. 1. Группы терапии были сопоставимы по числу пациентов, по соотношению мужчин и женщин, пациенты на терапии ПСМ + метформин были несколько старше. Средняя длительность СД 2-го типа в целом по группам иДПП-4 + метформин составила 6 лет, в группе ПСМ + метформин – 8 лет. Различия по длительности сохранялись при делении по возрастным группам, что является лимитирующим фактором нашего исследования. С целью объективизации параметров оценки терапии пациенты анализировались в отдельных возрастных группах с максимально приближенным возрастом старта и длительностью сравниваемых видов терапии. Число пациентов в возрастных группах составило (иДПП-4 + метформин vs ПСМ + метформин): до 45 лет (1487 vs 433 пациента), с 46 до 55 лет (3293 vs 1845), с 56 до 65 лет (7025 vs 5904) и старше 65 (6215 vs 9898). Средняя длительность терапии от момента старта до выполнения анализа составила 4,6 года в группе ПСМ + метформин и 4 года – в группе иДПП-4 + метформин, при анализе в отдельных возрастных группах: ≤45 лет – 4,2 и 3,6 года, 46–55 – 4,5 и 3,8 года, 56–65 – 4,5 и 4,0 года, ≥66 лет – 4,7 и 4,2 года у ПСМ + метформин и иДПП-4 + метформин соответственно.

Рис. 1. Схема формирования выборки пациентов для анализа (на март 2018 г.).



*Пациенты, принимающие комбинированную терапию двумя ССП; **пациенты с впервые назначенной терапией ФК ПСМ + метформин или иДПП-4 + метформин в период с 2010 по 2017 г. включительно; ***пациенты с впервые назначенной терапией ФК ПСМ + метформин или иДПП-4 + метформин в период с 2010 по 2017 г. включительно, без осложнений и сопоставимые по полу и возрасту на старте терапии; ****для анализа показателей HbA_{1c} и ИМТ из сформированной выборки были включены пациенты с наличием данных параметров на момент старта терапии и на момент проведения анализа при условии непрерывности терапии.

Клинические показатели

Анализ клинических показателей был проведен в группах, сопоставимых по длительности терапии.

Оценивались:

- 1) уровень HbA_{1c};
- 2) ИМТ;
- 3) количество эпизодов зарегистрированных гипогликемий/на 1 год;
- 4) доля неразвития диабетических осложнений [доля (%) пациентов]/на 1 год.

В обеих группах не было зарегистрированных осложнений на момент старта терапии. Расчет доли осложнений (%) проводился на 1 год терапии в каждой группе.

Экономические показатели

Поскольку уровень HbA_{1c} и его динамика являются суррогатным маркером, в качестве основного критерия фармакоэкономической эффективности использовался параметр неразвития диабетических осложнений [доля (%) пациентов].

Фармакоэкономический анализ включал: анализ «затраты–эффективность», анализ влияния на бюджет, и дополнительно – анализ минимизации затрат (сравнение внутри группы иДПП-4 + метформин) [9–11].

При анализе затрат учитывались все виды затрат, связанных с лечением СД 2-го типа и лечением его осложнений, а именно:

1. Прямые медицинские затраты:
 - а) амбулаторная помощь (АМБП) на лечение основного заболевания СД 2-го типа;
 - б) скорая медицинская помощь (СМП) при развитии эпизодов острых осложнений;
 - в) стационарная помощь (СТАЦП) на законченный случай лечения осложнения;
 - г) стоимость сахароснижающей терапии.
2. Прямые немедицинские затраты:
 - а) оплата листа нетрудоспособности в связи с наступлением случая временной нетрудоспособности (ВНТ) из-за развития осложнения;
 - б) выплаты по инвалидности, наступившей по причине развития одного из осложнений.

Таблица 1. Описание когорты пациентов СД 2-го типа по полу, возрасту и длительности СД, включенных в исследование

Параметр	иДПП-4 + метформин	ПСМ + метформин	
Число пациентов	18 020	18 080	
Доля женщин, %	59	59	
Доля мужчин, %	41	41	
Возраст старта терапии	Средний возраст старта терапии, лет	57,8	62,1
	≤45	36,9	36,8
	46–55	48,0	47,3
	56–65	57,2	56,3
	≥66 лет	68,7	69,4
	Средний возраст постановки диагноза, лет	55,1	59,1
	≤ 45 лет	36,0	36,0
	46–55	46,5	46,0
	56–65	54,8	54,4
	≥66 лет	64,7	65,4
	Средняя длительность заболевания, лет	6,1	7,9
	≤45	3,9	4,8
46–55	4,8	5,7	
56–65	5,8	6,5	
≥66 лет	7,8	9,2	

3. Непрямые затраты:

- а) потеря валового регионального продукта (ВРП) от наступления случая ВНТ;
- б) потеря ВРП от наступления инвалидности.

Расчет затрат происходил следующим образом:

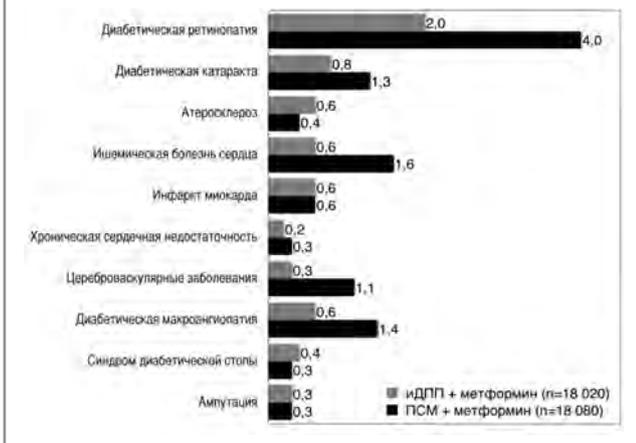
1. Для расчетов стоимости прямых медицинских затрат были использованы актуальные тарифы Фонда обязательного медицинского страхования РФ за 2018 г.,

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов на терапии иДПП-4 + метформин и ПСМ + метформин

Параметр	иДПП-4 + метформин, ДИ 99%	ПСМ + метформин, ДИ 99%
Средний HbA _{1c} на начало терапии, %	7,5 (ДИ 7,4–7,5)	7,8 (ДИ 7,7–7,9)
Средний HbA _{1c} на момент проведения анализа*, %	7,2 (ДИ 7,1–7,3)	7,6 (ДИ 7,4–7,7)
Средний ИМТ на начало терапии	32,5 (ДИ 32,2–32,7)	31,9 (ДИ 31,7–32,1)
Средний ИМТ на момент проведения анализа*	32,3 (ДИ 31,8–32,7)	31,9 (ДИ 31,5–32,3)
Среднее число гипогликемий в месяц	2,3 (n**=21)	10,0 (n**=90)

*На момент проведения анализа у пациентов была разная длительность терапии – от года до 8 лет; **число пациентов, у которых было репортирование гипогликемических эпизодов.

Рис. 2. Частота развития осложнений СД 2-го типа из расчета на 1 год терапии (%).



а именно: тарифы на АМБП, СТАЦП и СМП в каждом регионе РФ [12]:

- стоимость АМБП была взята на лечение непосредственно основного заболевания – СД 2-го типа, в связи с тем, что в стандартах лечения других заболеваний совпадает большинство медицинских услуг, таких как анализы крови, мочи, прием врача-офтальмолога и т.д. Для того чтобы избежать двойного учета затрат, было принято решение рассчитывать стоимость АМБП только по основному заболеванию;
 - для расчета затрат на СТАЦП была взята стоимость клинико-статистической группы из тарифов обязательного медицинского страхования в каждом регионе РФ и выведена средняя стоимость по РФ [12].
2. Для анализа прямых немедицинских затрат учитывались следующие затраты: издержки Фонда социального страхования (ФСС) за оплату листов ВНТ [13] и издержки Пенсионного фонда (ПФ) на пенсию и социальные выплаты по инвалидности, наступившей по причине развития одного из осложнений СД 2-го типа [14, 15].
- для расчета стоимости листа ВНТ, оформленного вследствие возникновения какого-либо осложнения, были взяты ориентировочные сроки в днях ВНТ при наиболее распространенных заболеваниях и травмах из рекомендации для руководителей лечебно-профилактических учреждений и лечащих врачей, специалистов-врачей и исполнительных органов ФСС РФ [16];
 - для расчетов затрат на случаи наступления инвалидности были взяты такие показатели, как социальная пенсия и ежемесячные денежные выплаты по данным ПФ РФ, согласно Федеральному закону от 24.11.1995 №181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в РФ».
3. По непрямым затратам учитывались потери ВРП в результате наступления случая ВНТ и наступления инвалидности [17].

Для проведения анализа влияния на бюджет был принят 5-летний временной промежуток (2019–2023 гг.) с прогно-

зированием числа пациентов, которые будут получать ту или иную терапию с учетом дисконтирования затрат. В анализе влияния на бюджет учитывались только государственные затраты, в частности на систему здравоохранения: АМБП, СМП, СТАЦП, затраты ПФ и ФСС, а также потери ВРП. Моделирование происходило с учетом расчетной динамики увеличения числа новых пациентов с СД 2-го типа по двум сценариям: принимая во внимание доленое распределение назначений ФК в группах ПСМ + метформин и иДПП-4 + метформин: 133,4 тыс. (87%) пациентов и 19,8 тыс. (13%) пациентов соответственно (см. рис. 1); с распределением между группами 50% на 50%.

Анализ «затраты–эффективность» в настоящем исследовании использовался для сравнения соотношения общих затрат на лечение пациентов СД 2-го типа и эффективности для двух видов терапии комбинированными препаратами иДПП-4 + метформин или ПСМ + метформин.

Общие затраты включали: 1) средние затраты на лечение осложнений (в том числе, прямые медицинские, прямые немедицинские и не прямые затраты), исходя из частоты развития осложнений в группах сравнения и 2) стоимость лекарственной терапии в группах сравнения.

Анализ минимизации затрат был использован для сравнения стоимости терапии ССП внутри группы комбинированных препаратов иДПП-4 + метформин, а именно, вилдаглиптином, ситаглиптином, саксаглиптином и алоглиптином. В анализе учитывалась только средняя розничная стоимость данных препаратов.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Уровень HbA_{1c} до начала терапии у пациентов обеих групп имел сопоставимые значения. Результаты анализа влияния терапии на показатели уровня HbA_{1c} продемонстрировали сопоставимое снижение в группах: иДПП-4 + метформин в среднем на 0,3% от исходного уровня, в группе ПСМ + метформин снижение данного показателя составило 0,2%.

Анализ показателя ИМТ на старте терапии СД 2-го типа не выявил достоверных различий между группами пациентов: в группе иДПП-4 + метформин ИМТ оказался незначительно выше – 32,5, чем в группе ПСМ + метформин – 31,9. Тем не менее, согласно классификации ожирения по Всемирной организации здравоохранения в зависимости от значений ИМТ все пациенты, вошедшие в анализ, имели ожирение 1-й степени. Динамики показателей ИМТ в сравниваемых группах выявлено не было (см. табл. 2).

Анализ частоты гипогликемий у пациентов свидетельствует о крайне низком уровне репортирования данных эпизодов в ФРСД – в обеих группах менее 0,1% пациентов имели эти данные. Тем не менее частота зарегистрированных эпизодов гипогликемий в группе пациентов на терапии иДПП-4 + метформин была в 4 раза меньше по сравнению с ПСМ + метформин, что составило 2,3 против 10,0 эпизодов в месяц (см. табл. 2).

Виды осложнений	Группа осложнений	Частота осложнений		p
		идПП-4 + метформин, ДИ 99%	ПСМ + метформин, ДИ 99%	
Диабетическая ретинопатия	Заболевания глаз	2,7% (ДИ 1,9–3,5%)	5,2% (ДИ 4,3–6,2%)	<0,01
Диабетическая катаракта				
Атеросклероз	ССЗ	3,0% (ДИ 2,1–3,9%)	5,3% (ДИ 4,3–6,3%)	<0,01
Ишемическая болезнь сердца				
Инфаркт миокарда				
Хроническая сердечная недостаточность				
Цереброваскулярные заболевания	Заболевания нижних конечностей	0,7% (ДИ 0,2–1,2%)	0,7% (ДИ 0,3–1,1%)	>0,9*
СДС				
Ампутация				

*Различия статистически незначимы.

ТН препарата	Действующее вещество + метформин	Дозировки, мг	Суточная доза, таб.	Стоимость годовой терапии, руб.
<i>ФК идПП-4 + метформин</i>				
Галвус Мет	Вилдаглиптин	50+1000; 50+500; 50+850	2	38 298
Янумет	Ситаглиптин	50+1000; 50+500; 50+850	2	38 818
Комбоглиз Пролонг	Саксаглиптин	2,5+1000; 5+1000	2	44 357
Вилдомет	Алоглиптин	12,5+500; 2,5+1000	2	20 857
Средняя стоимость комбинации идПП-4 + метформин (среднее арифметическое)				35 583
Итоговая средняя стоимость комбинации идПП-4 + метформин (среднее взвешенное, с учетом частоты применения препаратов внутри группы)				38 786
<i>ФК ПСМ + метформин</i>				
Амарил М	Глимепирид	2+500	2	18 957
Багомет Плюс	Глибенкламид	2,5+500; 5+500	3	8101
Глибомет	Глибенкламид	2,5+400	3	8997
Глимекомб	Гликлазид	40+500	2	6619
Глюконорм	Глибенкламид	2,5+400	3	6663
Глюкованс	Глибенкламид	2,5+500; 5+500	3	10 168
Метглиб	Глибенкламид	2,5+400	3	5248
Средняя стоимость комбинации ПСМ + метформин (среднее арифметическое)				9250
Итоговая средняя стоимость комбинации ПСМ + метформин (среднее взвешенное, с учетом частоты применения препаратов внутри группы)				9313

В рамках анализа критерия фармакоэкономической эффективности рассматривались все осложнения, указанные в карте регистрации и наблюдения пациентов с СД 2-го типа ФРСД. Несмотря на упразднение в 2015 г. диагноза «диабетическая макроангиопатия», в анализ были включены эти данные, поскольку в выборку вошли данные с 2010 по 2017 г. включительно (рис. 2).

Частота развития хронических осложнений из расчета на 1 год получаемой терапии представлена в табл. 3.

В группе ПСМ + метформин частота заболеваний глаз и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) оказалась выше в сравнении с группой пациентов на терапии идПП-4 + метформин ($p < 0,01$); см. табл. 3.

Для проведения анализа «затраты–эффективность» в качестве критерия эффективности была взята доля пациентов, у которых не развилось осложнений, связанных с поражением глаз, ССЗ и заболеваний нижних конечностей. В результате анализа частоты осложнений взятой выборки доля пациентов с СД 2-го типа, не имевших ни одного случая наступления перечисленных осложнений в группе идПП-4 + метформин, составила 94%, а в группе ПСМ + метформин – 89% (рис. 3).

Анализ затрат

На I этапе были определены затраты на основную фармакотерапию лекарственными препаратами СД 2-го типа. В рамках анализа комбинированных препаратов для расчета годовой стоимости терапии использовались консолидированные данные по ценам розничного рынка РФ (на базе данных розничных цен IMS Health). Итоговая стоимость терапии в зависимости от торгового наименования (ТН) препарата представлена в табл. 4.

Средняя стоимость (с учетом частоты применения конкретных препаратов) ФК идПП-4 + метформин составила 38 786 руб., а ПСМ + метформин – 9 313 руб. (см. табл. 4).

Расчет прямых и непрямых медицинских затрат, связанных с лечением осложнений (табл. 5) показал, что самой затратной является терапия ССЗ. В среднем расходы на лечение одного сердечно-сосудистого осложнения составляют 129 854 руб. в год, из них 52,4% приходится на долю прямых медицинских затрат, и 22,5% составляют прямые немедицинские и 25,1% непрямые затраты соответственно.

Средние затраты на лечение осложнений в группе идПП-4 + метформин в расчете на одного пациента в год были ниже на

Таблица 5. Затраты на лечение одного случая осложнения СД 2-го типа в год по РФ (руб.)

Осложнения	Прямые медицинские затраты			Прямые немедицинские затраты		Непрямые затраты потери ВРП от		Итого стоимость
	АМБП	СТАЦП	СМП	оплата БЛ	выплаты по инвалидности	ВНТ	инвалидности	
Диабетическая ретинопатия	9 298	34 076	–	18 420	373	21 216	374	83 757
Диабетическая катаракта	9 298	34 076		19 998	373	23 034	374	87 153
Атеросклероз	9 298	28 616		13 157	–	15 154	–	66 225
Ишемическая болезнь сердца	9 298	45 576	2 815	13 157	9207	15 154	9 193	104 400
Инфаркт миокарда	9 298	55 367	2 815	42 102	9207	48 493	9 193	176 475
Хроническая сердечная недостаточность	9298	41 387	–	5263	9207	6062	9193	80 410
Цереброваскулярные заболевания	9298	114 239	2815	35 787	9 207	41 219	9193	221 758
СДС	9298	39 942	–	16 841	207	19 397	228	85 913
Ампутация	9298	38 643		39 471	207	45 462	228	133 309

Примечание. БЛ – больничный лист.

Рис. 3. Критерий эффективности (частота неразвития осложнений), %.

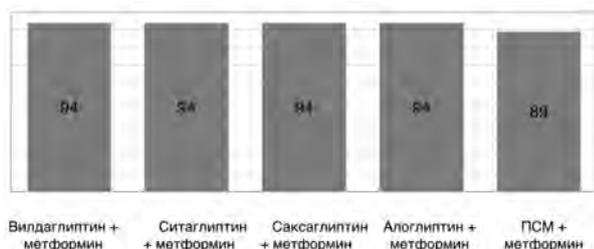
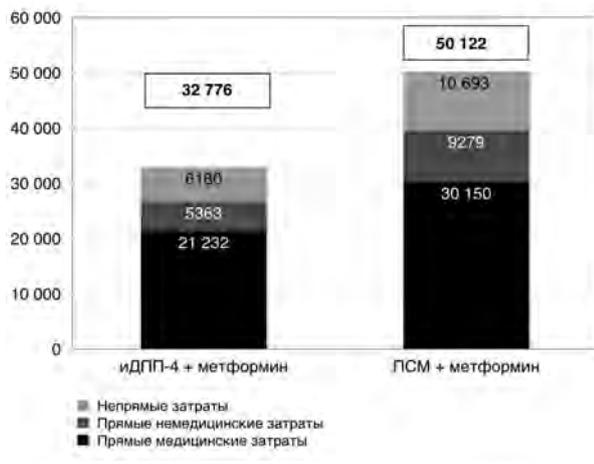


Рис. 4. Средние затраты на лечение осложнений СД 2-го типа на одного пациента в год (руб.).



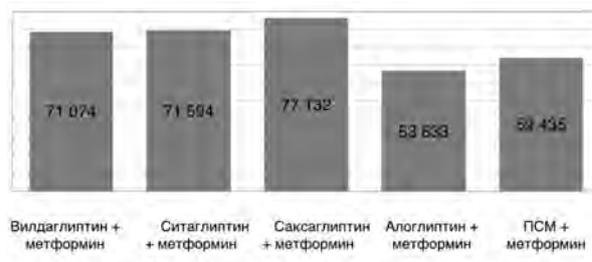
35%, в сравнении с группой ПСМ + метформин (32 776 руб. vs 50 122 руб. соответственно); рис. 4.

Общие затраты с учетом стоимости лекарственной терапии в год на лечение одного пациента с использованием комбинации ПСМ + метформин составили 59 435 руб., иДПП-4 + метформин – 71 562 руб., в том числе комбинация алоглиптин + метформин – 53 633 руб. (рис. 5).

Анализ влияния на бюджет

Согласно данным ФРСД на март 2018 г., доля назначений ФК иДПП-4 + метформин составляет 13%, ПСМ + метформин – 87% (см. рис. 1), в соответствии с данной структурой назначения расчетные государственные затраты на лечение пациентов с СД 2-го типа, находящихся на терапии ФК с метформином, составляют 7,9 млрд. руб. в год. Стоимость затрат с учетом дисконтирования за прогнозируемый 5-лет-

Рис. 5. Общие затраты на 1 пациента в год (руб.).



ний период (2019–2023 гг.) составит 45,9 млрд руб., из них 60% затрат будут приходиться на систему здравоохранения и остальные 40% составят расходы других государственных учреждений (ФСС, ПФ) и потери ВРП (рис. 6).

Увеличение распространенности СД 2-го типа обуславливает колоссальный рост затрат государства на его лечение, в среднем почти 0,5 млрд руб. в год. По данным ФРСД ежегодный прирост пациентов с СД 2-го типа составляет около 6% [4].

Прогнозная модель сокращения государственных затрат показала, что увеличение доли назначений наимыбм пациентам препаратов ФК иДПП-4 + метформин с текущих 13 до 50% позволит сократить затраты на 832 млн руб. за 5 лет или в среднем 166 млн руб. в год, в первую очередь за счет сокращения расходов на лечение осложнений (рис. 7).

Анализ «затраты–эффективность»

Основываясь на данных анализа затрат и анализа эффективности, был определен показатель «затраты–эффективность» – расчетный показатель, отражающий затраты на терапию одного пациента без осложнений (cost-effectiveness ratio – CER); рис. 8. По результатам анализа средний показатель CER у ФК иДПП-4 + метформин составил 73 079 руб. против 66 954 руб. в группе ПСМ + метформин. В группе иДПП-4 + метформин значения CER варьировали от 82 459 до 57 337 руб.

Комбинация алоглиптин + метформин показала более выраженный экономический результат – CER алоглиптин + метформин на 14% (9617 руб.) ниже, чем CER ПСМ + метформин (см. рис. 8).

Анализ минимизации затрат

Анализ минимизации затрат был проведен с учетом стоимости сахароснижающей терапии. Поскольку внутри группы иДПП-4 + метформин эффективность и терапевтические дозы препаратов были признаны сопоставимыми, проведено сравнение стоимости терапии среди следующих препаратов:

Рис. 6. Затраты на лечение пациентов с СД 2-го типа, получающих ФК с метформином, с учетом дисконтирования (руб.).

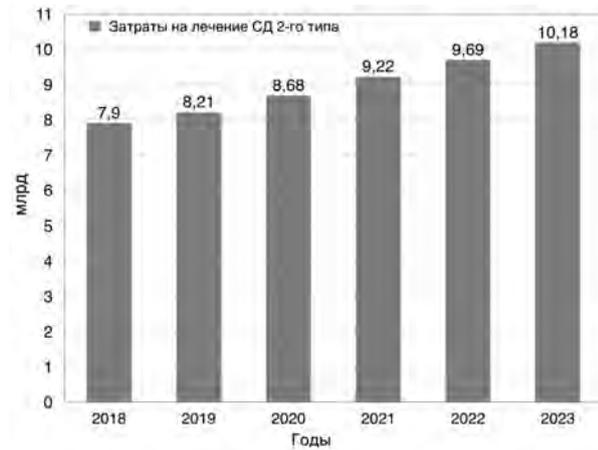
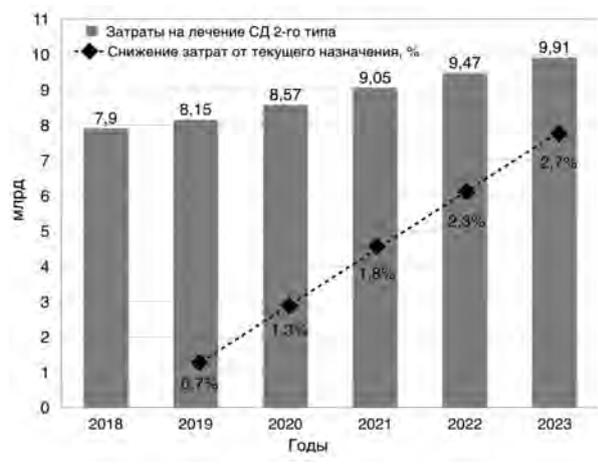


Рис. 7. Затраты на лечение пациентов с СД 2-го типа при увеличении доли назначения ФК иДПП-4+ метформин до 50%, с учетом дисконтирования (руб.).



вилдаглиптин + метформин (Галвус Мет), ситаглиптин + метформин (Янумет), саксаглиптин + метформин (Комбоглиз Пролонг) и алоглиптин + метформин (ВипдOMET).

Стоимость терапии с использованием препарата алоглиптин + метформин (ВипдOMET) оказалась существенно ниже других ФК иДПП-4 + метформин, в частности на 46% дешевле терапии препаратом вилдаглиптин + метформин (Галвус Мет) или ситаглиптин + метформин (Янумет) и на 53% доступнее терапии препаратом саксаглиптин + метформин (Комбоглиз Пролонг); рис. 9.

Анализ чувствительности

Чтобы проверить зависимость конечных результатов исследования от переменных параметров (например, от стоимости упаковки препаратов сравнения), был проведен однофакторный анализ чувствительности. В ходе анализа производилось изменение цены на лекарственные препараты в диапазоне $\pm 10\%$. Данный анализ показал, что даже при увеличении стоимости препарата алоглиптин + метформин (ВипдOMET) на 85% он остается самым экономически оправданным по сравнению с другими ФК иДПП-4 + метформин с точки зрения анализа «минимизации затрат».

Ограничения исследования

1. Большая длительность СД в группе ПСМ + метформин с сохранением различий при делении по возрастным группам.
2. По фактическим данным ФРСД оценивалась средняя частота осложнений в расчете на 1 год терапии. Исходя

Рис. 8. CER (коэффициент «затраты-эффективность»).

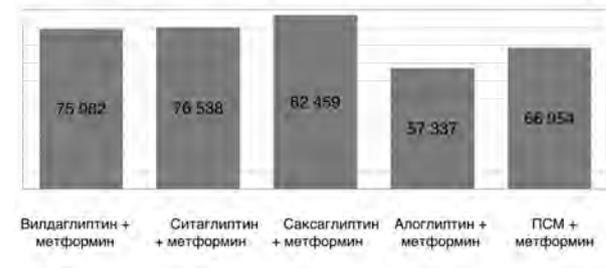
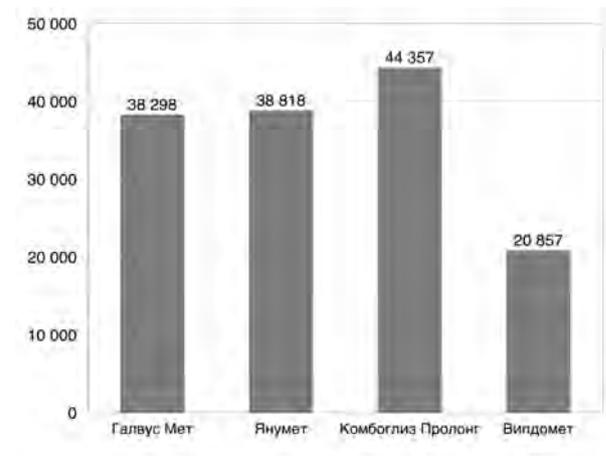


Рис. 9. Годовая стоимость терапии комбинированными препаратами иДПП-4 + метформин (руб.).



из необязательного формата регистрации данных о наличии осложнений в ФРСД, это могло оказать влияние на полученные результаты, но, поскольку данное ограничение применимо к обеим группам терапии, его влияние расценивалось как незначительное.

3. Поскольку в анализируемый период происходило изменение парадигмы диагностики хронической болезни почек (ХБП) с переходом к оценке поражения почек по скорости клубочковой фильтрации, это существенно повлияло на повышение распространенности ХБП [18], оценка развития ХБП в данный анализ не включалась.
4. В связи с отсутствием достаточных данных по частоте гипогликемий по материалам ФРСД, а также информации о релевантной стоимости законченного случая лечения такого исхода, из экономического анализа исключены затраты на лечение эпизода гипогликемии.

Обсуждение

Существуют различные подходы к фармакоэкономическому анализу. Среди них выделяют методы оценки экономического ущерба заболеваний в целом, такие как «анализ стоимости болезни», и методы, предназначенные для сравнительного анализа медицинских технологий, в том числе различных вариантов медикаментозной терапии. В нашем исследовании использовались методы фармакоэкономического анализа, рекомендованные Международным обществом фармакоэкономических исследований (The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research – ISPOR) для проведения сравнительной экономической эффективности различных видов терапии, утвержденные отечественными методическими рекомендациями для оценки показателя «затраты-эффективность» [10, 19]. В свою очередь в определении данного параметра заложена возможная вариативность контроля исходов, а именно: «затраты-эффектив-

ность» – это «тип клинико-экономического анализа, при котором проводят сравнение затрат (в денежных единицах) и последствий (в натуральных единицах, например, сохраненные годы жизни, выявленные случаи, события без осложнений, предотвращенные дни госпитализации или нетрудоспособности и др.) применения 2 и более лекарственных препаратов» [10].

Выбор сравниваемых групп основывался на оценке структуры терапии пациентов с СД 2-го типа по данным ФРСД. Наиболее часто используемыми пероральными препаратами являются метформин и сульфонилмочевина, как в монотерапии (достигающие доли 63,4% и 34,6%, соответственно), так и в составе двойных (89,4%) и тройных (71,9%) комбинаций [4]. При этом у пациентов с СД 2-го типа, которые, как правило, получают большое количество лекарственных препаратов, ФК имеют безусловные преимущества в плане приверженности лечению. В связи с этим в качестве объекта оценки фармакоэкономической эффективности избраны ФК ПСМ + метформин по сравнению с иДПП-4 + метформин.

В нашем анализе в качестве основного критерия мы использовали оценку «событий без осложнений», показавшую большую долю пациентов без осложнений в группе иДПП-4 + метформин по сравнению с ПСМ + метформин при сопоставимой длительности терапии в различных возрастных группах. При этом в нашем исследовании существуют определенные ограничения, связанные, в том числе, с различиями в клинической характеристике групп, а именно: большей длительностью СД на момент назначения терапии у пациентов группы ПСМ + метформин, что могло повлиять на полученные результаты. Различия в длительности СД на момент старта терапии могут быть связаны с отличиями клинических подходов практических врачей к назначению данных групп препаратов, которые не удалось устранить даже методом сопоставления групп propensity score, в то время как исходный уровень HbA_{1c} клинически не имел принципиальных различий.

Полученные результаты анализа клинической эффективности и безопасности изучаемых ФК в рамках нашего исследования, в целом, согласуются с результатами зарубежных клинических исследований. Установлено, что терапия пациентов иДПП-4 (аглиптином) по сравнению с применением ПСМ (глипизид) в течение 2 лет характеризуется более эффективным снижением уровня HbA_{1c} (на 0,68% vs 0,59%, $p < 0,001$) и концентрации глюкозы плазмы натощак [5]. В нашем исследовании динамика уровня HbA_{1c} в группах была сопоставима (иДПП-4 + метформин – -0,3%, ПСМ + метформин – -0,2%). В исследовании С.-С. Chang и соавт. (2017 г.) отмечалось, что препараты иДПП-4 положительно влияют на снижение риска развития заболеваний периферических артерий (ЗПА), снижение риска ЗПА на 16% [отношение рисков – ОР 0,84 (0,80–0,88); $p < 0,001$] и риска ампутаций нижних конечностей на 35% – ОР 0,65 (0,54–0,79); $p < 0,001$ [6]. В исследовании SPEAD-A (2016 г.) зафиксировано улучшение показателей толщины комплекса интима-медиа, что косвенно отражает более благоприятный прогноз в отношении риска развития ССЗ [7]. Полученные результаты анализа частоты осложнений в группе иДПП-4 + метформин в нашем исследовании не показали значимого снижения частоты поражения нижних конечностей (синдрома диабетической стопы – СДС и ампутаций), частота развития заболеваний глаз в группе иДПП-4 + метформин ниже в 1,9 раза ($p < 0,01$), суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений – в 1,8 раза ($p < 0,01$) по сравнению с группой ПСМ + метформин. Кроме того, в ряде исследований была отмечена высокая степень приверженности пациентов лечению иДПП-4 в сочетании с низкой частотой возникновения нежелательных явлений [8].

Заключение

В настоящее время ПСМ остаются наиболее часто назначаемыми препаратами, в том числе в связи с тем, что они воспринимаются практическими врачами и организациями здравоохранения как наиболее «дешевые» препараты. Результаты нашего исследования, основанные на анализе когорты пациентов по данным регистра СД, отражающего портрет пациента в реальной клинической практике, указывают на меньшую частоту развития микро- и макрососудистых осложнений при старте терапии ФК иДПП-4 + метформин по сравнению с ПСМ + метформин, при сопоставимых показателях динамики HbA_{1c} . С позиций соотношения «затраты–эффективность», учитывая уровень не только прямых, но и непрямых затрат, данные результаты позволяют говорить об экономических преимуществах комбинации иДПП-4 + метформин по сравнению с ПСМ + метформин.

Информация о финансировании. Для анализа результатов использованы деперсонифицированные выборки ФРСД, курируемого ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в рамках государственного задания АААА-А18-118051590061-9.

Благодарности. Авторы выражают благодарность компаниям ОА «Астон Консалтинг» и ООО «Такеда Фармасьютикалс» за поддержку при подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. 2020; 43 (Suppl. 1): S98-S110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
- International Diabetes Federation. Recommendations for managing Type 2 Diabetes in primary care. 2017: 1–43. 10.1016/j.diabres.2017.09.002
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. Сахарный диабет. 2019; 22. (1S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi, A.Yu. Maiorova. 9-i vyp. Sakharnyi diabet. 2019; 22. (1S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019; 22 (2S): 4–61. DOI: 10.14341/DM12208
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Atlas registra sakharnogo diabeta Rossiiskoi Federatsii. Status 2018 g. Sakharnyi diabet. 2019; 22 (2S): 4–61. DOI: 10.14341/DM12208 (in Russian).]
- Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study (ENDURE). Diabet Obes Metab 2014; 16: 1239–46. DOI: 10.1111/dom.12377
- Chang CC, Chen YT, Hsu CY et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, peripheral arterial disease and lower extremity amputation risk in diabetic patients. Am J Med 2017; 3: 348–55. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.10.016
- Mita T, Katakami N, Yoshii H et al. Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). Diabetes Care 2016; 39 (1): 139–48. DOI: 10.2337/dc15-0781
- Ishii H, Hayashino Y, Akai Y et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as preferable oral hypoglycemic agents in terms of treatment satisfaction: results from a multicenter, 12-week, open label, randomized controlled study in Japan (PREFERENCE 4 study). J Diabet Invest 2018; 9: 137–45. DOI: 10.1111/jdi.12659
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты–эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. 2012; 5 (4): 3–8.
[Iagudina R.I., Kulikov A.Yu., Metelkin I.A. Metodologiya analiza "zatraty-effektivnost" pri provedenii farmakoekonomicheskikh issledovaniy. Farmakoekonomika. 2012; 5 (4): 3–8 (in Russian).]

10. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ЦЭККМП. 2018; с. 1–20.
[Omel'yanovskii V.V., Avksent'eva M.V. et al. Metodicheskie rekomendatsii po provedeniiu sravnitel'noi kliniko-ekonomicheskoi otsenki lekarstvennogo preparata. TsEKKMP. 2018; s. 1–20 (in Russian).]
11. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В. и др. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ЦЭККМП. 2018; с. 1–28.
[Omel'yanovskii V.V., Avksent'eva M.V. et al. Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliianiia na biudzhel v ramkakh realizatsii programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi. TsEKKMP. 2018; s. 1–28 (in Russian).]
12. Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях в рамках Территориальной программы ОМС 2018 по регионам РФ.
[Tarify na oplatu meditsinskoi pomoshchi, okazyvaemoi v ambulatornykh usloviakh v ramkakh Territorial'noi programmy OMS 2018 po regionam RF. (in Russian).]
13. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников по полному кругу организаций по субъектам Российской Федерации за 2017 www.gks.ru/free_doc/new_site/population/trud/sr-zarplata/t2.xlsx
[Srednemesiachnaia nominal'naia nachislennaia zarobotnaia plata rabotnikov po polnomu krugu organizatsii po sub'ektam Rossiiskoi Federatsii za 2017 www.gks.ru/free_doc/new_site/population/trud/sr-zarplata/t2.xlsx (in Russian).]
14. Размеры социальной пенсии (по инвалидности) 2018, Пенсионный фонд Российской Федерации <http://www.pfrf.ru/knopki/zhizn-445>
[Razmery sotsial'noi pensii (po invalidnosti) 2018, Pensionnyi fond Rossiiskoi Federatsii <http://www.pfrf.ru/knopki/zhizn-445> (in Russian).]
15. Размеры ежемесячных денежных выплат (по инвалидности) 2018, Пенсионный фонд Российской Федерации <http://www.pfrf.ru/knopki/zhizn-430>
[Razmery ezhemesiachnykh denezhnykh vyplat (po invalidnosti) 2018, Pensionnyi fond Rossiiskoi Federatsii <http://www.pfrf.ru/knopki/zhizn-430> (in Russian).]
16. Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах (в соответствии с МКБ 10) <http://docs.cntd.ru/document/902358945>
[Orientirovochnye sroki vremennoi netrudospobnosti pri naibolee rasprostranennykh zabolovaniakh i travmakh (v sootvetstvi s MKB 10) <http://docs.cntd.ru/document/902358945> (in Russian).]
17. ВВП на душу населения по РФ за 2017 http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/
[VRP na dushu naseleniia po RF za 2017 http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/ (in Russian).]
18. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 160–9. DOI: 10.14341/DM9392
[Shamkhalova M.Sh., Vikulova O.K., Zhelezniakova A.V. et al. Epidemiologiia khronicheskoi bolezni pochek v Rossiiskoi Federatsii po dannym Federal'nogo registra vzroslykh patsientov s sakharnym diabetom (2013–2016 gg.). Sakharnyi diabet. 2018; 21 (3): 160–9. DOI: 10.14341/DM9392 (in Russian).]
19. Huseareu D, Drummond M, Petrou S et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) – Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in Health 2013; 16: 231–50.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бухаров Кирилл Геннадьевич – ст. специалист по фармакоэкономике АО «Астон консалтинг». E-mail: kgb_cv@mail.ru

Викулова Ольга Константиновна – канд. мед. наук, доц., зав. отд-нием эпидемиологии и государственного регистра сахарного диабета, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: gos.registr@endocrincentr.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; eLibrary SPIN: 9790-2665

Галстян Гагик Радикович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: galstyanagagik964@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509

Масиенко Марина Сергеевна – специалист по фармакоэкономике АО «Астон Консалтинг». E-mail: m.masienko@aston-health.com

Демура Софья Александровна – канд. мед. наук, доц., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. Сеченова». E-mail: sarah3618@gmail.com

Стройлова Юлия Юрьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. Сеченова», «НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского» ФГБОУ ВО МГУ. E-mail: ykama@mail@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; eLibrary SPIN: 7584-7015

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: nephro@endocrincentr.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6542-2552>; eLibrary SPIN: 6823-5049

Kirill G. Bukharov – strategic consulting department head, Aston Consulting. E-mail: kgb_cv@mail.ru

Olga K. Vikulova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: gos.registr@endocrincentr.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; eLibrary SPIN: 9790-2665

Gagik R. Galstyan – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre. E-mail: galstyanagagik964@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509

Marina S. Masienko – pharmacoeconomics specialist, Aston Consulting. E-mail: m.masienko@aston-health.com

Sofia A. Demura – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: sarah3618@gmail.com

Yulia Y. Stroylova – Cand. Sci. (Biol.), Sechenov First Moscow State Medical University, Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology. E-mail: ykama@mail@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; eLibrary SPIN: 7584-7015

Marina V. Shestakova – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre. E-mail: nephro@endocrincentr.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6542-2552>; eLibrary SPIN: 6823-5049

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.06.2020

Некоммерческие системы введения инсулина в замкнутом контуре

Д.Ю. Сорокин, Д.Н. Лаптев[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

[✉]laptevdn@yandex.ru

Аннотация

Несмотря на современные достижения и возможности в контроле сахарного диабета (СД) 1-го типа, достижение компенсации требует от пациентов их активного участия и наблюдается только у 16–35% пациентов. С целью повышения эффективности контроля СД 1-го типа и повышения качества жизни у пациентов с СД 1-го типа разрабатываются системы введения инсулина в замкнутом контуре, автоматически регулирующие подачу инсулина по данным гликемии. В настоящее время на рынке нет одобренных к использованию коммерческих систем подобного рода, в связи с чем сообщества пациентов самостоятельно пытаются реализовать данный подход, который получил название «искусственная поджелудочная железа сделай сам» (Artificial Pancreas System Do-It-Yourself – APSDIY). APSDIY не проходили клинических исследований, официально не зарегистрированы, создаются и поддерживаются пациентами самостоятельно, что требует наличия технических навыков. Вся ответственность по их использованию ложится полностью на пользователей. APSDIY представлены 3 основными компонентами: инсулиновой помпой, системой непрерывного мониторинга глюкозы и математическим алгоритмом. Механизм работы APSDIY сводится к анализу алгоритмом поступающей информации от непрерывного мониторинга глюкозы, прогнозированию трендов гликемии и последующим изменениям доз инсулинотерапии для сохранения гликемии в целевых значениях. Опубликованы результаты отдельных нерандомизированных исследований, в целом свидетельствующих о достаточной эффективности APSDIY: снижение гликированного гемоглобина, увеличение времени в целевом диапазоне, снижение вариабельности гликемии, улучшение качества жизни. Однако нет достоверной информации об их безопасности. Отсутствие финансирования является главной проблемой в проведении рандомизированных исследований. Отсутствие разрешения на использование не позволяет врачу инициировать терапию замкнутым контуром, но ему следует информировать пациентов и предупреждать их о рисках использования данных систем. Несмотря на существующие ограничения, число пользователей APSDIY увеличивается с каждым годом. Необходимы дальнейшие исследования в отношении вопросов эффективности и безопасности APSDIY для определения перспектив развития и использования данных систем.

Ключевые слова: сахарный диабет, системы введения инсулина в замкнутом контуре, искусственная поджелудочная железа.

Для цитирования: Сорокин Д.Ю., Лаптев Д.Н. Некоммерческие системы введения инсулина в замкнутом контуре. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 27–30. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200117

Review

Non-commercial insulin delivery closed-loop systems

Danil Iu. Sorokin, Dmitry N. Laptev[✉]

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

[✉]laptevdn@yandex.ru

Abstract

Despite present-day development and opportunities of diabetes mellitus (DM) type 1 control achievement of disease compensation requires active participation of the patients and is observed only in 16–35% of patients. To improve effectiveness of DM type 1 control and quality of life of DM 1 patients insulin delivery closed-loop systems are being developed that regulate insulin delivery consistently to glycemia levels. At present time there are no approved commercial systems of this kind. That is why patients' communities are trying on their own to implement this approach that was named Artificial Pancreas System Do-It-Yourself (APSDIY). APSDIY underwent no clinical trials, were not authorized for use, are developed and operated by patients themselves that requires certain technical skills. The users take full responsibility for the device use. APSDIY consists of three components: insulin pump, continuous glucose monitoring system, and mathematical algorithm. APSDIY operating principle is represented by mathematical analysis of incoming data from continuous glucose monitoring system, prognosing glycemia trend and following changes of insulin dosage for maintaining target glucose level. Results of several non-randomized studies were published that mainly show sufficient effectiveness of APSDIY use with decrease of glycosylated hemoglobin level, increase of time of glucose target levels maintenance, decrease of glycemia variability, and quality of life improvement. Although there is no reliable information on its safety. The lack of financing is the main problem in randomized studies conducting. Absence of authorization for use does not allow medical practitioners to initiate treatment using insulin delivery closed-loop systems, but they should inform patients and warn them of the risks of using these systems. Despite existing limitations, the number of APSDIY users is increasing every year. Further research is necessary for APSDIY effectiveness and safety evaluation, and for determination of these systems development and use perspectives.

Key words: diabetes mellitus, automated insulin delivery closed-loop system, artificial pancreas system.

For citation: Sorokin D.Iu., Laptev D.N. Non-commercial insulin delivery closed-loop systems. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 27–30. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200117

Введение

Проведенное более 30 лет назад исследование DCCT и последовавшее за ним EDIC показали эффективность интенсифицированной инсулинотерапии для снижения риска развития и прогрессирования осложнений, связанных с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. В настоящее время наиболее эффективным среди официально одобренных методом интенсифицированной инсулинотерапии является непрерывное подкожное введение инсулина с помощью инсулиновых помп (ИП), или помповая инсулинотерапия [1, 2]. В настоящее время число пользователей ИП в Российской Федерации составляет около 25 тыс. человек, из них около 10 тыс. – дети и подростки в возрасте до 18 лет.

Помповая инсулинотерапия может быть дополнена непрерывным мониторингом глюкозы (НМГ), который стал более точным, простым в использовании и доступным, что привело к его широкому использованию у пациентов в повсе-

дневной практике. Последние разновидности ИП, дополненных НМГ (ИП-НМГ), обладают функциями автоматического прекращения подачи инсулина при или перед (предиктивно) возникновением гипогликемии, но не имеют возможности самостоятельно реагировать на гипергликемию.

Несмотря на все те преимущества и возможности, которые дают современные ИП и НМГ, только ~21% всех детей, 16% подростков [3] и 35% взрослых [4] с СД 1-го типа достигают компенсации гликемического контроля (уровень целевого гликированного гемоглобина – HbA_{1c} < 7%). Это связано с необходимостью активного участия и большого количества знаний о диабете у пациентов с СД 1-го типа и родителей.

Одним из выходов в сложившейся ситуации является разработка автоматизированных систем введения инсулина, известных как системы с замкнутым контуром или обратной связью (closed-loop), именуемые также «искусственной поджелудочной железой». Эти системы способны

самостоятельно регулировать подачу инсулина в ответ как на гипогликемию (фактическую или прогнозируемую), так и на гипергликемию. В настоящее время подобного рода коммерческие системы находятся только в стадии разработки [5, 6]. Поэтому пациенты, движимые желанием достижения компенсации СД 1-го типа и снижения бремени диабета (улучшение качества жизни), объединяются в интернет-сообщества, где самостоятельно разрабатывают устройства для достижения данных целей [7, 8]. Одним из результатов их работы явилась разработка так называемой искусственной поджелудочной железы «сделай сам» (Artificial Pancreas System Do-It-Yourself – APSDIY). В мире с каждым годом увеличивается число пользователей APSDIY как среди взрослого, так и детского населения, и на текущий момент более 1500 пациентов с диабетом пользуются данными системами, в связи с чем целесообразно рассмотрение вопроса о безопасности и эффективности их применения.

Искусственная поджелудочная железа «сделай сам»

APSDIY – это незарегистрированная ни в одном здравоохранении мира система подачи инсулина в замкнутом контуре, которая создается и настраивается пациентами самостоятельно. Данные системы не проходили клинических исследований, поэтому вся ответственность по их использованию ложится полностью на пациента или его родителя. Информацию по созданию замкнутого контура можно найти бесплатно в сети Интернет. В большинстве случаев данными системами пользуются мотивированные пациенты, которые, имея удовлетворительную компенсацию СД 1-го типа (~HbA_{1c} до использования APSDIY 7,1%), желают достичь лучших показателей гликемического контроля (~HbA_{1c} после перехода на APSDIY 6,2%) при параллельном улучшении качества жизни [7–10].

APSDIY состоит из ИП, НМГ и алгоритма. Задачей алгоритма является прием поступающей от НМГ информации об уровне глюкозы, ее анализ и прогнозирование ожидаемых показателей для автоматического изменения доз инсулина ИП и поддержания гликемии в целевых значениях. Выделяют три основных вида систем замкнутого контура APSDIY: OpenAPS, AndroidAPS и Loop. Для каждого контура может быть использована фактически любая коммерческая система НМГ в реальном времени и система флеш-мониторинга глюкозы (ФМГ), модифицированная с помощью дополнительного программного и технического обеспечения. В OpenAPS используется только ИП Medtronic (в основном 712, 722, 754). Также используется 3-е дополнительное устройство (Rig OpenAPS), где располагается алгоритм; пользователь должен собрать его самостоятельно, состоит оно из микрокомпьютера, платы расширения для микрокомпьютера с радиомодулем 900 МГц и аккумулятора. Существует 2 основные версии этого алгоритма: Advanced Meal Assist, работающий с изменением только временной базальной скорости, и SuperMicroBoluses, который дополнительно может вводить микродозы базального инсулина. AndroidAPS применяет тот же алгоритм, что и OpenAPS, однако располагается он на смартфоне (не требует дополнительного 3-го устройства) и связывается с НМГ и ИП с помощью Bluetooth. Данный вид контура использует ИП Accu-Chek и OmniPod. В отличие от 2 предыдущих APSDIY Loop имеет собственный алгоритм и требует небольшого радиоустройства для связи между ИП, НМГ и устройством под управлением iOS [7, 9–11].

Технические возможности и недостатки APSDIY

Ключевой особенностью APSDIY является автоматическая корректировка уровня гликемии: за основу берутся базовые настройки базального инсулина ИП, которые затем изменяются на основании накапливаемых данных; при необходимости возможно автоматическое изменение болюс-

ного коэффициента, фактора чувствительности к инсулину (коррекционная доза инсулина).

Дополнительные возможности:

- менее точно считать количество углеводов и не учитывать белки и жиры в употребляемой еде на основные приемы пищи;
- совершать дополнительный прием пищи в пределах 1 хлебной единицы без введения болюсного инсулина (система сама справится с подъемом гликемии);
- задавать временные цели – определенный уровень глюкозы крови через некий промежуток времени для тех или иных мероприятий (например, уровень глюкозы крови 5,0 ммоль/л перед приемом пищи через 1 ч);
- дистанционно наблюдать за уровнем гликемии, состоянием системы и вводить данные (через Интернет с помощью дополнительного программного обеспечения);
- оповещать об имеющихся проблемах с устройством (низкий заряд батареи и т.д.) и трендах гликемии (необходимость приема углеводов для купирования гипогликемии).

К основным недостаткам данной системы относится сохраняющаяся необходимость контроля работоспособности комплектующих и ухода за ними: калибровка НМГ, оценка состояния гликемического профиля по данным глюкометра, замена инфузионного набора ИП, сохраняющийся подсчет хлебных единиц. Немалые трудности возникают во время сборки и настройки замкнутого контура, которые сводятся к наличию базовых технических знаний (в частности, программирования) и правильных первичных настроек инсулинотерапии, которые система самостоятельно рассчитать не может. Возможные сбои во время эксплуатации также требуют знаний и навыка оперативного их решения и готовности вернуться к ручному управлению инсулинотерапией [7, 9–12].

Проводимые исследования использования APSDIY и их результаты

К настоящему времени не опубликовано результатов ни одного рандомизированного клинического исследования по эффективности и безопасности применения замкнутого контура APSDIY. Одной из причин этого является отсутствие финансирования. Сообщество WeAreNotWaiting организовано виртуальное хранилище данных, куда пользователи системы APSDIY могут анонимно отправлять свои данные по контролю диабета [8, 9]. Такие данные дают представление о применении замкнутого контура в повседневных условиях. Доступ для ознакомления и использования в исследовательских целях к данным хранилища свободный.

В доступной литературе имеются отдельные, единичные результаты использования APSDIY. Так A. Melmer и соавт. провели ретроспективный анализ данных НМГ за 19 495 дней (53,4 года), полученных от 80 пользователей OpenAPS [9]. Авторы обнаружили, что люди, использующие APSDIY, в целом достигают рекомендованных показателей гликемии по данным НМГ [13]: время в целевом диапазоне более 70% (3,9–10,0 ммоль/л), ниже целевого диапазона – менее 4%, выше целевого диапазона – менее 25%. Опрос 209 родителей и родственников детей и подростков с СД 1-го типа из 21 страны показал снижение HbA_{1c} ~0,64% и увеличение времени в целевом диапазоне на 16,48% после начала использования APSDIY [9]. M. Litchman и соавт. [14] проанализировали результаты 328 пользователей OpenAPS в сообществе в Twitter и также получили данные о снижении HbA_{1c} и вариабельности гликемии, улучшении качества жизни. L. Petruzelkova и соавт. [15] провели пилотное исследование по оценке эффективности и безопасности использования APSDIY в сравнении с ИП-НМГ у детей во время пребывания в зимнем лыжном лагере продолжительностью в 3 дня. В исследовании участвовали 22 ребенка (возраст – 6–15 лет, средний уровень HbA_{1c} – 7,4±1,2%), разделенных на 2 группы: 1-я использовала AndroidAPS (n=10), 2-я – ИП с функцией предиктивного прекращения подачи инсулина (n=12). По результатам средний уровень

	OpenAPS	AndroidAPS	Loop
При создании APSDIY	ИП Medtronic от 90 000 до 230 000 руб. Rig OpenAPS: 10 000–25 000 руб.	ИП Accu-Chek ~100 000 руб. ИП OmniPod – помпа ~15 000 руб./мес, пульт ~35 000 руб.	ИП Accu-Chek ~100 000 руб. ИП OmniPod – помпа ~15 000 руб, пульт ~35 000 руб. Радиоустройство: RileyLink ~9 000 руб.
	ФМГ – ридер ~5500 руб., датчик ~4500 руб.; дополнительное программное и техническое обеспечение ~13 000 руб. НМГ Dexcom (G4/G5) – трансмиттер ~14 000 руб., сенсор ~4500 руб. НМГ Medtronic – трансмиттер ~30 000 руб., зарядное устройство для трансмиттера ~5000 руб., сенсор ~3500 руб.		
При использовании APSDIY (на 1 мес)	Помпа: расходный материал ~8500 руб.	Помпа Accu-Chek расходный материал ~5000 руб. OmniPod расходный материал ~150 000 руб.	Помпа Accu-Chek расходный материал ~ 5000 руб. OmniPod расходный материал ~150 000 руб.
	ФМГ – сенсор ~9000 руб. НМГ Dexcom (G4/G5) – сенсор ~16 500 руб. (каждые 3 мес приобретение трансмиттера) НМГ Medtronic – сенсор ~17 500 руб. (замена трансмиттера каждые 1–1,5 года)		

гликемии значимо не различался между системами и составил в 1-й группе 7,2 ммоль/л, во 2-й – 7,8 ммоль/л; время нахождения в целевом диапазоне – по 63%, а ниже целевого диапазона – 5 и 3% соответственно. Тяжелых гипогликемий и кетоацидотических состояний не зафиксировано. Полученные результаты говорят о потенциальной безопасности замкнутого контура APSDIY в сравнении с ИП-НМГ. Однако в группе детей с AndroidAPS в 4 раза чаще встречались проблемы с инфузионным набором ИП (8 случаев против 2), что могло повлиять на полученные результаты.

Таким образом, доступные в настоящее время результаты практического использования в целом свидетельствуют о достаточной эффективности APSDIY: снижении HbA_{1c}, увеличении времени в целевом диапазоне, снижении вариабельности гликемии, улучшении качества жизни.

Следует отметить, что коммерческие системы введения инсулина в замкнутом контуре, находящиеся в стадии разработки и исследований, показали схожие результаты по безопасности и эффективности [5, 6].

Вопросы безопасности, финансов и этики

Системы APSDIY не разработаны в соответствии с традиционными принципами, что в сочетании с отсутствием рандомизированных клинических исследований этих систем не позволяет однозначно ответить на вопрос об их безопасности [9]. При этом проведенные единичные исследования, опрос пользователей и анализ данных хранилища показали потенциальную безопасность данных систем замкнутого контура. До недавнего времени данные самооценки не использовались в клинической практике. Однако ранее проведенное норвежское исследование показало хорошее соответствие между интерпретацией результатов пациентами и врачебной трактовкой данных [8].

Расходы на создание и содержание типичных APSDIY представлены в табл. 1.

В РФ у детей с СД 1-го типа перевод на ИП и дальнейшее обеспечение расходным материалом осуществляются за счет государственных средств. В связи с этим самый бюджетный вариант – это AndroidAPS, где при создании APSDIY дополнительные траты будут только на компоненты НМГ (трансмиттер, ридер, система по преобразованию ФМГ). Во всех случаях замкнутых систем (за исключением использования ИП OmniPod) ежемесячные траты на поддержание работоспособности будут направлены на сенсоры НМГ – от 9000 до 17 500 руб. К дополнительным, не ежемесячным расходам, будут относиться расходы на трансмиттеры и годовая подписка на некоторые приложения ~6000 руб./год. Некоторые исследователи считают, что при появлении на рынке коммерческих систем введения инсулина в замкнутом контуре, разрешенных к применению, системы APSDIY будут дешевле обходиться как при покупке, так и при ежемесячном использовании [10].

Несмотря на те преимущества, которые может дать APSDIY, имеются существенные ограничения на использование таких систем. Очевидно, что в связи с отсутствием официальной регистрации на использование медицинские работники не должны инициировать, назначать или продвигать данный метод лечения. Отсутствие одобрения на применение существенно ограничивает поддержку пациента со стороны медицинских работников, представителей здравоохранения и производителей зарегистрированных медицинских изделий [7, 10].

По мнению ряда диабетологических сообществ, вопрос использования APSDIY может обсуждаться между врачом и пациентом, если он инициирован последним, особенно в части рисков и отсутствия медицинского одобрения. Врач должен обеспечить поддержку использования и предоставления авторизованных технологий (ИП, НМГ) при наличии показаний, даже при желании пациента использовать APSDIY. Также он может рекомендовать пациенту или родителю онлайн-сообщества APSDIY [7, 12].

Отсутствие достаточных данных, полученных при проведении соответствующих клинических исследований, оставляет открытым вопрос безопасности использования APSDIY. В случае развития неблагоприятных ситуаций отсутствие официального одобрения ограничивает и вызывает трудности при взаимодействии и реагировании официальных регуляторных органов, производителей зарегистрированных и незарегистрированных медицинских изделий и конечных пользователей [7].

Основные этические вопросы применения APSDIY вызваны отсутствием соответствующих современным требованиям клинической медицины объективных данных об эффективности и безопасности этих систем. Этические и правовые вопросы особо актуальны у детей с СД 1-го типа, где ответственность за использование несертифицированной технологии лежит на родителях, а не на непосредственных пользователей. Это накладывает дополнительные требования к техническим и медицинским знаниям и навыкам родителей [7, 8, 10].

Обсуждение

Несмотря на недавнее появление APSDIY, за последние 3 года число пользователей увеличилось более чем в 15 раз и продолжает расти. В первую очередь это связано с отсутствием коммерческих аналогов на рынке, развитием технологий до соответствующего уровня и повсеместной доступностью компонентов данных систем. Информация о создании и использовании, а также программное обеспечение размещены в сети Интернет бесплатно, дополнительные расходы минимизированы в связи с применением в качестве компонентов одобренных ИП и НМГ и обеспечением расходными материалами к ним. В основном пациенты, использующие системы APSDIY, являются изначально ком-

Таблица 2. Потенциальные преимущества и недостатки	
Плюсы	Минусы
<ul style="list-style-type: none"> • Улучшение гликемического контроля • Снижение бремени диабета на пациента и его окружающих • Возможность дистанционного контроля и введения данных • Финансовая и общая доступность • Снижение нагрузки на медицинский персонал 	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие разрешения на использование; необходимость дальнейших рандомизированных клинических исследований • Необходимость технических навыков при создании и во время эксплуатации • Сохранение необходимости контроля использования компонентов (ИП, НМГ), подсчета хлебных единиц • Слабая осведомленность медицинского персонала о данной технологии

пенсированными (на фоне ИП и НМГ или в сочетании), мотивированными на достижение оптимального уровня гликемического контроля и качества жизни. Данный факт может исказить полученные результаты об улучшении гликемического профиля в проведенных исследованиях (в сравнении с менее мотивированными и компенсированными пациентами), но он также отражает улучшение гликемического профиля в группе людей, которые уже достигли гликемических результатов ниже целевого уровня. Проведенные за это время ретроспективные исследования с использованием самостоительно предоставляемых данных пациентов показали многообещающие результаты и сопоставимы с официально зарегистрированными системами, но проспективные данные о безопасности и эффективности отсутствуют. Отсутствие источника финансирования является одной из причин недостатка рандомизированных исследований.

Для успешного перехода на использование систем введения инсулина в замкнутом контуре пользователь должен иметь хорошие знания о СД, владеть навыками работы с ИП и НМГ, быть компенсированным. Использование APSDIY может быть результативным благодаря активному участию пациента, врачей и медицинских сестер в процессе управления СД 1-го типа. Однако в настоящее время медицинские работники и другие представители здравоохранения слабо осведомлены о принципах работы и использования систем APSDIY и ограничены в возможности поддержки пациента. В связи с этим сообществами пользователей создаются специальные учебные онлайн-ресурсы, которые четко суммируют информацию о том, как работает замкнутый контур APSDIY [16, 17].

Потенциальные преимущества использования APSDIY не ограничиваются стандартными показателями, такими как лучший гликемический контроль и снижение риска развития осложнений СД 1-го типа (табл. 2). Использование автоматизированных систем позволяет врачу тратить меньше времени на проверку, анализ и изменение настроек устройств для лечения диабета на приеме, что снижает нагрузку на медицинских работников. Сэкономленное время можно использовать на другие аспекты лечения СД 1-го типа, включая обучение, психологическое и эмоциональное благополучие. Кроме того, применение таких систем позволяет осуществлять дистанционный мониторинг за показателями гликемии и параметрами инсулинотерапии, что дает возможность оперативно вносить коррекцию в лечение и уменьшает потребность в очном наблюдении пациента.

Заключение

Число пользователей APSDIY с каждым годом увеличивается, так как APSDIY радикально меняет тактику контроля СД 1-го типа. Автоматизация процесса, заключающаяся в непрерывном анализе показателей глюкозы и соответствующем титровании доз инсулина, существенно облегчает пациентам интенсифицированное лечение СД 1-го типа и

улучшает гликемический профиль. Несмотря на это, существующие правовые и этические ограничения не позволяют использовать в широкой клинической практике эти системы и лимитируют участие медицинских работников в лечении и поддержке пациентов, использующих APSDIY. Необходимы дальнейшие исследования в отношении вопросов эффективности и безопасности APSDIY для определения перспектив развития и применения. Накопленный опыт может быть использован в создании коммерческих систем введения инсулина в замкнутом контуре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatric Diabetes* 2018; 19 (Suppl. 27): 302–25. DOI: 10.1111/peci.12731
2. Лаптев Д.Н., Переверзева С.В., Емельянов А.О., Петеркова В.А. Мониторинг применения помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2018; 64 (2): 85–92. DOI: 10.14341/probl8756 [Laptev D.N., Pereverzeva S.V., Emelianov A.O., Peterkova V.A. Monitoring применения помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2018; 64 (2): 85–92. DOI: 10.14341/probl8756 (in Russian).]
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (6): 392–402. DOI: 10.14341/DM9460 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A. et al. Sakharный diabetes u detei i podrostkov po dannym Federal'nogo registra Rossiiskoi Federatsii: dinamika osnovnykh epidemiologicheskikh kharakteristik za 2013–2016 gg. *Sakharный diabetes*. 2017; 20 (6): 392–402. DOI: 10.14341/DM9460 (in Russian).]
4. Шестакова М.В., Вилулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364 [Shestakova M.V., Vilulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364 (in Russian).]
5. Tauschmann M, Thabit H, Bally L et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 2018; 392: 1321–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31947-0
6. Brown S, Kovatchev B, Raghinaru D et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *New Engl J Med* 2019; 381: 1707–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1907863
7. Jennings P, Hussain S. Do-It-Yourself Artificial Pancreas Systems: A Review of the Emerging Evidence and Insights for Healthcare Professionals. *J Diabetes Sci Technol* 2019. DOI: 10.1177/1932296819894296
8. Braune K, O'Donnell S, Cleal B et al. Real-World Use of Do-It-Yourself Artificial Pancreas Systems in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: Online Survey and Analysis of Self-Reported Clinical Outcomes. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019; 7 (7). DOI: 10.2196/14087
9. Melmer A, Züger T, Lewis DM et al. Glycemic Control in Individuals with Type 1 Diabetes Using an Open Source Artificial Pancreas System (OpenAPS). *Diabetes, Obesity Metab* 2019; 21 (10): 2333–7. DOI: 10.1111/dom.13810
10. Lewis D. History and Perspective on DIY Closed Looping. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13 (4): 790–3. DOI: 10.1177/1932296818808307
11. Toffanin C, Kozak M, Sumnik Z et al. In Silico Trials of an Open-Source Android-Based Artificial Pancreas: A New Paradigm to Test Safety and Efficacy of Do-It-Yourself Systems. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22 (2): 112–20. DOI: 10.1089/dia.2019.0375
12. Lewis D. Setting Expectations for Successful Artificial Pancreas/Hybrid Closed Loop/Automated Insulin Delivery Adoption. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12 (2): 533–4. DOI: 10.1177/1932296817730083
13. Battelino T, Danne T, Bergenstal R et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019; 42 (8): 1593–603. DOI: 10.2337/dci19-0028
14. Litchman M, Lewis D, Kelly L, Gee P. Twitter analysis of #OpenAPS DIY artificial pancreas technology use suggests improved A1C and quality of life. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13 (2): 164–70. DOI: 10.1177/1932296818795705
15. Petruzelkova L, Soupal J, Plasova V et al. Excellent glycemic control maintained by open-source hybrid closed-loop AndroidAPS during and after sustained physical activity. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20 (11): 744–50. DOI: 10.1089/dia.2018.0214
16. For Clinicians – A General Introduction and Guide to OpenAPS. n.d. <https://openaps.readthedocs.io/en/latest/docs/Resources/clinician-guide-to-OpenAPS.html>
17. For Clinicians – A General Introduction and Guide to AndroidAPS. n.d. <https://androidaps.readthedocs.io/en/latest/EN/Resources/clinician-guide-to-AndroidAPS.html>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сорокин Даниил Юрьевич – врач-ординатор, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9815-2309>

Лаптев Дмитрий Никитич – д-р мед. наук, врач высшей квалификационной категории, доц. каф. детской эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: laptevdm@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4316-8546>

Daniil Iu. Sorokin – Medical Resident, Endocrinology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9815-2309>

Dmitry N. Laptev – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: laptevdm@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4316-8546>

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.06.2020

Функциональный статус пожилого пациента с сахарным диабетом

Е.Н. Дудинская[✉], О.Н. Ткачева

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

[✉]katharina.gin@gmail.com

Аннотация

Сахарный диабет (СД), особенно 2-го типа, рассматривается в числе наиболее значимых мировых пандемий и имеет серьезную медико-социальную и экономическую значимость как в развитых, так и развивающихся странах. Продолжающееся неуклонное увеличение продолжительности жизни населения планеты связано и с нарастанием распространенности СД среди лиц пожилого и старческого возраста. В связи с этим рассматриваются новые подходы в определении наиболее уязвимых категорий пациентов старшего поколения с диабетом, новых целей контроля углеводного обмена и тактики лечения СД в этой возрастной категории. Патопфизиология и клиническая картина СД у пожилых пациентов имеет свои особенности и специфику по ряду возрастных причин. Имеющиеся лабораторные особенности создают определенные трудности в своевременной диагностике заболевания среди пожилых. Присоединение различных гериатрических синдромов значимо утяжеляет течение СД в старшем возрасте и определяет необходимость знаний в области не только диабетологии, но и гериатрии. В настоящей статье представлены особенности холистического гериатрического подхода к ведению СД у пожилых лиц, возможности типизации пациентов старшего возраста для определения индивидуализированных целей и понимания особенностей лечения СД у граждан старшего поколения.

Ключевые слова: сахарный диабет, гериатрия, функциональный статус, пожилой возраст, когнитивные нарушения, старческая астения.

Для цитирования: Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Функциональный статус пожилого пациента с сахарным диабетом. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 31–35. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200156

Review

Functional status of an elderly patient with diabetes

Ekaterina N. Dudinskaya[✉], Olga N. Tkacheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Centre, Moscow, Russia

[✉]katharina.gin@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus (DM), especially type 2 DM, is one of the most relevant global pandemics and has serious medical, social and economic significance in both developed and developing countries. A steady increase in life expectancy of the world's population is accompanied by an increase in the prevalence of DM among older people. In this regard, new approaches to determining the most vulnerable categories of elderly patients with DM, new goals for controlling carbohydrate metabolism, and tactics of treating diabetes in this age group are considered. Pathophysiology, as well as signs and symptoms of diabetes in elderly patients have specific features for a number of age-related reasons. Laboratory features complicate the timely diagnosis of the disease in the elderly. The comorbidity of geriatric syndromes significantly complicates the course of DM and determines the need for knowledge not only in the field of diabetology, but also geriatrics. This article presents the features of a holistic geriatric approach to the treatment of diabetes in the elderly, the possibility of typing older patients to determine individual goals and understand the characteristics of the treatment of diabetes in elderly citizens.

Key words: diabetes mellitus, geriatrics, functional status, old age, cognitive impairment, senile asthenia.

For citation: Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Functional status of an elderly patient with diabetes. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 31–35. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200156

Старение населения – глобальный феномен XXI в., затрагивающий все страны мира, и в том числе Россию. Начиная с 2007 г. в нашей стране происходит устойчивый рост продолжительности жизни населения, которая в 2019 г. составила 73,6 года: для мужчин – 65,9 года, для женщин – 76,7 года, а доля населения 60 лет и старше за 10 лет выросла с 21,1 до 25,4% (2008–2018 гг.) [1].

Согласно приказу №1067н от 20 декабря 2019 г. о внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Гериатрия» Минздрава России, лицами пожилого возраста в Российской Федерации считаются граждане в возрасте 60–74 лет, лицами старшего возраста – граждане старше 75 лет [2].

Изменение демографической ситуации послужило толчком для развития гериатрической службы в нашей стране, продолжающегося в течение последних нескольких лет. Отличительной чертой гериатрического подхода является холистическое, т.е. целостное восприятие пожилого человека и его потребностей – не только медицинских, но и функциональных, социальных, требующего участия мультидисциплинарной команды, состоящей из врачей, медицинских сестер, специалистов по социальной работе [3].

Особенностью лиц старшего поколения является формирование гериатрических синдромов, которые повышают риск неблагоприятных исходов в виде развития зависимости от посторонней помощи, увеличения числа госпитализаций, потребности в долгосрочном уходе и рост смертности [4].

Наиболее распространенными синдромами являются снижение мобильности, синдром падений, когнитивные нарушения (КН) и гериатрический делирий, сенсорные дефициты (снижение зрения слуха), недостаточность питания (синдром мальнутриции), депрессия и недержание мочи.

Отдельного внимания заслуживает синдром старческой астении (СА) – гериатрический синдром, присущий неблагоприятному варианту старения. Основными его клиническими проявлениями являются общая слабость, медлительность и/или непреднамеренная потеря массы тела. Концепция СА была предложена более 15 лет назад, причиной чего послужило понимание, что когорта пожилых людей неоднородна и что не только возраст и наличие хронических заболеваний определяют прогноз для жизни и здоровья. Распространенность СА в мире среди проживающих дома лиц 65 лет и старше в среднем составляет около 11% [5]. Данные о распространенности синдрома СА в нашей стране малочисленны. Так, согласно результатам исследования «Хрусталь», среди населения Санкт-Петербурга 65 лет и старше распространенность СА составляла от 21 до 44% [6]. Среди амбулаторных пациентов поликлиник Москвы аналогичной возрастной категории распространенность СА составляет от 4,2 до 8,9% [7].

Тактика ведения пожилых пациентов с синдромом СА требует тщательного взвешивания риска и пользы, так как агрессивное лечение хронических заболеваний, частые госпитализации, проведение избыточных диагностических

процедур, массивная лекарственная терапия могут привести к превышению риска над пользой этих мер и к снижению качества жизни пожилого человека.

Другой особенностью гериатрического подхода является отведение главенствующей роли функциональному статусу пожилого человека. Функциональный статус определяется базовой функциональной активностью, включающей элементарные действия по самообслуживанию (персональная гигиена, прием пищи, одевание и т.д.) и инструментальной функциональной активностью, которая включает более сложные мероприятия (возможность пользоваться транспортом, совершать покупки, готовить пищу, принимать лекарства и т.д.) [8]. Ведение функционально зависимых от посторонней помощи пациентов должно проводиться в тесном сотрудничестве с членами семьи и/или ухаживающими лицами, с обсуждением целей терапии, особенностей ухода и необходимых действий в случае возникновения неотложных ситуаций.

Важно, что функциональный статус пожилого человека определяется в том числе и состоянием когнитивных функций (КФ) – памяти, внимания, речи, способности планировать и совершать целенаправленные действия. Важной особенностью КН являются снижение повседневной функциональной активности и формирование зависимости от помощи окружающих. И если на стадии легкой деменции такая помощь требуется при выполнении более сложных манипуляций (управление финансами, пользование транспортом или дозирование лекарств), то на стадии тяжелой деменции пациенты становятся полностью зависимыми от окружающих даже при выполнении таких простых манипуляций, как одевание или личная гигиена [9].

Особого внимания заслуживают лица старшей возрастной группы с сахарным диабетом (СД) вследствие особенностей их ведения.

Особенности СД у пациентов пожилого и старческого возраста

Патогенетические особенности СД в пожилом возрасте. Абсолютное большинство случаев СД в пожилом возрасте представлено СД 2-го типа (СД 2), что обусловлено как генетическими факторами, так и изменениями образа жизни и влиянием некоторых возраст-ассоциированных механизмов. Процессы старения характеризуются возрастными изменениями поджелудочной железы и ее инсулинсекреторного аппарата, приводящими к постепенному снижению толерантности к глюкозе с возрастом [10]. При этом характерно повышение именно постпрандиальной гликемии, тогда как показатели гликемии натощак могут изменяться незначительно. Эти изменения обусловлены следующими механизмами: увеличением инсулинорезистентности; снижением секреции инсулина, особенно в ответ на прием пищи; снижением секреции инкретиннов (гормонов желудочно-кишечного тракта, регулирующих секрецию инсулина при приеме пищи) [11, 12].

Снижение чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность) является основным механизмом, приводящим к нарушениям углеводного обмена у людей с избыточной массой тела. У лиц пожилого возраста происходят снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и, соответственно, снижение захвата ими глюкозы [13].

Причины усиления инсулинорезистентности в пожилом возрасте как связаны с вынужденным изменением образа жизни, так и обусловлены патофизиологическими процессами. Изменения образа жизни у пожилых людей наиболее часто связаны с изменениями питания – чаще употребляется дешевая высококалорийная пища в виде полуфабрикатов с большим количеством жиров и легкоусвояемых углеводов, обедненная клетчаткой и сложными углеводами с низким индексом всасывания, с относительно низким суточным потреблением качественного белка.

Очень часто снижается двигательная активность (прежде всего вследствие заболеваний костно-мышечной системы, сердечно-сосудистых заболеваний и др.). В совокупности это приводит к увеличению доли лиц с ожирением. Для пожилого возраста характерно так называемое «саркопеническое ожирение», при котором существенно снижается масса мышечной ткани, заменяющейся жировыми клетками. Снижение мышечной массы способствует нарастанию периферической инсулинорезистентности и оказывает негативное влияние на углеводный обмен, так как именно мышечная ткань осуществляет захват глюкозы из кровотока, а уменьшение интенсивности этого процесса способствует поддержанию хронической гипергликемии [14]. Основными причинами снижения мышечной массы в пожилом возрасте являются: снижение физической активности; возрастные гормональные нарушения; хроническое воспаление; анемия; уменьшение поступления витаминов; активация процессов окислительного стресса. Помимо этого, многие лекарственные препараты, часто назначаемые пожилым людям, способствуют снижению чувствительности к инсулину и ухудшению показателей углеводного обмена (тиазидные диуретики, неселективные β -адреноблокаторы, стероиды, психотропные препараты и др.) [15].

Снижение секреции инсулина. Снижение секреторной активности β -клеток является ключевым дефектом развития нарушений углеводного обмена. С возрастом существенно снижается первая фаза секреции инсулина, что обуславливает повышение именно постпрандиальной гликемии. Изменения второй фазы секреции инсулина выражены менее значимо. Помимо этого, на снижение секреции инсулина могут влиять дисфункция митохондрий, изменение работы транспортеров глюкозы в β -клетках, а также снижение их ответа на действие глюкагоноподобного пептида-1 [16].

Изменение секреции инкретинных гормонов и их действия. Инкретины – это гормоны желудочно-кишечного тракта, которые вырабатываются в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. Основным инкретинным гормоном является глюкагоноподобный пептид-1, способный также уменьшать продукцию глюкагона и ослаблять хроническую гиперглюкагонию, характерную для СД 2, однако с возрастом секреция глюкагоноподобного пептида-1 снижается [17].

Процессы старения β -клеток. С возрастом масса β -клеток постепенно уменьшается. Причинами этого являются процессы апоптоза и снижение темпов пролиферации β -клеток; отложение амилоидных бляшек в островках Лангерганса; укорачиваются теломеры хромосом β -клеток и др. [18].

Возрастные изменения почек и их вклад в клиническую картину. Для лиц пожилого возраста характерны снижение массы почек и количества функционирующих нефронов, увеличение толщины базальной мембраны, снижение почечного кровотока, клубочковой фильтрации, экскреции глюкозы и клиренса различных веществ. Для пожилых пациентов с СД важным следствием этих процессов являются повышение почечного порога глюкозы и отсутствие глюкозурии даже при выраженной гипергликемии, а также риск кумуляции многих сахароснижающих препаратов, что угрожает развитием гипогликемий [19].

Особенности клинических проявлений

Характерной особенностью течения СД у лиц пожилого и старческого возраста является длительное бессимптомное течение заболевания. В связи с возрастными нарушениями работы центра жажды в головном мозге у пожилых пациентов даже при выраженной декомпенсации могут отсутствовать классические жалобы на жажду, учащенное мочеиспускание, сухость во рту. В отдельных случаях такие нарушения могут привести к дебюту заболевания сразу с гиперосмолярной комой на фоне развившейся дегидратации.

Жалобы у пожилых пациентов наиболее часто являются неспецифическими (слабость, утомляемость, снижение памяти), а само заболевание зачастую диагностируется случайно или при обследовании по поводу сопутствующей патологии. Известно, что в момент установления диагноза СД 2 у 50% пациентов уже могут иметься сосудистые осложнения заболевания [20].

Пожилые пациенты с СД 2, как правило, имеют сочетанную полиорганную патологию, лечение которой сопровождается полипрагмазией. Назначаемые препараты с негативным метаболическим профилем сами по себе могут нарушать углеводный и липидный обмен, что затрудняет коррекцию метаболических нарушений у больных СД [21].

Особенности гипогликемических состояний

Риск гипогликемических состояний для лиц пожилого и старческого возраста повышен в сравнении с более молодыми больными СД. Особо следует учитывать, что с возрастом значительно увеличивается гипогликемизирующее действие физических нагрузок.

Таким образом, в качестве основных особенностей СД (в подавляющем большинстве случаев СД 2) в пожилом возрасте можно выделить следующие:

1. Клинические:

- бессимптомное течение (отсутствие специфических жалоб на полиурию, жажду, сухость во рту);
- преобладание неспецифических жалоб (слабость, нарушение памяти и др.);
- клиническая картина микро- и макроангиопатий уже на момент выявления СД;
- сочетанная полиорганная патология.

2. Лабораторные:

- отсутствие гипергликемии натощак у ряда больных;
- частое преобладание изолированной постпрандиальной гипергликемии;
- повышение почечного порога для глюкозы с возрастом (глюкозурия появляется при уровне глюкозы плазмы более 12–13 ммоль/л).

3. Психосоциальные:

- социальная изоляция;
- низкие материальные возможности;
- нарушение КФ (снижение памяти, обучаемости и др.) [22].

Цели лечения пожилых больных СД 2 зависят от функционального статуса, а также:

- от средней ожидаемой продолжительности жизни больного;
- состояния сердечно-сосудистой системы;
- риска гипогликемических состояний;
- сохранности КФ;
- общего соматического статуса;
- способности проводить регулярный самоконтроль гликемии [22].

Функциональный статус лиц пожилого и старческого возраста

Пациенты пожилого и старческого возраста могут значительно отличаться друг от друга по уровню функциональной активности, характеризующей наличие и степень зависимости от посторонней помощи. Для оценки уровня функциональной активности и потребности в посторонней помощи существуют стандартные шкалы оценки – базовой (индекс Бартел) и инструментальной (шкала Лоутона) функциональной активности. Базовая активность включает в себя элементарные возможности самообслуживания и мобильности, такие как одевание, личная гигиена, прием пищи, возможность пользоваться туалетом и т.д. Инструментальная активность включает более сложные элементы повседневной активности: совершение покупок, прием лекарств, приготовление пищи, ведение финансовых дел и т.д. Оценка функциональной активности проводится путем беседы с пациентом и членом

семьи или ухаживающим лицом, особенно если пациент имеет КН, а также путем прямого наблюдения [3].

В мировой гериатрической практике принято выделять следующие функциональные категории пожилых пациентов [23]:

1. **Функционально независимые пациенты** – пациенты, которые не нуждаются в посторонней помощи при выполнении мероприятий повседневной активности или нуждаются в ней в минимальном объеме (например, при необходимости добраться до мест, расположенных вне привычной дистанции).
2. **Функционально зависимые пациенты** – пожилые люди, регулярно нуждающиеся в посторонней помощи в ежедневной активности по причине ухудшения их функционального статуса. Для них характерны более низкая ожидаемая продолжительность жизни и более высокий риск госпитализаций.

Отдельного рассмотрения требуют две подгруппы пациентов – с синдромом СА и с деменцией.

Старческая астения. Распространенность СА среди пациентов с СД выше, чем в популяции пожилых пациентов в целом и по данным исследований может достигать 25% [24]. Несмотря на то, что СА считается потенциально обратимым состоянием, чаще она прогрессирует, чем регрессирует. Небольшое число пожилых больных с синдромом СА и с СД являются относительно независимыми в вопросах самообслуживания. Однако со временем уровень их функциональной активности, как правило, снижается. Для оценки наличия СА можно использовать клиническую шкалу СА (табл. 1).

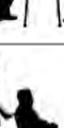
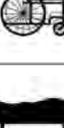
Деменция. Пациенты с деменцией могут иметь тяжелые нарушения КФ – памяти, мышления, внимания, ориентации во времени и в пространстве и т.д., что приводит к постепенной потере способности к самообслуживанию и зачастую сопровождается развитием поведенческих и психических нарушений. При этом в физическом отношении пациенты с деменцией могут оставаться длительное время достаточно сохранными [22].

При ведении лиц с СД как с синдромом СА, так и с деменцией следует помнить о таких вопросах, как безопасность пациентов, принимая во внимание снижение возможности самообслуживания, риск гипогликемии и смену целевых уровней гликемии, высокую вероятность госпитализаций, условия проживания и сокращение ожидаемой продолжительности жизни. Рекомендации могут включать менее строгие цели гликемии, упрощение режима управления заболеванием, применение безопасных гипогликемических препаратов, предоставление необходимой информации родственникам и пациенту, а также совершенствование стратегий коммуникации. Необходим учет возможного развития других проблем – эмоциональных и поведенческих нарушений, ограничений зрения и слуха, мальнутриции и дисфагии, одиночества и социальной изоляции [25].

3. **Завершающий этап жизни.** Отдельного внимания заслуживает обсуждение вопросов ведения пациентов с СД в последние месяцы жизни – период, в котором первостепенной задачей является устранение тягостных симптомов, а мероприятия, влияющие на долгосрочный прогноз, теряют свою актуальность, уступая по значимости пожеланиям самого пациента и членов его семьи.

Для завершающего этапа жизни характерны наличие серьезного терапевтического или онкологического заболевания и ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года. Учитываются ухудшения в возможностях самообслуживания (утомляемость, сонливость, слабость), необходимость в обезболивании, предотвращении дегидратации, сокращение методов лечения вплоть до полной отмены и повышение порога для обследования.

Цели медицинского ведения часто существенно отличаются от целей в других функциональных группах. У таких пациентов, как правило, лечение СД не всегда является

Таблица 1. Клиническая шкала СА [3, с изменениями]			
Состояние здоровья	Внешний вид	Описание	Функциональный статус
1. Отличное состояние здоровья		Пациенты активны, энергичны, высокий уровень мотивации, нет ограничений физической активности	Независимы. Базовая и инструментальная активности полностью сохранены
2. Хорошее состояние здоровья		Имеются заболевания в неактивной фазе. Уровень активности несколько ниже, чем у пациентов из категории 1. Нередко выполняют физические упражнения, высокая сезонная активность (например, летом)	Независимы. Базовая и инструментальная активности сохранены
3. Удовлетворительное состояние здоровья		Имеются хронические заболевания, которые хорошо контролируются лечением. Нерегулярная активность помимо рутинной ходьбы	Независимы. Базовая и инструментальная активности сохранены
4. Преаестения		Несмотря на независимость от посторонней помощи, активность ограничена. Типичны жалобы на медлительность, усталость в течение дня	Независимы. Базовая активность сохранена (индекс Бартел 100/100 баллов). Инструментальная активность сохранена или незначительно снижена (индекс Лопутона 7–8/8 баллов)
5. Легкая СА		Значительно более медлительны, нуждаются в помощи для выполнения сложной активности (финансовые вопросы, транспорт, тяжелая работа по дому, прием препаратов). Обычно прогрессирует нарушение способности совершать покупки или самостоятельные прогулки, готовить пищу и выполнять домашнюю работу	Зависимы в категориях инструментальной функциональной активности. Базовая активность сохранена (индекс Бартел 100/100 баллов). Инструментальная активность умеренно снижена (индекс Лопутона 4–6/8 баллов)
6. Умеренная СА		Нуждаются в помощи во всех видах внешней активности и ведении домашнего хозяйства. Проблемы с подъемом по лестнице, нуждаются в помощи при выполнении гигиенических мероприятий, минимальная потребность в помощи с одеванием	Зависимы в категориях базовой и инструментальной функциональной активности. Базовая функциональная активность умеренно снижена (индекс Бартел >60 баллов). Инструментальная функциональная активность значительно снижена (индекс Лопутона 2–3/8 баллов)
7. Тяжелая СА		Полностью зависят от персонального ухода независимо от причины (физически или когнитивно). Относительно стабильны. Низкий риск смерти в течение 6 мес	Зависимы в категориях базовой и инструментальной функциональной активности. Базовая функциональная активность значительно снижена (индекс Бартел 20–60 баллов). Инструментальная функциональная активность полностью снижена (индекс Лопутона 0–1/8 баллов)
8. Очень тяжелая СА		Полностью зависимы, приближаются к концу жизни. Обычно не могут восстановиться даже после легкой болезни	Полностью зависимы в категориях базовой и инструментальной функциональной активности (индекс Бартел <20 баллов), индекс Лопутона 0–1/8 баллов)
9. Завершающий этап жизни		Приближаются к концу жизни. Ожидаемая продолжительность жизни <6 мес	

приоритетным, однако оно остается важным и необходимым для контроля клинических симптомов, сохранения и улучшения комфорта и качества жизни [26].

Обследование и оценка пожилых больных СД

Оценка пожилых пациентов с СД должна быть многосторонней и включать информацию о наличии медицинских проблем, функциональных возможностях, состоянии КФ, наличии эмоциональных расстройств, а также социальных проблемах пациентов. Всесторонняя оценка важна для составления и организации плана ведения и реабилитационных мероприятий, определения целей долгосрочного медицинского обслуживания, в том числе на завершающем этапе жизни.

Методы обследования, представленные в табл. 2, разработаны для рутинного применения в повседневной медицинской практике врачами и медсестрами и не требуют длительного обучения. Выполнения такой оценки при каждом контакте с пациентом не требуется, однако ее следует запланировать как

часть ежегодного обследования, а также при наличии клинических показаний [27]. Как минимум, в ходе консультации следует выяснить, каковы функциональные возможности пациента, а также оценить состояние его КФ. Основная цель такой оценки заключается в обнаружении проблем или потребностей пациента, которые могут быть скорректированы. Например, своевременное обнаружение потребности в средствах обеспечения мобильности, диетологическом вмешательстве, выявление КН или необходимости в поддержке при самообслуживании могут иметь фундаментальное значение для пожилых пациентов с СД и привести к улучшению контроля СД и качества жизни пациента [28].

Заключение

СД 2 является классическим возраст-ассоциированным заболеванием с преобладанием лиц пожилого и старческого возраста. Такие пациенты требуют особого диагностического подхода с определением функциональных ка-

Таблица 2. Примеры средств и шкал обследования	
Категория	Средства для обследования и оценки
Функциональная активность	Базовая активность в повседневной жизни (индекс Бартел), инструментальная активность в повседневной жизни (шкала Лоутона)
Мобильность и баланс	Скорость ходьбы, тест «Встань и иди», тандем-тест
КФ	Mini-Cog, MMSE, MoCA
Эмоциональное состояние	GDS-15, шкала Гамильтона
Состояние питания	MNA
Болевой синдром	Нумерологическая оценочная шкала боли

тегорий для подбора оптимальной индивидуализированной тактики ведения. Терапия СД 2 у пожилых является сложной задачей из-за сопутствующих заболеваний, особенностей функционального и психосоциального статуса пациентов. Особое внимание в терапии диабета у пациентов пожилого возраста следует уделять разным гериатрическим синдромам – падениям, КН, полипрагматии, болевому синдрому и т.п. Гериатрический подход к типизации пожилых пациентов с СД – чрезвычайно актуальная и трудная задача, в том числе и для здравоохранения в целом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Федеральная служба государственной статистики. Старшее поколение. Демографические показатели. <https://www.gks.ru/folder/13877> [Federal'naiia sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Starshee pokolenie. Demograficheskie pokazateli. <https://www.gks.ru/folder/13877> (in Russian).]
2. Приказ Минздрава России от 20 декабря 2019 г. №1067н «О внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи по профилю "гериатрия", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 января 2016 г. №38н». <https://www.gks.ru/folder/13877> [Priказ Minzdrava Rossii ot 20 dekabria 2019 g. №1067n "O vnesenii izmenenii v Poriadok okazaniia meditsinskoj pomoshchi po profilii "geriatriia", utverzhdennyi prikazom Ministerstva zdoravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 29 ianvaria 2016 g. №38n". <https://www.gks.ru/folder/13877> (in Russian).]
3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астенция». Рос. журн. гериатрической медицины. 2020; 1: 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [Tkacheva O.N., Kotovskaia Ju.V., Runikhina N.K. et al. Klinicheskie rekomendatsii "Starsheskaia asteniia". Ros. zhurn. geriatricheskoj meditsiny. 2020; 1: 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 (in Russian).]
4. Khan KT, Hemati K, Donovan AL. Geriatric Physiology and the Frailty Syndrome. *Anesthesiol Clin* 2019; 37 (3): 453–74. DOI: 10.1016/j.anclin.2019.04.006
5. Kojima G. Prevalence of frailty in nursing homes: A systematic review and metaanalysis. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 940–5.
6. Фролова Е.В. и др. Комплексная гериатрическая оценка в первичном звене здравоохранения: цель и перспективы. Клиническая геронтология. 2010; 16 (11–12): 41–5. [Frolova E.V. et al. Kompleksnaia geriatricheskaia otsenka v pervichnom zvene zdoravookhraneniia: tsel' i perspektivy. Klinicheskaia gerontologija. 2010; 16 (11–12): 41–5 (in Russian).]
7. Остапенко В.С. Распространенность и структура гериатрических синдромов у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2017. [Ostapenko V.S. Rasprostranennost' i struktura geriatricheskikh sindromov u patsientov ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdenii g. Moskvy. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 2017 (in Russian).]
8. Остапенко В.С., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В. Инструменты скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2016; 29 (2): 306–12.

- Ostapenko V.S., Runikhina N.K., Tkacheva O.N., Sharashkina N.V. Instrumenty skrininga sindroma starcheskoj astenii v ambulatornoi praktike. *Uspekhi gerontologii*. 2016; 29 (2): 306–12 [(in Russian).]
9. Prince M et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9 (1): 63–75.
 10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение: практическое руководство для врачей. М.: Дипак, 2011. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyi diabet v pozhilom vozraste: diagnostika, klinika, lechenie: prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei. M.: Dipak, 2011 (in Russian).]
 11. Geloneze B, de Oliveira Mda S, Vasques AC et al. Impaired incretin secretion and pancreatic dysfunction with older age and diabetes. *Metabolism* 2014; 63 (7): 922–9.
 12. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Актуальные вопросы управления сахарным диабетом в пожилом и старческом возрасте. Ремедиум Приволжье. 2018; 6 (165): 15–25. [Dudinskaja E.N., Tkacheva O.N. Aktualnye voprosy upravleniia sakharnym diabetom v pozhilom i starcheskom vozraste. Remedium Privolzh'e. 2018; 6 (165): 15–25 (in Russian).]
 13. Grant RW, Meigs JB. Should the insulin resistance syndrome be treated in the elderly? *Drugs Aging* 2004; 21 (3): 141–51. DOI: 10.2165/00002512-200421030-00001
 14. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol* 2016; 229 (2): R67–81. DOI: 10.1530/JOE-15-0533
 15. Morley JE. Frailty and sarcopenia in elderly. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (Suppl. 7): 439–45. DOI: 10.1007/s00508-016-1087-5
 16. Clegg A, Hassam-Smith Z. Frailty and the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6 (9): 743–52. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30110-4
 17. Geloneze B, de Oliveira Mda S, Vasques AC et al. Impaired incretin secretion and pancreatic dysfunction with older age and diabetes. *Metabolism* 2014; 63 (7): 922–9. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.04.004
 18. Banerji MA. Impaired beta-cell and alpha-cell function in African-American children with type 2 diabetes mellitus – "Flatbush diabetes". *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15 (Suppl. 1): 493–501.
 19. Jungmann E. Prevention and treatment of diabetic nephropathy in older patients. *Drugs Aging* 2003; 20 (6): 419–35. DOI: 10.2165/00002512-200320060-00002
 20. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Сахарный диабет: управление рисками в пожилом и старческом возрасте. ПМЖ. 2017; 25 (25): 1855–9. [Dudinskaja E.N., Tkacheva O.N. Sakharnyi diabet: upravlenie riskami v pozhilom i starcheskom vozraste. PMZh. 2017; 25 (25): 1855–9 (in Russian).]
 21. Саприна Т.В., Файзулина Н.М. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста – решенные и нерешенные вопросы. Сахарный диабет. 2016; 19 (4): 322–30. [Saprina T.V., Faizulina N.M. Sakharnyi diabet 2 tipa u lits pozhilogo vozrasta – reshennye i nereshennye voprosy. Sakharnyi diabet. 2016; 19 (4): 322–30 (in Russian).]
 22. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. (дополненный). М., 2019. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. 9th issue (supplemented). Moscow, 2019. (in Russian).]
 23. IDF global guideline for managing older people with type 2 diabetes. Book January 2013.
 24. Umegaki H. Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16 (3): 293–9. DOI: 10.1111/ggi.12688
 25. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Cognitive Frailty in Older People with Type 2 Diabetes Mellitus: the Central Role of Hypoglycaemia and the Need for Prevention. *Curr Diab Rep* 2019; 19 (4): 15. DOI: 10.1007/s11892-019-1135-4
 26. Koller K, Rockwood K. Frailty in older adults: implications for end-of-life care. *Cleve Clin J Med* 2013; 80 (3): 168–74. DOI: 10.3949/ccjm.80a.12100
 27. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Остапенко В.С. Особенности клинических подходов к ведению пациентов со старческой астенией. ПМЖ. 2017; 25 (25): 1823–5. [Tkacheva O.N., Kotovskaia Ju.V., Ostapenko V.S. Osobennosti klinicheskikh podkhodov k vedeniiu patsientov so starcheskoj asteniei. PMZh. 2017; 25 (25): 1823–5 (in Russian).]
 28. Scherthaner G, Scherthaner-Reiter MH. Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies. *Diabetologia* 2018; 61 (7): 1503–16. DOI: 10.1007/s00125-018-4547-9

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дудинская Екатерина Наильевна – канд. мед. наук, зав. лаб. возрастных метаболических эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНПМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: katharina.gin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; eLibrary SPIN: 4985-6315

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», зав. каф. болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО «РНПМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; eLibrary SPIN: 677476

Ekaterina N. Dudinskaya – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Centre. E-mail: katharina.gin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; eLibrary SPIN: 4985-6315

Olga N. Tkacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Centre. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; eLibrary SPIN: 677476

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.06.2020

Особенности ведения больных ожирением после бариатрических операций: по материалам практических рекомендаций Европейской ассоциации по изучению ожирения (2017 г.)

А.Р. Волкова[✉], Г.В. Семикова, О.Д. Дыгун, М.Б. Фишман, В.С. Мозгунова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

[✉]volkovaa@mail.ru

Аннотация

Ожирение в современном мире – распространенное заболевание; его наличие значительно увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых катастроф. Эффективным методом лечения тяжелого (морбидного) ожирения являются методы бариатрической хирургии, приводящие к модификации желудочно-кишечного тракта и изменению профиля гастроинтестинальных гормонов. После выполнения бариатрических вмешательств пациенты и их врачи сталкиваются с новыми физиологическими условиями функционирования организма. Возникает необходимость адаптации пациента к новому внешнему виду и существенное изменение пищевого поведения. Требуется своевременно выявлять и устранять осложнения, возникающие в связи с низкой приверженностью пациента новому образу жизни. Крайне важно восполнять дефицит витаминов и минералов. Пациентам, имеющим сопутствующие заболевания, необходимо корректировать дозы лекарственных препаратов в связи с изменившимися показателями фармакокинетики. Пациентки репродуктивного возраста после перенесенного бариатрического вмешательства во время беременности требуют особого внимания. Помимо этого, после снижения массы тела возможен ее повторный набор, который необходимо профилактировать, а при необходимости – устранить. Таким образом, пациентам, перенесшим бариатрическое вмешательство, необходим мультидисциплинарный подход в послеоперационном периоде. Рекомендации, разработанные Европейской ассоциацией по изучению ожирения в 2017 г., подробно освещают эти вопросы. В данной статье приводится перевод Рекомендаций коллективом авторов ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» и собственный опыт курации пациентов с ожирением 2 и 3-й степени, перенесших различные виды бариатрических вмешательств.

Ключевые слова: ожирение, бариатрическая хирургия, повторный набор массы тела.

Для цитирования: Волкова А.Р., Семикова Г.В., Дыгун О.Д. и др. Особенности ведения больных ожирением после бариатрических операций: по материалам практических рекомендаций Европейской ассоциации по изучению ожирения (2017 г.). Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 36–42. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200114

Review

Practical recommendations of the obesity management task force of the European Association for the Study of Obesity for the post-bariatric surgery medical management (2017) in clinical use

Anna R. Volkova[✉], Galina V. Semikova, Olga D. Dygun, Mikhail B. Fishman, Valentina S. Mozgunova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

[✉]volkovaa@mail.ru

Abstract

Obesity is a common disease; it significantly increases the risk of death because of cardiovascular diseases. Bariatric surgery is an effective method of treatment, which leads to anatomical changes in the gastrointestinal tract and affects gastrointestinal hormones profile. After bariatric surgery, patients deal with new physiological conditions. Patients need to adapt to their new look and fit, to change the eating behavior. It is required to identify and eliminate complications arising from the patient's low commitment to a new lifestyle. It is important to compensate the vitamins and minerals deficiency. Adjusting of drugs dose in patients with comorbidities is necessary. Pregnant women after bariatric surgery require special attention during pregnancy. In addition, weight regain may appear, which should be prevented, and if necessary, eliminated. Thus, patients undergoing bariatric intervention require a multidisciplinary approach in the postoperative period. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management (2017) in highlight these issues in detail. This article presents the translation of original recommendations by authors of Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg. Results of Recommendations applying to clinical use on obese patients after various types of bariatric surgery have published down.

Key words: obesity, bariatric surgery, weight regain.

For citation: Volkova A.R., Semikova G.V., Dygun O.D. et al. Practical recommendations of the obesity management task force of the European Association for the Study of Obesity for the post-bariatric surgery medical management (2017) in clinical use. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 36–42. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200114

Особенности ведения больных ожирением после бариатрических операций. Рекомендации Европейской ассоциации по изучению ожирения (2017 г.) в клинической практике [1]

Количество выполняемых бариатрических операций увеличивается с каждым годом [2]. После выполнения бариатрического вмешательства пациенты сталкиваются со множеством проблем [3, 4]: необходимо адаптировать пищевые привычки к новым физиологическим условиям; развивается дефицит питательных веществ, витаминов и минера-

лов, в определенной степени обусловленный типом бариатрической операции. Лечение ассоциированных с ожирением состояний должно корректироваться в соответствии с потерей массы тела. Также необходимо учитывать возможные изменения фармакодинамики применяемых пациентами фармакологических препаратов. Специфические проблемы могут возникать у женщин во время беременности. Пациенты могут испытывать определенные физиологические трудности адаптации к новому внешнему виду и пищевому поведению. И, наконец, возможен повторный набор массы тела, который необходимо предупредить.

Рекомендации	Уровень доказательности	Классы рекомендаций
Необходимы консультации сертифицированного специалиста-диетолога по изменению пищевого поведения, по адаптации пищевого поведения к послеоперационному состоянию и общие рекомендации по сбалансированному питанию	I	A
Регулярная физическая активность должна начинаться сразу после восстановительного периода после операции. Рекомендуется умеренная аэробная физическая активность начиная со 150 мин в неделю и до 300 мин в неделю, включая силовые тренировки 2–3 раза в неделю	I	A
Необходимо адекватное потребление белка, особенно в первые месяцы после бариатрических операций. Рекомендуется 60 г/сут и/или до 1,5 г/кг идеальной массы тела. Потребление жидких белковых добавок (30 г/сут) может обеспечить адекватное поступление белка в ранний послеоперационный период	IV	D
Рекомендации по питанию должны быть 1-й линией лечения для предупреждения возможного демпинг-синдрома. Лечение октреотидом должно назначаться больным, у которых не удается предотвратить демпинг-синдром с помощью модификации питания	I	A

Симптом	Количество баллов
Шок	+5
Спутанное сознание, потеря сознания	+4
Желание лечь или сесть	+4
Чувство нехватки воздуха, диспноэ	+3
Слабость, физическое истощение	+3
Бессонница, апатия, сонливость	+3
Сердцебиение	+3
Беспокойство	+2
Головокружение	+2
Головные боли	+1
Чувство жара, потливость, бледность, влажная кожа	+1
Тошнота	+1
Метеоризм, вздутие живота	+1
Урчание в животе	+1
Отрыжка	-1
Рвота	-4

Пациентам, перенесшим бариатрическое вмешательство, необходим адекватный послеоперационный мультидисциплинарный подход [4]. Учитывая постоянно увеличивающееся число пациентов после бариатрических операций, частью лечебных мероприятий первичного звена оказания медицинской помощи должно стать адекватное, грамотное и последовательное наблюдение. В связи с этим профессиональная деятельность врачей-специалистов в области ожирения, диетологии и физической активности должна быть адаптирована для курации таких больных.

Подробные руководства по лечебному питанию после бариатрических операций были опубликованы в 2008 г. [5, 6] и в 2013 г. [7]. Кратко эти рекомендации представлены в табл. 1.

Демпинг-синдром у пациентов после бариатрических операций

Грамотная поддержка опытного диетолога поможет больному лучше адаптировать пищевое поведение и/или использовать альтернативные варианты питания [8]. Демпинг-синдром чаще возникает в постпрандиальном периоде и провоцируется быстрым прохождением (пассажем) плотной калорийной пищи через тонкий кишечник. Симптомы могут быть неспецифичными, и правильный диагноз может быть установлен при помощи шкалы Sigstad. Сумма баллов по шкале Sigstad более 7 предполагает наличие демпинг-синдрома (табл. 2) [9].

Демпинг-синдром является типичным осложнением для гастрощунтирования (70–75% больных в течение первого года после операции) и также описан для рукавной гастропластики (40% больных в течение первых 6 мес после операции) [5, 10]. Некоторые авторы предполагают возможную роль демпинг-синдрома в индукции потери массы тела после гастрощунтирования, так как у пациентов возникают неприятные ощущения после приема высококалорийной пищи [11]. Тем не менее эти предположения оспариваются и требуют уточнения [12]. В классическом понимании демпинг-синдром связан с быстрым увеличением объема кишечного содержимого, поступлением жидкости в кишку с ее последующим растяжением, уменьшением объема циркулирующей крови и гипотензией [13]. Изменение в секреции гастроинтестинальных гормонов (глюкагоноподобного пептида-1), описанное после бариатрических операций, возможно, также играет роль в патогенезе данного состояния [14]. В клинической практике различают ранние и поздние симптомы демпинг-синдрома. Ранние симптомы развиваются примерно через 10–30 мин после еды, поздние симптомы развиваются через 1–3 ч после еды. Поздний демпинг-синдром связан с развитием реактивной гипогликемии и, возможно, опосредован изменениями в секреции гастроинтестинальных пептидов и инсулина [15, 16]. Рекомендаций по питанию обычно достаточно для того, чтобы избежать демпинг-синдрома. Необходимо потреблять пищу маленькими порциями, часто избегая потребления жидкости сразу после приема плотной пищи, избегать приема простых сахаров, увеличить потребление волокон и сложных углеводов и увеличить потребление белка. Поздний демпинг-синдром и гипогликемию можно предотвратить с помощью потребления 1/2 стакана апельсинового сока через 1 ч после еды [5]. Если не удается компенсировать демпинг-синдром с помощью диетических рекомендаций, то следует назначить лечение октреотидом в дозе 25–50 мкг подкожно 2–3 раза в день за 15–30 мин до еды. Несколько рандомизированных клинических исследований подтвердили эффективность такого метода лечения [17]. В случае тяжелых гипогликемических состояний с неврологической симптоматикой следует исключить варианты гиперинсулинемической гипогликемии (инсулинома) в соответствии с существующим алгоритмом [18].

Дефицит витаминов и минералов у пациентов после бариатрических операций

Дефицит минералов и витаминов – наиболее частая проблема после бариатрических операций. Предупреждение, выявление и лечение этих дефицитов является краеугольным камнем в периоде последующего наблюдения за больными, перенесшими бариатрические вмешательства. Анатомические характеристики и механизмы действия различных бариатрических процедур определяют частоту и тяжесть дефицита витаминов и минералов в послеоперационном периоде. Наиболее часто недостаток витаминов и минералов

Таблица 3. Дефицит витаминов и минералов в соответствии с вариантом бариатрической операции: клиническая манифестация и частота развития		
Дефицит	Основные симптомы	Варианты бариатрических операций
Железо	Микроцитарная анемия	AGB + SG ++ RYGB, BPD, BPD/DS +++
Витамин В ₁₂	Мегалобластная анемия, неврологическая симптоматика	SG, RYGB, BPD, BPD/DS ++
Витамин D (и кальций)	Уменьшение минеральной плотности кости, увеличение риска переломов	RYGB++ BPD, BPD/DS +++
Витамин А	Снижение ночного видения, ксерофтальмия	BPD, BPD/DS +++
Витамин Е	Анемия, офтальмоплегия, периферическая нейропатия	BPD, BPD/DS +++
Витамин К	Кровоточивость	BPD, BPD/DS +

Примечание. AGB – Adjustable gastric banding (регулируемое бандажирование желудка); SG – sleeve gastrectomy (рукавная гастропластика); RYGB – gastric bypass (гастрошунтирование); BPD – biliopancreatic diversion (билиопанкреатическое шунтирование); BPD/DS – biliopancreatic diversion with duodenal switch (билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки).

развивается после операций, приводящих в той или иной степени к мальабсорбции (табл. 3) [5].

Кальций и витамин D. Всасывание кальция преимущественно осуществляется в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки, опосредуется витамином D и зависит от кислотности окружающей среды. Оно нарушается после бариатрических операций, включающих шунтирование проксимальных петель тощей кишки. В таких условиях уменьшается продукция соляной кислоты и снижается уровень витамина D.

Витамин D – жирорастворимый витамин, всасывающийся преимущественно в тощей и подвздошной кишках. Высокая частота дефицита витамина D (50–60% больных) отмечена после билиопанкреатического шунтирования [19, 20], желудочного шунтирования [21], петлевого гастрошунтирования [22]. Существенного уменьшения уровня витамина D после рукавной гастропластики [23] и бандажирования желудка не отмечено [24]. Наиболее важным следствием дефицита кальция и витамина D является снижение минеральной плотности костей.

Рутинное назначение препаратов кальция и витамина D рекомендовано всем больным, перенесшим мальабсорбтивные операции [5–7, 25]. После операции рекомендован прием 1200–2000 мг кальция в день вместе с 400–800 МЕ витамина D. Наиболее предпочтительным является цитрат кальция, а не карбонат кальция, поскольку он лучше всасывается в отсутствие кислого содержимого желудочного сока [6]. Требуется регулярный контроль минеральной плотности костей и показателей фосфорно-кальциевого обмена: кальций общий и ионизированный, щелочная фосфатаза или остеокальцин, витамин D, паратиреоидный гормон, суточная экскреция кальция с мочой. У больных после бариатрических операций с доказанным остеопорозом требуется лечение бисфосфонатами. Предпочтительным путем введения бисфосфонатов является внутривенный, так как пероральные формы плохо всасываются и могут привести к изъязвлению анастомозов. Рекомендованные схемы: золендронат 5 мг/год, ибандронат 3 мг каждые 3 мес или пероральные бисфосфонаты – алендронат 70 мг/нед, ризедронат 35 мг/нед, или 150 мг/мес, или ибандронат 150 мг/мес [7]. Препараты железа не должны приниматься вместе с витамином D и кальцием.

Витамин В₁₂. После бариатрических операций нарушается всасывание витамина В₁₂ (цианокобаламина) и витамина В₉ (фолиевой кислоты). Рекомендовано 350–500 мкг/сут витамина В₁₂ перорально, или 1 мг/мес внутримышечно, или 3 мг каждые 6 мес внутримышечно, или 500 мкг каждую неделю интраназально. Фолиевую кислоту в достаточном количестве содержат все современные витаминные комплексы.

Витамин В₁. В нормальных условиях человек имеет низкий запас водорастворимого витамина В₁ (тиамина). Этот витамин достаточно быстро истощается без регулярного и достаточного поступления. Даже кратковременный период персистирующей рвоты, нарушающий регулярное поступление пищи, может приводить к дефициту витамина В₁ [6, 25]. Дефицит витамина В₁ был описан после продолжительной

рвоты, возникающей после бариатрических операций. Типичной манифестацией дефицита витамина В₁ являются периферическая нейропатия или энцефалопатия Вернике, а также психоз Корсакова. Неврологическая симптоматика быстро нарастает, может возникнуть перманентный неврологический дефицит. Пероральное или парентеральное назначение витамина В₁ (50–100 мг/сут) должно быть осуществлено каждому пациенту, перенесшему бариатрическую операцию, особенно при наличии рвоты. При наличии рвоты рекомендовано парентеральное введение 100 мг/сут в течение 1–2 нед. Далее следует перевести больного на пероральный прием витамина В₁.

Сахарный диабет 2-го типа у пациентов, перенесших бариатрические хирургические вмешательства

Согласно последнему реестру Международной федерации хирургии ожирения и метаболических расстройств, 22% больных, подвергшихся бариатрическим хирургическим операциям, получали лечение по поводу сахарного диабета (СД) 2-го типа до операции (этот показатель варьирует от 7,4 до 63,2% в зависимости от страны) [26]. Известно, что бариатрические операции улучшают метаболические параметры и снижают риск микро- и макрососудистых осложнений СД, а также приводят к уменьшению сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД 2-го типа [27–29]. С другой стороны, плохой гликемический контроль до операции ведет к увеличению риска периоперационных осложнений [7]. В некоторых исследованиях было показано, что хороший гликемический контроль до операции увеличивает шанс добиться ремиссии СД 2-го типа [19, 20].

Перед бариатрической операцией следует оптимизировать метаболический контроль у пациентов с СД 2-го типа.

- Целевое значение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) – 6,5–7,0%; глюкоза плазмы натощак (ГПН) – менее 110 мг/дл (6,0 ммоль/л), гликемия через 2 ч после еды – менее 140 мг/дл (7,7 ммоль/л); у больных с длительным анамнезом СД 2-го типа и плохим гликемическим контролем допустим уровень HbA_{1c} до 8,0%.
- Глитазоны, глиниды, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) должны быть отменены за 24 ч до операции. Доза базального инсулина должна быть уменьшена до 0,3 Ед/кг массы тела. Метформин должен быть отменен в день операции.
- В день операции ГПН должна быть менее 140 мг/дл (7,7 ммоль/л), а инсулин короткого действия должен быть назначен при уровне ГПН > 140 мг/дл (7,7 ммоль/л) из расчета 1 Ед на каждые лишние 40 мг/дл (2,2 ммоль/л). В течение госпитализации целевой уровень гликемии – 140–180 мг/дл (7,7–9,9 ммоль/л). Если уровень гликемии более 180 мг/дл (9,9 ммоль/л), больному должен быть назначен базальный инсулин из расчета 0,1 Ед/кг массы тела.
- Прием метформина должен быть восстановлен с 3-го дня в дозе 850 мг 2 раза в сутки. После гастрошунтирования

Таблица 4. Рекомендуемые дозы базального инсулина больных, перенесших бариатрическую хирургию, при выписке из стационара

Потребность в базальном инсулине до выписки	Рекомендуемая доза базального инсулина после выписки
10 Ед базального инсулина или менее	Доза без изменения
10–19 Ед базального инсулина	10 Ед базального инсулина
20–29 Ед базального инсулина	15 Ед базального инсулина
30–39 Ед базального инсулина	20 Ед базального инсулина
40–49 Ед базального инсулина	30 Ед базального инсулина
50 Ед базального инсулина или более	40 Ед базального инсулина

Таблица 5. Рекомендуемые параметры для скрининга и коррекции во время беременности [7, 41, 42]

Микронутриент	Лабораторные параметры (каждый триместр)	Заместительная доза
Витамин В ₁	Уровень В ₁ сыворотки крови	Витаминные комплексы для беременных
Витамин К	Уровень витамина К сыворотки крови	Витаминные комплексы для беременных
Витамин А	Уровень витамина А сыворотки крови	Витаминные комплексы для беременных
Цинк	Уровень цинка сыворотки крови	Витаминные комплексы для беременных
Витамин D	Уровень 25 (ОН) витамина D сыворотки крови	Холекальциферол 1000 МЕ/сут
Фолиевая кислота	Уровень фолиевой кислоты сыворотки крови	400 мкг или 5 мг при СД 2-го типа или ИМТ>30 кг/м ² до 12-й недели
Железо	Клинический анализ крови, ферритин, железо сыворотки крови и железосвязывающая способность	Сульфат железа 200 мг, пероральное 2–3 раза в сутки
Кальций	Уровень ионизированного кальция, паратгормон	Кальция цитрат 1000–1200 мг
Витамин В ₁₂	Клинический анализ крови, уровень витамина В ₁₂ сыворотки крови	1 мг внутримышечно каждые 12 нед
Белок	Уровень альбумина сыворотки крови	60 г белка каждый день

доступность метформина увеличивается на 50%, поэтому доза метформина должна быть уменьшена наполовину.

- В первые 7–10 дней после операции пациент должен измерять уровень гликемии 2 раза в сутки, целевые значения ГПН составляют 100–120 мг/дл (5,5–6,6 ммоль/л), а через 2 ч после еды – менее 180 мг/дл (9,9 ммоль/л).
- В первые 7–10 дней препараты сульфаниламидов и другие препараты, способные вызывать гипогликемию, должны быть исключены.
- У пациентов, требующих лечения инсулином, после выписки из стационара лечение инсулином следует продолжить на фоне жесткого контроля гликемии во избежание эпизодов гипогликемии. В случаях, когда не удается достичь целевых уровней гликемии после операции, требуется консультация эндокринолога (табл. 4).
- Пациенты с синдромом обструктивного апноэ сна должны продолжать использовать терапию CPAP или BiPAP в течение 3–6 мес после операции.
- Гиполипидемическая терапия не должна прекращаться. Показан периодический контроль показателей липидного спектра крови и коррекция дозировок гиполипидемических препаратов.
- В течение первых недель после операции имеется тенденция к снижению артериального давления, поэтому должны быть пересмотрены дозы антигипертензивных препаратов.
- Следует исключить диуретики во избежание высокого риска дегидратации и гиповолемии.

По данным некоторых клинических исследований, уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов значительно уменьшается в течение первого года после выполнения бариатрических операций, а затем стабилизируются в соответствии с максимальной потерей массы тела (1–2 года после операции). При этом было выявлено, что уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) повышается через 6 нед по сравнению с исходным уровнем и сохраняется на данном уровне в течение 1–2 лет [30, 31]. В целом, после бариатрических операций число пациентов, принимающих

гиполипидемические препараты, существенно снижается. Так, в работах P. Schauer и соавт. [32] было выявлено снижение доли пациентов на гиполипидемической терапии с 86% (исходно) до 27% в течение первого года после гастрешунтирования. Тем не менее эти больные остаются в группе высокого сердечно-сосудистого риска, поэтому регулярный контроль показателей липидного спектра крови и коррекция гиполипидемической терапии показаны всем больным. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза, целевое значение ЛПНП для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска должно быть меньше 2,6 ммоль/л, а для пациентов умеренного сердечно-сосудистого риска целевое значение ЛПНП должно быть меньше 3,0 ммоль/л.

Беременность после бариатрических операций

Большинство пациентов, подвергающихся бариатрической хирургии, – женщины, из них женщины детородного возраста составляют 80%. Ожирение ассоциировано с infertility, неблагоприятными исходами беременности (включая гестационный диабет, артериальную гипертензию, другие сердечно-сосудистые заболевания, преэклампсию, тромбозы, осложнения, низкую массу тела плода и послеродовые кровотечения) [33–36]. Снижение массы тела приводит к нормализации регуляции секреции половых гормонов, восстановлению физиологической овуляции и фертильности [37–39]. Беременность для таких женщин рекомендуется спустя 12–18 мес после бариатрической операции, что, как правило, совпадает с максимальной потерей массы тела [7, 40]. Для подготовки к беременности и во время беременности рекомендуется дополнительный прием витаминов и минералов (табл. 5).

Повторный набор массы тела

Повторный набор массы тела у больных после бариатрических операций, как правило, является результатом множества факторов: гормональных и метаболических наруше-

ний, недостаточного объема хирургического вмешательства, недостаточной приверженности больного правильному питанию и физической активности, особенностей поведения [43]. Хотя рандомизированные контролируемые исследования, направленные на предотвращение повторного набора массы тела, не проводились, данные текущих наблюдений позволяют предположить, что усилия по поддержанию здорового образа жизни в послеоперационном периоде помогают предотвратить повторный набор массы тела. Использование лекарственных средств для лечения ожирения и повторные оперативные вмешательства могут предотвратить повторный набор массы тела и способствовать дальнейшей потере веса вплоть до оптимального.

Снижение чувства насыщения у пациентов после бариатрических операций может возникать по различным причинам, в том числе вследствие дилатации гастроэностомы при гастрощунтировании по Ру или из-за повторного увеличения объема уменьшенного в ходе операции желудка [44].

Вполне очевидно, что после любого типа бариатрической операции в последующем возникает некоторый повторный набор массы тела после ее максимального снижения. Установлено, что около 50% больных, перенесших бариатрическую операцию, через 2 года развивают повторный набор массы тела около 5% [45]. В наибольшей степени успех зависит от приверженности больного новым условиям режима питания и физической активности. У пациентов, соблюдающих диетические рекомендации и посещающих программы поддержки, в целом результаты лучше: индекс массы тела (ИМТ) примерно на 10% ниже по сравнению с теми, кто не посещает такие программы [46]. Важной частью программ по поддержке массы тела является наличие группы экспертов. Такая команда должна состоять из диетолога, психолога, специально подготовленного терапевта и бариатрического хирурга [47, 48]. Важным компонентом успешного и длительного снижения массы тела является потребление достаточного количества «тощего» белка и волокон (фрукты и овощи). Это представляется важным, так как в отсроченном периоде после бариатрической хирургии объем желудка у таких больных медленно, но необратимо увеличивается, и постепенно начинает увеличиваться аппетит. В этом смысле продукты питания, дающие большой объем (фрукты и овощи), могут в определенной степени препятствовать повторному набору массы тела [7, 49]. Пациенты должны быть информированы о том, что увеличение кратности и объемов потребляемой пищи может привести к замедлению потери массы тела [8, 46, 50, 51]. Пациент должен иметь как минимум 3 основных приема пищи в день, необходимо тщательно пережевывать маленькие кусочки пищи перед глотанием. Здоровое питание включает как минимум 5 порций свежих овощей и фруктов в день [8, 50, 51]. Пациенту необходимо как минимум 150 мин в неделю умеренной аэробной физической активности с последующим увеличением до 300 мин в неделю, а также 2–3 силовые тренировки в неделю.

Лекарственные препараты, которые используются для снижения веса, могут также применяться после бариатрических операций для предотвращения повторного набора массы тела [52]. Назначение таких препаратов представляется оптимальным перед повторным набором веса в периоде плато [53]. Недавний ретроспективный обзор показал, что фентермин и комбинация фентермина/топирамата в дополнение к диете и физической активности могут быть оптимальными опциями для предупреждения повторного набора массы тела в периоде плато [54]. Другое исследование показало, что лечение лираглутидом может быть альтернативой лечения больных с низкой потерей массы тела или повторным набором веса после бариатрической хирургии [55]. Тем не менее, большая часть исследований по изучению влияния лекарственных препаратов на предотвращение повторного набора массы тела являются ретроспективными, и таких наблюде-

ний представлено немного. Необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные клинические исследования для изучения эффективности лекарственных средств для предупреждения и лечения повторного набора массы тела у больных после бариатрических операций.

Наблюдение за пациентами после бариатрических вмешательств в клиниках Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Врачами Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова наблюдались 117 пациентов (77 – женщины) с ожирением 2 и 3-й степени после выполнения бариатрических операций: 32,5% (n=38) – гастрощунтирование, 67,5% (n=79) – рукавная гастропластика. Средний возраст пациентов составил $43,8 \pm 9,6$ года, значимых различий по возрасту между мужчинами и женщинами выявлено не было ($p > 0,05$). Время наблюдения за пациентами после выполнения бариатрического вмешательства составило 31,4 мес (13–55); к концу 3-го года наблюдения регулярных контактов с врачом придерживались 64 пациента. Проводились визиты к эндокринологу-диетологу, при необходимости – повторные консультации бариатрического хирурга; телефонные консультации у иногородних пациентов и в случае невозможности очных визитов. Среднее количество контактов с врачом в год – 8,3 (4–13).

В течение первого года наблюдения проявления демпинг-синдрома различной степени выраженности были выявлены у 17 из 38 пациентов в группе гастрощунтирования (44,7%) и у 27 из 79 пациентов в группе рукавной гастропластики (34,2%), что несколько ниже литературных данных. Соблюдение рекомендаций относительно кратности приема и объема потребляемой пищи позволило минимизировать проявления демпинг-синдрома. Ни одному пациенту не потребовалась терапия препаратами октреотида.

Всем пациентам после выписки из стационара был рекомендован постоянный прием витаминно-минеральных комплексов. Этой рекомендации в течение первого года после операции придерживались 72 (61,5%) пациента; 22 (18,8%) пациента принимали витаминно-минеральные комплексы 6–11 мес в году; 11 (9,5%) пациентов – 2–6 мес, 12 (10,2%) пациентов принимали витаминно-минеральные комплексы в течение первых месяцев после операции и далее самостоятельно их отменили. Дефицит железа был выявлен у 21 пациента вне зависимости от типа операции (7 из них – с проявлениями железодефицитной анемии), витамина В₁₂ – у 14 пациентов, незначимо чаще у пациентов после рукавной гастропластики и пациентов старше 45 лет. У 2 пациентов на фоне рвоты в послеоперационном периоде был выявлен дефицит витамина В₁, проявляющийся неврологической симптоматикой. После коррекции пищевого поведения и дополнительного приема витамина В₁ неврологическая симптоматика была устранена. Необходимо отметить, что большая часть случаев выявленных дефицитных состояний возникла у пациентов, принимающих витаминно-минеральные комплексы менее 6 мес за первый год наблюдения.

СД 2-го типа исходно был выявлен у 32 (27,3%) пациентов, уровень HbA_{1c} у пациентов составил 6,8 (5,9–7,7%). В послеоперационном периоде нормализация гликемии произошла у 18 пациентов, что позволило отменить прием сахароснижающей терапии. У 16 пациентов доза метформина была скорректирована в соответствии с рекомендациями. Препараты сульфонилмочевины и иДПП-4 после бариатрического вмешательства не возобновлялись.

Период минимальной массы тела (надир) пришелся на 8,6 (6–13) мес после рукавной гастропластики и 13,1 (8–22) мес после гастрощунтирования.

Повторный набор массы тела более 15% по сравнению с точкой надир через 3 года после операции был выявлен у 34% пациентов; значимых различий между типами операций выявлено не было. Повторный набор массы тела чаще

развивался у пациентов до 45 лет; при опросе было установлено, что пациенты не придерживались рекомендаций по питанию вследствие различных причин.

В качестве борьбы с повторным набором массы тела 14 пациентам с рывковой гастропластикой было выполнено гастрощунтирование. Восемь пациентов с повторным набором массы тела получали лираглутид в дозе 3,0 мг/сут; 6 из них достигли клинически значимого эффекта.

Повторный набор массы тела более 15% был ассоциирован с ухудшением гликемического профиля у пациентов с СД, что потребовало повторного назначения бигуанидов у тех пациентов, которым лекарственная терапия была отменена, и интенсификации терапии у остальных пациентов. Помимо этого, повторный набор массы тела оказался ассоциирован со значимым повышением систолического и диастолического артериального давления, что привело к коррекции антигипертензивной терапии.

Заключение

Таким образом, в представленных рекомендациях всесторонне освещены возможные последствия бариатрических вмешательств у больных с ожирением. Особенно важными представляются рекомендации по купированию дефицитных состояний: указаны дозы и пути введения витаминов и минералов, в том числе у беременных пациенток; особенности лечения остеопороза. Помимо этого, крайне важными представляются рекомендации по ведению пациентов с коморбидной патологией: особенности подбора сахароснижающей и антигипертензивной терапии, недопустимость широкого использования мочегонных средств.

Клинически важными представляются рекомендации по предупреждению и коррекции повторного набора массы тела, который возникает у части пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Busetto L et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts* 2017; 10 (6): 597–632. DOI: 10.1159/000481825.
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P et al. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obesity Surg* 2015; 25 (10): 1822–32.
- Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013; 273 (3): 219–34.
- Yumuk V, Tsigos C, Fried M et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015; 8 (6): 402–24.
- Mechanick JL, Kushner RF, Sugerman HJ et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Endocr Pract* 2008; 14 (Suppl. 1): 1–83.
- Aills L, Blankenship J, Buffington C et al. ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient. *Surg Obes Relat Dis* 2008; 4 (5; Suppl): S73–108.
- Mechanick JL, Youdim A, Jones DB et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient–2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity* 2013; 21 (Suppl. 1): S1–27.
- Sarwer DB, Moore RH, Spitzer JC et al. A pilot study investigating the efficacy of postoperative dietary counseling to improve outcomes after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2012; 8 (5): 561–8.
- Sigstad H. A clinical diagnostic index in the diagnosis of the dumping syndrome. Changes in plasma volume and blood sugar after a test meal. *Acta Medica Scand* 1970; 188 (6): 479–86.
- Papamargaritis D, Koukoulis G, Sioka E et al. Dumping symptoms and incidence of hypoglycaemia after provocation test at 6 and 12 months after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2012; 22 (10): 1600–6.
- Laurenus A, Olbers T, Naslund I, Larsson J. Dumping syndrome following gastric bypass: validation of the dumping symptom rating scale. *Obes Surg* 2013; 23 (6): 740–55.
- Banerjee A, Ding Y, Mikami DJ et al. The role of dumping syndrome in weight loss after gastric bypass surgery. *Surg Endoscop* 2013; 27 (5): 1573–8.
- Tack J, Arts J, Caenepeel P et al. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6 (10): 583–90.
- Yamamoto H, Mori T, Tsuchihashi H et al. A possible role of GLP-1 in the pathophysiology of early dumping syndrome. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (12): 2263–7.
- Patti M-E. Hypoglycemia after gastric bypass: the dark side of GLP-1. *Gastroenterology* 2014; 146 (3): 605–8.
- Nannipieri M, Belligoli A, Guarino D et al. Risk Factors for Spontaneously Self-Reported Postprandial Hypoglycemia After Bariatric Surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (10): 3600–7.
- Ukleja A. Dumping syndrome: pathophysiology and treatment. *Nutr Clin Pract* 2005; 20 (5): 517–25.
- Ceppa EP, Ceppa DP, Omotosho PA et al. Algorithm to diagnose etiology of hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case series and review of the literature. *Surg Obes Relat Dis* 2012; 8 (5): 641–47.
- Dicker D, Yahalom R, Comaneshter DS et al. Long-Term Outcomes of Three Types of Bariatric Surgery on Obesity and Type 2 Diabetes Control and Remission. *Obes Surg* 2016; 26 (8): 1814–20.
- Perna M, Romagnuolo J, Morgan K et al. Preoperative hemoglobin A1c and postoperative glucose control in outcomes after gastric bypass for obesity. *Surg Obes Relat Dis* 2012; 8 (6): 685–90.
- Johnson JM, Maher JW, DeMaria EJ et al. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg* 2006; 243 (5): 701–5.
- Luger M, Kruschitz R, Langer F et al. Effects of omega-loop gastric bypass on vitamin D and bone metabolism in morbidly obese bariatric patients. *Obes Surg* 2015; 25 (6): 1056–62.
- Damms-Machado A, Friedrich A, Kramer KM et al. Pre- and postoperative nutritional deficiencies in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2012; 22 (6): 881–9.
- Giusti V, Gasteyer C, Suter M et al. Gastric banding induces negative bone remodelling in the absence of secondary hyperparathyroidism: potential role of serum C telopeptides for follow-up. *Int J Obes* 2005; 29 (12): 1429–35.
- Parrott J, Frank L, Rabena R et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13 (5): 727–41.
- Welbourn R, Dixon J, Higa K. Second IFSO Global Registry Report, 2016.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292 (14): 1724–37.
- Iaconelli A, Panunzi S, Gaetano A De et al. Effects of bilio-pancreatic diversion on diabetic complications: a 10-year follow-up. *Diabetes Care* 2011; 34 (3): 561–7.
- Adams TD, Gress RE, Smith SC et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357 (8): 753–61.
- Bays HE, Jones PH, Jacobson TA et al. Lipids and bariatric procedures part 1 of 2: Scientific statement from the National Lipid Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, and Obesity Medicine Association: FULL REPORT. *J Clin Lipidol* 2016; 10 (1): 33–57.
- Risstad H, Svanevik M, Kristinsson JA et al. Standard vs Distal Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients With Body Mass Index 50 to 60: A Double-blind, Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2016; 151 (12): 1146–55.
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366 (17): 1567–76.
- Marchi J, Berg M, Dencker A et al. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015; 16 (8): 621–38.
- Metsala J, Stach-Lempinen B, Gissler M et al. Risk of Pregnancy Complications in Relation to Maternal Prepregnancy Body Mass Index: Population-Based Study from Finland 2006–10. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016; 30 (1): 28–37.
- Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best Pract Res. Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29 (4): 498–506.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG): Bariatric Surgery in Improving Reproductive Health, The Role of (Scientific Impact Paper No. 17), 2015.
- Rochester D, Jain A, Polotsky AJ et al. Partial recovery of luteal function after bariatric surgery in obese women. *Fertil Steril* 2009; 92 (4): 1410–5.
- Legro RS, Dodson WC, Gnatuk CL et al. Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (12): 4540–8.
- Jamal M, Gunay Y, Capper A et al. Roux-en-Y gastric bypass ameliorates polycystic ovary syndrome and dramatically improves conception rates: a 9-year analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2012; 8 (4): 440–4.
- Heber D, Greenway FL, Kaplan LM et al. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (11): 4823–43.
- Kominiarek MA. Preparing for and managing a pregnancy after bariatric surgery. *Semin Perinatol* 2011; 35 (6): 356–61.
- O’Keane M, Pinkney J, Aasheim E et al. BOMSS Guidelines on Peri-Operative and Postoperative Biochemical Monitoring and Micronutrient Replacement for Patients Undergoing Bariatric Surgery, 2014. <http://www.bomss.org.uk/bomss-nutritional-guidance>
- Kushner RF, Sorensen KW. Prevention of Weight Regain Following Bariatric Surgery. *Curr Obes Reports* 2015; 4 (2): 198–206.

44. Abu Dayyeh BK, Lautz DB, Thompson CC. Gastrojejunal stoma diameter predicts weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9 (3): 228–33.
45. ASMBS Professional Resource Center. <https://asmbs.org/>
46. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M et al. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts* 2013; 6 (5): 449–68.
47. Uerlich MF, Yumuk V, Finer N et al. Obesity Management in Europe: Current Status and Objectives for the Future. *Obes Facts* 2016; 9 (4): 273–83.
48. Hainer V. Comment on the Paper by Uerlich et al: Obesity Management in Europe: Current Status and Objectives for the Future. *Obes Facts* 2016; 9: 273–83. *Obes Facts* 2016; 9 (6): 392–6.
49. Faria SL, Faria OP, Buffington C et al. Dietary protein intake and bariatric surgery patients: a review. *Obes Surg* 2011; 21 (11): 1798–805.
50. Kulick D, Hark L, Deen D. The bariatric surgery patient: a growing role for registered dietitians. *J Am Diet Assoc* 2010; 110 (4): 593–9.
51. Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L et al. Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. *Diabet Metab* 2009; 35 (6 Pt 2): 544–57.
52. Toplak H, Woodward E, Yumuk V et al. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes Facts* 2015; 8 (3): 166–74.
53. Stanford FC, Alfaris N, Gomez G et al. The utility of weight loss medications after bariatric surgery for weight regain or inadequate weight loss: A multi-center study. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13 (3): 491–500.
54. Schwartz J, Chaudhry UI, Suzo A et al. Pharmacotherapy in Conjunction with a Diet and Exercise Program for the Treatment of Weight Recidivism or Weight Loss Plateau Post-bariatric Surgery: a Retrospective Review. *Obes Surg* 2016; 26 (2): 452–8.
55. Pajacki D, Halpern A, Cercato C et al. Short-term use of liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes* 2013; 40 (3): 191–5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Волкова Анна Ральфовна – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: volkova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; eLibrary SPIN: 4007-1288

Семикова Галина Владимировна – ассистент каф. терапии факультетской ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0791-4705>; eLibrary SPIN: 4534-0974

Дыгун Ольга Дмитриевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии факультетской, ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8991-0323>; eLibrary SPIN: 1325-5167

Фишман Михаил Борисович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Мозгунова Валентина Сергеевна – ординатор 2-го года, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0841-3438>

Anna R. Volkova – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: volkova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; eLibrary SPIN: 4007-1288

Galina V. Semikova – Assistant, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0791-4705>; eLibrary SPIN: 4534-0974

Olga D. Dygun – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8991-0323>; eLibrary SPIN: 1325-5167

Michael B. Fishman – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Valentina S. Mozgunova – Medical Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0841-3438>

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.06.2020

Палеодиета: мифы и правда

М.В. Алташина[✉], Е.В. Иванникова, Е.А. Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

[✉]alt-mar@mail.ru

Аннотация

Палеолитическая модель питания за последние годы приобрела большую популярность в мире. Это обусловлено обширным списком предполагаемых полезных эффектов диеты древнего человека на показатели физического здоровья. Палеодиета предлагается не только в качестве способа профилактики различных заболеваний – сердечно-сосудистых, сахарного диабета, ожирения, онкологических и т.д. – но и для лечения некоторых аутоиммунных и других патологий. Однако по своему составу палеодиета весьма отличается от привычного рациона питания. Последствия резкого ограничения в потреблении углеводов в долгосрочной перспективе остаются в настоящее время неизвестными. Учитывая растущую популярность палеодиеты, увеличивается и число исследований, в ходе которых изучаются профилактические и лечебные свойства модели питания древнего человека. В данном обзоре освещены результаты недавних клинических исследований у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями на фоне разных вариантов палеодиеты. Следует заметить, что на сегодняшний день нет никаких клинически обоснованных данных о назначении палеодиеты в качестве способа лечения таких тяжелых заболеваний, как, например, рассеянный склероз. Несмотря на относительно небольшое число работ и в подавляющем большинстве их недостаточную мощность, наиболее вероятным представляется, что палеодиета эффективна в первую очередь как профилактическая мера.

Ключевые слова: низкоуглеводная диета, диабет 2-го типа, ожирение.

Для цитирования: Алташина М.В., Иванникова Е.В., Трошина Е.А. Палеодиета: мифы и правда. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 43–46. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200124

Review

Paleo diet: myths and facts

Marina V. Altashina[✉], Ekaterina V. Ivannikova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

[✉]alt-mar@mail.ru

Abstract

In recent years the paleolithic model of nutrition has gained big popularity in the world. This is due to a vast list of assumed beneficial effects of the ancient man's diet on physical health indicators. The paleo diet is proposed not only as a way to prevent various diseases (cardiovascular ones, diabetes, obesity, cancer, etc.) but also for the treatment of certain autoimmune and other disorders. However, the paleo diet is very different from the usual diet in its composition. The consequences of a long-term severe restriction in carbohydrate consumption currently remain unknown. Given the growing popularity of the paleo diet, the number of studies is increasing, in which the preventive and therapeutic properties of the ancient man's nutritional model are studied. This review highlights the data of recent clinical trials of different paleo diet options in patients with various concomitant diseases. It should be noted that to date there is no clinically reasonable data on the administration of the paleo diet as a treatment option for such serious diseases as, for example, multiple sclerosis. Despite the relatively small number of studies and the low power of the vast majority of them, it seems most likely that the paleo diet is effective primarily as a preventive option.

Key words: low-carbohydrate diet, type 2 diabetes, obesity.

For citation: Altashina M.V., Ivannikova E.V., Troshina E.A. Paleo diet: myths and facts. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 43–46. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200124

В последние годы все большую популярность получают разнообразные варианты диет, к которым относят и палеолитическую модель питания – «палеодиету». Что она собой представляет и при каких заболеваниях с научной точки зрения может быть рекомендована, подробно ниже.

Палеолитическая диета – это модель питания наших далеких предков, охотников-собирателей, живших в доаграрную эпоху, более 2 млн лет назад, представления о которых основаны на изучении антропологических параметров ископаемых останков [1].

Основу рациона в то время составляла пища растительного происхождения, с большим разнообразием овощей, фруктов, орехов на фоне относительно небольшой доли постного мяса, а также с минимальным содержанием или полным отсутствием зерновых, круп, молочных продуктов и сахара. За счет преобладания растительной пищи палеодиета характеризуется повышенным уровнем кальция и других минералов [1]. Отличие модели питания древнего человека от средиземноморской диеты – признанного эталона здорового рациона – заключается в том, что последняя характеризуется умеренным содержанием молочных продуктов, зерна и алкоголя [2]. Сторонники палеодиеты называют различия в рационе и образе жизни человека разумного до появления сельского хозяйства и индустриальной революции и после них эволюционным несоответствием и считают, что именно последствия этих различий могут быть причиной роста так называемых хронических неинфекционных заболеваний (ХНЗ), отмечающегося в мире с середины XX в. [3]. Согласно Всемирной организации здравоохранения (2014 г.), к ХНЗ относят сердечно-со-

судистые заболевания (ССЗ), хронические респираторные, онкологические заболевания и сахарный диабет (СД) [4]. По прогнозам, в ближайшем будущем ХНЗ могут составлять до 60% от всех болезней и быть причиной смертности в 70% случаев [5].

Появление и глобальный рост ХНЗ связывают с такими факторами, как курение, злоупотребление алкоголем, снижение физической активности, низкое содержание фруктов и овощей в пище и высокое потребление натрия и сахара [4]. Таким образом, предполагается, что выбор рациона играет важную роль в профилактике и лечении ХНЗ, поскольку может быть как превентивным, так и негативным фактором риска в патогенезе их развития. Многочисленные диеты рассматриваются в качестве комплексного лечения ХНЗ, а также для интенсивной потери массы тела в короткие временные сроки. При этом большинство из них изложены в немедицинских журналах и социальных сетях, как правило, не имеют научной основы и вместо ожидаемой пользы могут нанести вред здоровью [6].

Учитывая популярность палеолитической модели питания, растет число исследований, направленных на изучение ее возможного лечебного и превентивного действия. Предполагаемые положительные эффекты палеодиеты: снижение массы тела, уровней маркеров воспаления и окислительного стресса (даже в большей степени, чем при средиземноморской диете), улучшение контроля СД 2-го типа. При этом большинство авторов основным механизмом потери массы тела называют снижение резистентности к инсулину. Это связано с тем, что палеолитическая диета подразумевает практически полное отсутствие угле-

водов с высоким гликемическим индексом и состоит исключительно из необработанных продуктов [7, 8].

Особое внимание уделяется изучению возможного эффекта в виде уменьшения степени выраженности симптомов и частоты рецидивов при некоторых аутоиммунных заболеваниях, например, рассеянного склероза (РС) [9–13]. При этом следует отметить, что в настоящее время данные многих исследований неоднозначны или даже показывают отрицательные результаты [14–16]. Кроме того, ни одна из диет не может заменять схемы лечения с доказанной эффективностью, а должна рассматриваться лишь в качестве дополнительного немедикаментозного средства воздействия на заболевание.

Так, в 2015 г. был проведен метаанализ работ по оценке эффективности палеодиеты при метаболическом синдроме [8]. Результаты были противоречивыми: некоторые отмечали положительное влияние палеолитической диеты на снижение риска развития метаболического синдрома, ССЗ, СД 2-го типа, рака, другие – негативные эффекты или же полное отсутствие эффективности [8, 17–19].

В ходе нескольких рандомизированных клинических исследований, в процессе которых изучалась взаимосвязь между палеодиетой и антропометрическими показателями (масса тела, индекс массы тела – ИМТ, окружность талии – ОТ), результаты показали снижение изучаемых параметров на фоне палеодиеты, наиболее выраженное в первые 6 мес ее соблюдения [18–20]. Согласно предположению Bligh и соавт. снижение массы тела может быть связано с наличием более длительного чувства сытости, возникающего при соблюдении подобной модели питания [20].

C. Mellberg и соавт. изучали влияние палеодиеты на ИМТ ($n=70$). Авторы выявили статистически значимую большую потерю массы тела через 6 мес у участников, ее соблюдавших, по сравнению с контрольной группой, однако разница в показателях через 24 мес наблюдения исчезла практически полностью [21].

В 6 небольших исследованиях взаимосвязи между палеолитической диетой и уровнями гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), иммунореактивного инсулина (ИРИ), триглицеридов (ТГ), холестерина в сыворотке крови [13, 22–24] и цифрами артериального давления (АД) наблюдалось снижение всех показателей, хотя только 3 из этих пилотных исследований имели контрольную группу [13, 22, 23].

По данным некоторых авторов, на фоне регулярных физических нагрузок под контролем специалистом можно усилить положительное влияние характера питания на метаболические параметры у лиц с СД 2-го типа [25]. J. Otten и соавт. провели исследование, в котором пациенты с СД 2-го типа ($n=32$) находились на палеолитической диете в течение 12 нед, при этом 1-я группа соблюдала стандартные рекомендации по физической активности, 2-я – выполняла аэробные упражнения и тренировки с отягощениями 3 раза в неделю под контролем специалиста. У всех участников значения HbA_{1c} регистрировались между 6,5% и 10,8%. Для контроля гликемии использовали модификацию образа жизни и/или терапию метформином. Группа контроля состояла из лиц с СД 2-го типа на стандартной сахароснижающей терапии.

Через 12 нед в обеих группах было выявлено примерно одинаковое снижение ИМТ и ОТ, АД, ТГ, ИРИ, индекса НОМА, лептина, HbA_{1c} (на 0,9%), увеличение уровня адипонектина. Уровни липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности и незэтерифицированных жирных кислот существенно не изменились. Единственным значимым различием между группами было более выраженное снижение частоты сердечных сокращений в покое у пациентов на фоне более интенсивного режима спортивной активности. Данное наблюдение говорит о положительном эффекте контролируемых физических нагрузок на работу сердечно-сосудистой системы, однако соблюдение палеоли-

тической диеты не оказало выраженного терапевтического эффекта на углеводный обмен (ИРИ, HbA_{1c} и уровень лептина) у пациентов с СД 2-го типа [7]. Примечателен тот факт, что снижение уровня HbA_{1c} было сопоставимо с таковым на фоне приема метформина [26]. В хорошо известном проспективном исследовании UKPDS было продемонстрировано, что приближение хотя бы на 1% к индивидуальным показателям HbA_{1c} снижает риски развития микрососудистых осложнений на 37%, а смертность от СД на 21% [27].

T. Jönsson и соавт. [22] показали, что палеолитическая диета приводила к более высоким показателям насыщения на прием пищи ($p=0,004$) среди пациентов с СД 2-го типа. Однако исследования по изучению гликемических исходов низкоуглеводных диет у пациентов с СД обоих типов были в основном перекрестными, без подтвержденных данных о питании и в отсутствие контрольных групп. Особое значение имеет оценка рисков развития гипогликемии на фоне палеодиеты у пациентов, получающих инсулинотерапию [28]. Следует помнить, что при наличии СД 1-го типа на фоне подобных низкоуглеводных вариантов питания имеются высокие неблагоприятные риски развития диабетического кетоацидоза, гипогликемии, дислипидемии и истощения запасов гликогена. Следовательно, всякий раз, когда пациент с СД рассматривает возможность старта подобного рациона питания, следует проводить его под строгим медицинским контролем с соответствующей коррекцией дозы сахароснижающих препаратов (стимуляторы секреции инсулина и инсулина) с целью снижения риска гипогликемии и связанных с ней осложнений [29].

Известно, что активные формы кислорода вызывают перекисное окисление липидов, которое отражает интенсивность окислительного стресса, а окислительный стресс, в свою очередь, усиливает хроническое воспаление и наоборот [30–32]. Предполагают, что питание может влиять на степень выраженности хронического воспаления [33, 34]. Например, регулярное потребление продуктов питания с более высоким содержанием омега-6 по сравнению с омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), с высоким гликемическим индексом, источников насыщенных жиров на фоне недостаточного содержания пищевых волокон в пище, согласно некоторым работам, связано с более интенсивными темпами воспалительных процессов [33].

В ходе исследования K. Whalen и соавт. была проведена оценка уровней маркеров воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок – вчСРБ) и окислительного стресса (F2-изопростаны) в крови у пациентов, придерживающихся разных типов питания на протяжении предшествующего года. Все пациенты были разделены на 3 группы: в 1-ю вошли последователи диеты, близкой к палеолитической, во 2-ю – средиземноморской, в 3-ю группу включили добровольцев без каких-либо строгих ограничений выбора продуктов питания. Также учитывались анамнез, наличие вредных привычек, физическая активность. В результате было выявлено, что диеты, приближенные к палеолитической и средиземноморской, были ассоциированы с более низкими показателями вчСРБ и F2-изопростанов, причем в большей степени у лиц молодого возраста [35]. Предполагают, что в данных моделях питания есть компоненты, которые могут уменьшить хроническое воспаление: повышенное содержание антиоксидантов, благоприятное соотношение омега-6: омега-3-ПНЖК и более низкая гликемическая нагрузка [33, 34]. Кроме того, еще одним возможным механизмом снижения показателей хронического воспаления может быть уменьшение ИМТ, которое, как правило, отмечается при соблюдении палео- и средиземноморской диет.

Другие диеты со схожими принципами соотношения нутриентов, например, нордическая или DASH-диета (антигипертензивная), имеют аналогичное влияние на маркеры воспаления и оксидативного стресса [36–39]. Напротив, диеты с большим содержанием мяса или «западная»

модель питания, как правило, ассоциированы с высокими концентрациями маркеров воспаления [34, 40, 41].

Еще одним заболеванием, при котором, как предполагают, палеодиета может оказывать положительный эффект, является РС. Это хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, при котором поражается миелиновая оболочка нервных волокон головного и спинного мозга [42]. Причина возникновения РС на сегодняшний день точно не определена. Наиболее распространенной гипотезой является сочетание ряда предрасполагающих внутренних и внешних факторов. В их числе генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды (вирусные и/или бактериальные инфекции; токсические вещества; регион проживания), образ жизни (особенности диеты; частые стрессы) [43]. Специфического лечения РС не существует, однако есть ряд препаратов, способных изменить течение РС [44]. Кроме того, изменения в диете и образе жизни, возможно, также способны влиять на течение РС [45].

Диета Wahls была создана доктором Т. Уолсом на основе принципов палеодиеты [46]. Особенности диеты Wahls являются: присутствие яиц и бобовых (например, соевое молоко), две порции зерна без глютена (например, рис) в неделю, девять+ чашек фруктов и овощей в день (по 1/3 темно-зеленых листовых, богатых серой овощей и ярко окрашенных овощей и фруктов), водоросли, пищевые дрожжи; ограничение животного белка, рыбы [47, 48]. Согласно Wahls, соблюдая эти принципы питания, можно снизить окислительный стресс, эксайтотоксичность и дефицит питательных веществ, минимизировать риски развития/течения пищевой аллергии, восстановить микробиом, активизировать резервные возможности противовоспалительных генов и факторов роста нервов [46, 49, 50]. Зерновые и молочные продукты исключаются из-за потенциального нежелательного воздействия на иммунный статус [51–53].

В ходе 12-месячного нерандомизированного пилотного исследования 20 пациентов с прогрессирующим РС придерживались диеты Wahls в сочетании с комплексом реабилитационных программ. Было выявлено улучшение качества жизни (УКЖ) и снижение выраженности признаков усталости без значительных побочных эффектов [47, 54]. В другом исследовании 17 пациентов с ремиттирующим течением РС находились только лишь на диете Wahls в течение 3 мес без каких-либо физиотерапевтических методов лечения. По завершении программы участники отметили значимое снижение утомляемости и УКЖ по сравнению с контрольной группой [55].

Принципы питания по Wahls постоянно совершенствуются на основании результатов текущих исследований. В самой последней версии, Wahls Elission (WahlsElim), добавлены ферментированные продукты и исключены бобовые, пасленовые овощи (например, белый картофель, баклажаны, помидоры, перец и их специи) и зерна без глютена для дальнейшего снижения нагрузки лектином, поскольку лектины могут повышать проницаемость кишечника и активировать иммунные клетки [51].

Несмотря на теоретическую обоснованность принципов питания по Wahls, на сегодняшний день нет достаточных доказательств того, что данная диета, или какая-либо другая, которые также рекомендуются при РС (Суонк, Макдугалл, средиземноморская, кетогенная и др.), оказывают значимый клинический эффект на течение или степень выраженности симптомов заболевания [56–59]. Исследований на большей статистической выборке и более длительном периоде наблюдения, которые предоставляли бы четкие доказательства того, что при РС есть некие особенные потребности в питании, отличные от здоровых людей, в настоящее время нет. Поэтому Национальное общество РС (NMSS) рекомендует придерживаться рекомендаций по диете в соответствии с Диетическими рекомендациями для американцев (DGA) и профилактики рака и ССЗ [60].

Таким образом, на сегодняшний день эффективность и механизмы влияния палеолитической диеты при различных заболеваниях, как и большинства других низкоуглеводных моделей питания, изучены недостаточно. Для оценки возможных положительных и негативных последствий применения палеодиеты необходимо проведение рандомизированных клинических исследований с контролем показателей состояния эндокринной и сердечно-сосудистой систем в динамике у лиц с различной коморбидной патологией. Однако уже сейчас очевидно, что ни одна диета не способна заменить схемы лечения с доказанной клинической эффективностью и может быть рекомендована лишь в качестве дополнительного немедикаментозного способа воздействия на то или иное заболевание. Кроме того, коррекция питания согласно принципам палеодиеты должна проводиться под контролем врача, в противном случае вместо ожидаемой пользы это может привести к ухудшению состояния: например, при СД обоих типов на фоне низкоуглеводной диеты возрастают риски развития гипогликемических состояний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985; 312: 283–9.
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903–15.
- Konner M, Eaton SB. Paleolithic nutrition: twenty-five years later. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 594–602.
- WHO. Library cataloguing-in-publication data global status report on noncommunicable diseases 2014. 1. Chronic disease – prevention and control. 2. Chronic disease – epidemiology. 3. Chronic disease – mortality. 4. Cost of illness. 5. Delivery of health care. Geneva: World Health Organization; 2014.
- OMS. Prevenção de doenças crônicas: um investimento vital. Brasília: Organização Mundial da Saúde, 2005.
- Friedman M. The paleo diet and the insanity workout dominated Google search in 2014. <http://www.redbookmag.com/body/news/a19569/paleodietinsanity-workout-top-google-search-2014/> (Acesso em setembro de 2016).
- Otten J, Stomby A, Waling M et al. Benefits of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabet Metab Res Rev* 2017; 33 (1).
- Manheimer EW, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z et al. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis, 2. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 922–32.
- Ruiz-Nuñez B, Pruijboom L et al. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 1183–201.
- Rodrigo R, Libuy M, Feliu F et al. Oxidative stress-related biomarkers in essential hypertension and ischemia-reperfusion myocardial damage. *Disease markers* 2013; 35: 773–90.
- Barocas DA, Motley S, Cookson MS et al. Oxidative stress measured by urine F2-isoprostane level is associated with prostate cancer. *World J Urol* 2011; 185: 2102–7.
- Nowshen S, Aziz K, Kryston TB et al. The interplay between inflammation and oxidative stress in carcinogenesis. *Curr Molecular Med* 2012; 12: 672–80.
- Lindeberg S, Jonsson T, Granfeldt Y et al. A Paleolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. *Diabetologia* 2007; 50: 1795–807.
- Krietharides L, Stocker R. The use of antioxidant supplements in coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 164: 211–9.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG et al. Systematic review: primary and secondary prevention of gastrointestinal cancers with antioxidant supplements. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:689–703.
- Albanes D, Malila N, Taylor PR et al. Effects of supplemental alpha-tocopherol and beta-carotene on colorectal cancer: results from a controlled trial (Finland). 2000; 11: 197–205.
- Kowalshi LM, Bujko J. Evaluation of biological and clinical potential of paleolithic diet. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny* 2012; 63 (1): 9–15.
- Pastore RL, Brooks JT, Carbone JW. Paleolithic nutrition improves plasma lipid concentrations of hypercholesterolemic adults to a greater extent than traditional heart-healthy dietary recommendations. *Nutrit Res Rev* 2015; 35: 474–9.

19. Smith MM, Trexler ET, Sommer AJ et al. Unrestricted Paleolithic diet is associated with unfavorable changes to blood lipids in healthy subjects. *Int J Exercise Sci* 2014; 7 (2): 128–39.
20. Frassetto LA, Schloetter M, Mietus-Synder M et al. Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63 (8): 947–55.
21. Mellberg C, Sandberg S, Ryberg M et al. Long-term effects of a Palaeolithic-type diet in obese postmenopausal women: a 2-year randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 350–7.
22. Jönsson T, Granfeldt Y, Ahren B et al. Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc Diabet* 2009; 8: 35–49.
23. Boers I, Muskiet FA, Berkelaar E et al. Favourable effects of consuming a Palaeolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot-study. *Lipids in Health and Disease* 2014; 13: 160.
24. Smith M, Trexler E, Sommer A et al. Unrestricted Paleolithic diet is associated with unfavorable changes to blood lipids in healthy subjects. *Int J Exercise Sci* 2014; 7: 128–39.
25. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006; 29 (11): 2518–27.
26. Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabet Metab Res Rev* 1995; 11 (Suppl. 1): S57–62.
27. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Brit Med J* 2000; 321 (7258): 405–12.
28. Seckold R, Fisher E, de Bock M et al. The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of Type 1 diabetes: a review of clinical outcomes. *Diabet Med* 2019; 36: 326–34.
29. Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr* 2018; 57: 1301–12.
30. Otamiri T, Sjudahl R. Increased lipid peroxidation in malignant tissues of patients with colorectal cancer. *Cancer* 1989; 64: 422–5.
31. Morrow JD, Roberts LJ 2nd. The isoprostanes. Current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1–9.
32. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C et al. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007; 121: 2381–6.
33. Bosma-den Boer MM, van Wetten ML, Pruijboom L. Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering. *Nutr Metab* 2012; 9: 32.
34. Katz DL, Meller S. Can we say what diet is best for health? *Ann Rev Public Health* 2014; 35: 83–103.
35. Whalen KA, McCullough ML, Flanders WD et al. Paleolithic and Mediterranean Diet Pattern Scores Are Inversely Associated with Biomarkers of Inflammation and Oxidative Balance in Adults. *J Nutr* 2016; 146 (6): 1217–26.
36. Uusitupa M, Hermansen K, Savolainen MJ et al. Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on insulin sensitivity, lipid profile and inflammation markers in metabolic syndrome—a randomized study (SYS-DIET). *J Intern Med* 2013; 274: 52–66.
37. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z et al. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes. *Nutrition* 2013; 29: 619–24.
38. Hummel SL, Seymour EM, Brook RD et al. Low-sodium dietary approaches to stop hypertension diet reduces blood pressure, arterial stiffness, and oxidative stress in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension* 2012; 60: 1200–6.
39. Saneei P, Hashempour M, Kelishadi R et al. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet affects inflammation in childhood metabolic syndrome: a randomized cross-over clinical trial. *Ann Nutr Metabol* 2014; 64: 20–7.
40. Barbaresco J, Koch M, Schulze MB et al. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev* 2013; 71: 511–27.
41. Nanri H, Nakamura K, Hara M et al. Association between dietary pattern and serum C-reactive protein in Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2011; 21: 122–31.
42. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–17.
43. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurology* 2017; 13: 25–36.
44. Roman C, Menning K. Treatment and disease management of multiple sclerosis patients: A review for nurse practitioners. *J Am Assoc Nurs Pract* 2017; 29: 629–38.
45. Dunn M, Bhargava P, Kalb R. Your patients with multiple sclerosis have set wellness as a high priority—and the National Multiple Sclerosis Society is responding American Academy of Neurology 2015; 11: 80–6.
46. The Wahls Diet for multiple sclerosis: A clinical conversation with Terry Wahls, MD, and Robert Rountree, MD. *J Alternative and Complementary Medicine: Research on Paradigm, Practice, and Policy* 2017; 23: 79–86.
47. Bisht B, Darling WG, Grossmann RE et al. A multimodal intervention for patients with secondary progressive multiple sclerosis: Feasibility and effect on fatigue. *J Alternative and Complementary Medicine: Research on Paradigm, Practice, and Policy* 2014; 20: 347–55.
48. Wahls T, Adamson E. The Wahls Protocol: How I Beat Progressive MS Using Paleo Principles and Functional Medicine. Avery; New York, NY, USA, 2014.
49. Reese D, Shivapour ET, Wahls TL et al. Neuromuscular electrical stimulation and dietary interventions to reduce oxidative stress in a secondary progressive multiple sclerosis patient leads to marked gains in function: A case report. *Cases J* 2009; 2: 7601.
50. Wahls TL. The seventy percent solution. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 1215–6.
51. Cordain L, Toohay L, Smith MJ et al. Modulation of immune function by dietary lectins in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 2000; 83: 207–17.
52. Vojdani A, Kharrazian D, Mukherjee P. The prevalence of antibodies against wheat and milk proteins in blood donors and their contribution to neuroimmune reactivities. *Nutrients* 2014; 6: 15–36.
53. Guggenmos J, Schubart AS, Ogg S et al. Antibody cross-reactivity between myelin oligodendrocyte glycoprotein and the milk protein butyrophilin in multiple sclerosis. *J Immunol Res* 2004; 172: 661–8.
54. Bisht B, Darling WG, Shivapour ET et al. Multimodal intervention improves fatigue and quality of life in subjects with progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Degenerative Neurological Neuromuscular Dis* 2015; 5: 19–35.
55. Irish AK, Erickson CM, Wahls TL et al. Randomized control trial evaluation of a modified Paleolithic dietary intervention in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A pilot study. *Degenerative Neurol Neuromuscul Dis* 2017; 7: 1–18.
56. Swank RL, Goodwin J. Review of MS patient survival on a Swank low saturated fat diet. *Nutrition* 2003; 19: 161–2.
57. Yadav V, Marracci G, Kim E et al. Low-fat, plant-based diet in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Dis* 2016; 9: 80–90.
58. Katz Sand I. The role of diet in multiple sclerosis: Mechanistic connections and current evidence. *Curr Nutr Rep* 2018; 7: 150–60.
59. Storoni M, Plant GT. The therapeutic potential of the ketogenic diet in treating progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Intern* 2015; 2015: 681289.
60. Chenard CA, Rubenstein LM, Snetselaar LG et al. Nutrient Composition Comparison between a Modified Paleolithic Diet for Multiple Sclerosis and the Recommended Healthy U.S.-Style Eating Pattern. *Nutrients* 2019; 11(3): 537.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Алташина Марина Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: alt-mar@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5557-6742>

Иванникова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: doc.ivannikova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2764-1049>

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Marina V. Altashina – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: alt-mar@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5557-6742>

Ekaterina V. Ivannikova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: doc.ivannikova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2764-1049>

Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.06.2020

Эффекты терапии витамином D на показатели метаболизма глюкозы у больных предиабетом

А.Т. Андреева^{✉1}, В.И. Гаврилова¹, А.О. Устюжанина², А.А. Быстрова^{1,2}, М.А. Кокина¹, Т.Л. Каронова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉arabicaa@gmail.com

Аннотация

В последние годы все больше внимания уделяется роли витамина D в регуляции метаболизма глюкозы и возможности профилактики сахарного диабета 2-го типа с помощью терапии колекальциферолом, однако оптимальные дозы препарата до настоящего времени не определены.

Цель. Оценить влияние терапии разными дозами колекальциферола на показатели метаболизма глюкозы у пациентов с предиабетом.

Материалы и методы. В исследовании включены 70 женщин в возрасте от 40 до 62 лет (средний возраст 53,5±6,4 года) с подтвержденным диагнозом предиабета, не принимающих витамин D и не имеющих заболеваний, влияющих на его метаболизм. Пациенты рандомизированы на 2 группы: 1-я группа (n=32) получала терапию колекальциферолом в дозе 500 МЕ/сут, 2-я (n=38) – 4000 МЕ/сут на протяжении 3 мес. Проведена оценка сопутствующих заболеваний, применяемой терапии, антропометрических данных (рост, масса тела, окружность талии, индекс массы тела). До начала приема колекальциферола и через 3 мес лечения всем пациентам выполнен стандартный пероральный глюкозотолерантный тест с забором венозной крови в точках 0', 60', 120'. Показатели глюкозы плазмы оценивались глюкозооксидазным методом, инсулина и глюкагоноподобного пептида-1 – методом иммуноферментного анализа. Рассчитаны индексы инсулинорезистентности (НОМА-IR), чувствительности тканей к инсулину (ISI-0,120) и функциональной активности β-клеток (НОМА-B). Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определялся методом ионообменной хроматографии. Значения 25-гидроксикальциферола [25(OH)D] и паратиреоидного гормона в сыворотке крови оценивались иммунохемилюминесцентным методом.

Результаты. Исследование завершили 58 пациентов. До начала лечения у большинства женщин (87,9%) выявлен дефицит или недостаток витамина D. Через 3 мес терапии колекальциферолом повысился уровень 25(OH)D и снижение концентрации паратиреоидного гормона наблюдалось в обеих группах (p=0,01). Нормальных значений 25(OH)D в сыворотке крови достигли 9 (28,1%) пациентов из 1-й группы (500 МЕ/сут) и 22 (73,3%) пациента – из 2-й (4000 МЕ/сут). Снижение уровня HbA_{1c} (p=0,001) и глюкозы плазмы в точках 60' (p=0,04) и 120' (p=0,04), повышение уровня инсулина в точке 120' (p=0,03) и прирост значения индекса НОМА-B (25,3%) в конце исследования наблюдались только у пациентов, получавших колекальциферол в дозе 4000 МЕ/сут. Через 3 мес терапии у 19 (50%) женщин из 2-й группы (4000 МЕ/сут) уровни глюкозы и HbA_{1c} соответствовали нормальным значениям, в то время как в 1-й группе (500 МЕ/сут) только у 2 (7,1%) пациенток эти показатели были в пределах нормы (p=0,001).

Выводы. Терапия колекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут на протяжении 3 мес сопровождается повышением уровня витамина D и улучшением показателей метаболизма глюкозы у женщин с предиабетом.

Ключевые слова: предиабет, витамин D, глюкоза, инсулин, 25(OH)D, колекальциферол.

Для цитирования: Андреева А.Т., Гаврилова В.И., Устюжанина А.О. и др. Эффекты терапии витамином D на показатели метаболизма глюкозы у больных предиабетом. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 47–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200115

Original Article

Effects of vitamin D therapy on glucose metabolism in patients with prediabetes

Alena T. Andreeva^{✉1}, Valeriya I. Gavrilova¹, Anna O. Ustyuzhanina², Anna A. Bystrova^{1,2}, Maria A. Kokina¹, Tatiana L. Karonova^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉arabicaa@gmail.com

Abstract

There have been an increasing number of investigations on the role of vitamin D in glucose metabolism and the possibility of type 2 diabetes prevention with cholecalciferol but the optimal doses have not been determined yet.

Aim. To assess the effect of cholecalciferol therapy at various doses on glucose metabolism in patients with prediabetes.

Materials and methods. The study included 70 women aged 40 to 62 years (mean age 53.5±6.4 years) with prediabetes not taking vitamin D and without diseases affecting its metabolism. Patients were randomized into two groups: group 1 (n=32) received cholecalciferol 500 IU/day, group 2 (n=38) – 4000 IU/day for three months. Anthropometric data, comorbidities, and concomitant medications were assessed. Before and after three months of cholecalciferol therapy all patients underwent a standard oral glucose tolerance test with venous blood sampling at points 0', 60', and 120'. Plasma glucose was evaluated by the glucose oxidase method, insulin and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) – by enzyme-linked immunosorbent assay. The indices of insulin resistance (НОМА-IR), insulin sensitivity (ISI-0,120) and functional activity of β-cells (НОМА-B) were calculated. Glycated hemoglobin (HbA_{1c}) was determined by ion exchange chromatography. Serum 25-hydroxycalciferol [25(OH)D] and parathyroid hormone (PTH) were evaluated by the chemiluminescent immunoassay.

Results. Fifty-eight patients completed the study. Initially most women (87.9%) had vitamin D deficiency or insufficiency. After three months of cholecalciferol therapy, an increase in 25(OH)D and decrease in PTH concentration were found in both groups (p=0.01). Normal values of serum 25(OH)D were reached by 9 patients (28.1%) from group 1 (500 IU/day) and 22 patients (73.3%) from group 2 (4000 IU/day). Reduction in HbA_{1c} (p=0.001) and plasma glucose at points 60' (p=0.04) and 120' (p=0.04), increase in insulin level at point 120' (p=0.03) and gain in НОМА-B index (25.3%) at the end of the study were observed only in patients taking 4000 IU of cholecalciferol daily. After three months of therapy in 19 women (50%) from group 2 glucose and HbA_{1c} levels corresponded to normal values while only 2 patients (7.1%) from group 1 had these parameters within normal ranges (p=0.001).

Conclusions. Treatment with 4000 IU of cholecalciferol per day for three months is associated with increase in vitamin D level and glucose metabolism improvement in women with prediabetes.

Key words: prediabetes, vitamin D, glucose, insulin, 25(OH)D, cholecalciferol.

For citation: Andreeva A.T., Gavrilova V.I., Ustyuzhanina A.O. et al. Effects of vitamin D therapy on glucose metabolism in patients with prediabetes. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 47–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200115

Хорошо известно, что дефицит витамина D широко распространен во всем мире и, по данным исследований, встречается у 20% населения Северной Европы, у 30–60% в других европейских регионах и до 80% в странах Ближнего Востока. В том числе тяжелый дефицит [25(ОН)D в сыворотке крови менее 10 нг/мл] обнаруживается более чем у 10% жителей стран Европы [1]. Данные отечественных исследований сопоставимы с результатами, полученными в европейских странах, и свидетельствуют о высокой распространенности дефицита витамина D в Российской Федерации независимо от географической широты, национальных особенностей и образа жизни [2, 3].

Несмотря на то, что витамин D относится к основным регуляторам фосфорно-кальциевого обмена, сегодня активно изучаются его внескелетные плеiotропные эффекты. С учетом увеличения в мире лиц с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) интерес представляет изучение метаболических эффектов витамина D, а именно вклад в развитие инсулинорезистентности, гипергликемии и нарушений липидного обмена. По данным экспертов, по меньшей мере 366 млн человек страдают СД, с прогнозами ежегодного роста и достижения цифры 552 млн к 2030 г. [4]. Учитывая высокую социально-экономическую значимость СД, поиск новых факторов риска, а также профилактических мер представляется чрезвычайно актуальным.

Сегодня роль витамина D в отношении нарушений метаболизма глюкозы довольно неоднозначна. В некоторых исследованиях установлена взаимосвязь между, с одной стороны, низким уровнем 25(ОН)D, и с другой – повышением глюкозы плазмы крови, резистентности тканей к инсулину, а также дисфункцией β -клеток [5–7]. Вместе с тем повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в условиях дефицита витамина D, по мнению некоторых авторов, самостоятельно может приводить к повышению инсулинорезистентности [8]. Известно, что многие биологические эффекты витамина D осуществляются через взаимодействие со специфическим одноименным рецептором витамина (VDR), при связывании с которым витамин D контролирует экспрессию многих генов, включая ген инсулина, а также субстрат рецептора инсулина в периферических тканях [9, 10]. Считается, что активная форма витамина D – кальцитриол [1,25(ОН)2D] – напрямую повышает чувствительность тканей к инсулину за счет увеличения экспрессии матричной РНК инсулиновых рецепторов и увеличения транспорта глюкозы в клетку [11, 12]. Также витамин D может способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину опосредованно, изменяя внутриклеточную концентрацию кальция и тем самым стимулируя активность транспортеров глюкозы [12, 13]. В то же время увеличение внутриклеточного кальция в β -клетках поджелудочной железы, влияние на кальцийсвязывающий белок кальбиндин [14, 15] и активация кальцийзависимой эндопептидазы, преобразующей проинсулин в активный инсулин, в условиях нормального уровня 25(ОН)D способствуют повышению концентрации инсулина в ответ на гипергликемию [15–17]. Такие эффекты витамина D были продемонстрированы в эксперименте на животных, когда при отсутствии функционального рецептора витамина D у мышей наблюдалось нарушение секреции инсулина, стимулированного глюкозой [18].

Кроме описанных механизмов, единичные данные свидетельствуют о возможных эффектах витамина D в отношении концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), стимулирующего глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками. Так, по данным экспериментального исследования, проведенного P. Enciso и соавт., у мышей в возрасте 30–34 нед терапия колекальциферолом была ассоциирована с улучшением гликемического контроля и увеличением сек-

реции инсулина посредством увеличения экспрессии транспортера глюкозы 4-го типа (GLUT-4) и повышения концентрации ГПП-1. Основываясь на полученных результатах, авторы предположили, что у взрослых мышей прием витамина D стимулирует секрецию ГПП-1 [19]. Однако результаты клинических исследований не подтвердили этой теории, и при терапии колекальциферолом в дозе 50 000 МЕ/нед в течение 8 нед у больных СД 2 не выявили изменений уровня ГПП-1, несмотря на увеличение концентрации 25(ОН)D в крови [20].

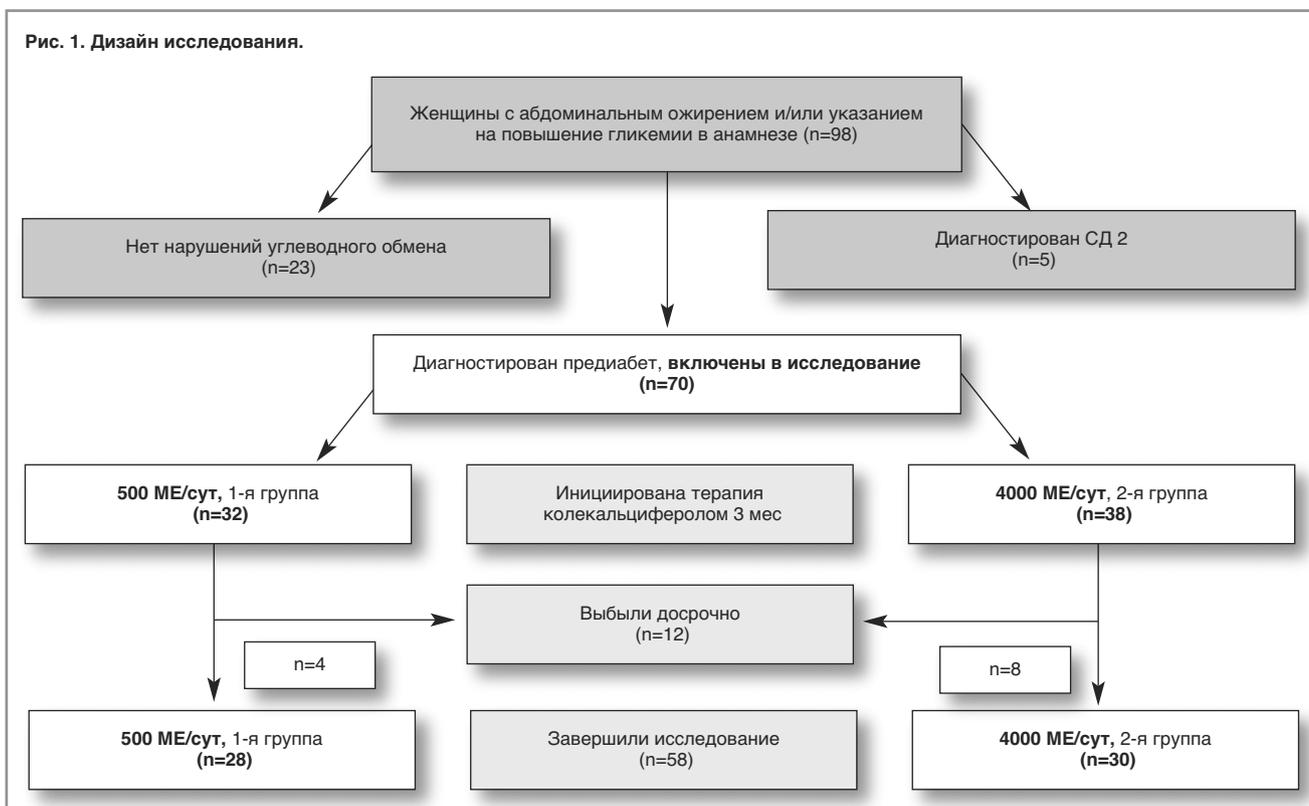
Таким образом, противоречивость данных уже проведенных исследований и наличие ассоциаций между уровнем витамина D с разными показателями метаболизма глюкозы [21, 22] объясняют интерес к проведению новых проспективных исследований с использованием разных доз колекальциферола для профилактики и лечения больных СД 2. Результаты как фундаментальных, так и интервенционных исследований остаются весьма противоречивыми. Если общепопуляционные профилактические дозы, а также дозы для больных ожирением уже хорошо отработаны [23, 24], то оптимальные дозировки колекальциферола, обеспечивающие положительное влияние на метаболизм глюкозы, остаются предметом дискуссий. Для практикующих врачей интерес представляют результаты использования колекальциферола в дозе 4000 МЕ/сут на протяжении более 2 лет у лиц с предиабетом, которые продемонстрировали отсутствие снижения риска развития СД 2 [25, 26]. Такие результаты вызвали много вопросов у экспертов, занимающихся проблемой дефицита витамина D во всем мире. Тщательный анализ данных показал, что назначение колекальциферола лицам с исходно нормальным уровнем обеспеченности витамином D действительно не оказывает протективного эффекта в отношении риска развития СД 2, однако у лиц с недостатком или дефицитом данного нутриента прием витамина D ассоциирован с положительными эффектами. Таким образом, принимая во внимание широкую распространенность недостатка и дефицита витамина D во всем мире, включая и РФ, представляется крайне актуальным изучение эффектов терапии колекальциферолом как у больных СД, так и при пограничных состояниях.

Цель – оценить влияние терапии разными дозами колекальциферола на показатели метаболизма глюкозы у лиц с предиабетом.

Материалы и методы

Девяносто восьми женщинам с абдоминальным ожирением или указанием на повышение уровня глюкозы в анамнезе и подписавшим информированное согласие проведено стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ) и оценен уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). По результатам обследования у 70 человек выявлены нарушение гликемии натощак или нарушенная толерантность к глюкозе, у 5 (5,1%) человек диагностирован СД 2, у 23 (23,5%) – получены нормальные показатели гликемии. В настоящее исследование были включены только 70 (71,4%) больных предиабетом в возрасте от 40 до 62 лет (средний возраст 53,5±6,4 года). Оценка степени нарушений углеводного обмена проводилась согласно критериям Американской диабетической ассоциации (ADA, 2019) [27], где за предиабет принимались значения гликемии натощак в диапазоне 5,6–6,9 ммоль/л и/или через 2 ч в ходе ГТТ 7,8–11,0 ммоль/л и/или HbA_{1c} – 5,7–6,4%. Диагноз предиабета устанавливался при наличии хотя бы одного из представленных критериев. В исследование не включались женщины, имеющие заболевания, влияющие на метаболизм витамина D, а также лица, регулярно принимающие колекальциферол как в монотерапии, так и в составе поливитаминовых комплексов.

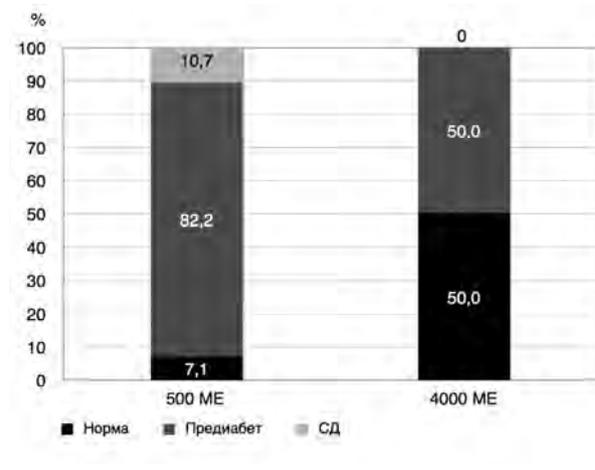
Рис. 1. Дизайн исследования.



Всем включенным в исследование проведено антропометрическое обследование: измерение роста (см), массы тела (кг), окружности талии (см). На основании показателей роста и массы тела рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по формуле А. Quetelet: масса тела/рост² (кг/м²). ИМТ \geq 30 кг/м² принимался за наличие ожирения, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения [28]. Всем участникам исследования проведен стандартный ГТТ с 75 г глюкозы и забором венозной крови в точках 0', 60', 120' [29]. Оценка уровня глюкозы плазмы крови (ммоль/л) выполнена глюкозооксидазным методом. Методом ионообменной хроматографии определен уровень HbA_{1c}, % (Bio-Rad D-10 Chemistry Analyzer, США). Уровни инсулина (мкМЕ/мл) и ГПП-1 (нг/мл) определены натощак (0'), через 1 ч (60') и 2 ч (120') на фоне ГТТ иммуноферментным методом. На основании полученных данных рассчитаны показатели индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR), чувствительности тканей к инсулину (ISI-0,120), функциональной активности β -клеток (НОМА-В). Индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле: инсулин 0' (мкМЕ/мл) \times глюкоза 0' (ммоль/л)/22,5. Значение НОМА-IR $>$ 2,7 расценивалось как наличие инсулинорезистентности. Индекс чувствительности тканей к инсулину (ISI-0,120) оценивался по формуле: [(глюкоза 0' (нг/дл) – глюкоза 120' (нг/дл)) \times 0,19 \times масса тела (кг) + 75000] / [120 \times ((глюкоза 0' (ммоль/л) + глюкоза 120' (ммоль/л)) \times 0,5) LOG ((инсулин 0' (мкМЕ/мл) + инсулин 120' (мкМЕ/мл)) \times 0,5)], где 75000 – вес безводной глюкозы (мг). Значение ISI-0,120 $<$ 45 принималось за низкую чувствительность тканей к инсулину. Для расчета индекса функциональной активности β -клеток (НОМА-В) была использована формула: (20 \times инсулин 0' (мкМЕ/мл))/(глюкоза 0' (ммоль/л) – 3,5) [30].

Уровни 25(OH)D и ПТГ определены иммунохемилюминесцентным методом (Abbott Architect 8000, США), референсные значения: 30,0–100,0 нг/мл и 15,0–65,0 пг/мл соответственно. Оценка степени обеспеченности витамином D проводилась согласно международным (ENDO, 2011) и отечественным (Российская ассоциация эндокринологов, 2015) рекомендациям. За нормальную обеспеченность витамином D принималось значение 25(OH)D в сыворотке крови

Рис. 2. Частота предиабета через 3 мес терапии колекальциферолом.



выше 30 нг/мл (75 нмоль/л), за недостаток – от 20 до 30 нг/мл (50–75 нмоль/л), за дефицит – уровень 25(OH)D $<$ 20 нг/мл (50 нмоль/л) [24, 31].

Семьдесят женщин после подтверждения диагноза предиабета методом конвертов были рандомизированы на 2 группы. Лицам в 1-й группе инициирована терапия колекальциферолом в профилактических дозах 500 МЕ/сут, во 2-й доза колекальциферола составила 4000 МЕ/сут на протяжении 3 мес. Дизайн исследования представлен на схеме (рис. 1). Всем участникам исследования были даны рекомендации по исключению из питания продуктов, содержащих простые углеводы, ограничению потребления жиров и увеличению физической активности минимум до 150 мин/нед.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с использованием пакета Statistica v.10 (StatSoft, США) с применением стандартных методов вариационной статистики. Сравнение групп по исследуемым показателям проводилось с помощью критериев Уилкоксона и Манна–

Таблица 1. Общая характеристика участников исследования			
Параметры	Все включенные (n=70)	500 МЕ/сут, 1-я группа (n=32)	4000 МЕ/сут, 2-я группа (n=38)
Возраст, лет	54,0 [49,0; 58,0]	55,0 [50,5; 58,5]	54,0 [47,0; 58,0]
ИМТ, кг/м ² 25,0–29,9 30,0–34,9 35,0–39,9	31,3 [27,5; 35,5] 6 (8,6%) 24 (34,3%) 40 (57,1%)	31,4 [27,5; 35,4] 4 (12,5%) 9 (28,1%) 19 (59,4%)	31,2 [27,4; 35,6] 2 (5,3%) 14 (39,5%) 21 (55,2%)
Окружность талии, см	97,5 [88,0; 106,0]	97,0 [89,0; 106,0]	97,5 [87,0; 106,0]
25(ОН)D, нг/мл ≥30,0 20,0–29,9 <20	19,8 [13,1; 24,7] 8 (11,4) 28 (40,0) 34 (48,6)	21,4 [13,6; 26,5] 5 (15,6) 14 (43,8) 13 (40,6)	18,4 [12,9; 22,3] 3 (7,9) 14 (36,8) 21 (55,3)
Абдоминальное ожирение, n (%)	65 (92,9)	30 (93,8)	34 (92,1)
Гипертоническая болезнь, n (%)	38 (54,3)	16 (50,0)	22 (57,9)
Дислипидемия, n (%)	23 (32,9)	9 (28,1)	14 (36,8)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	11 (15,7)	7 (21,9)	4 (10,5)
Аутоиммунный тиреоидит, n (%)	10 (14,3)	3 (9,4)	7 (18,4)
Курение, n (%)	15 (21,4)	6 (18,8)	9 (23,7)
Антигипертензивная терапия, n (%)	28 (40,0)	12 (37,5)	16 (42,1)
Гиполипидемическая терапия, n (%)	14 (20,0)	5 (15,6)	9 (23,7)
β-Адреноблокаторы, n (%)	13 (18,6)	8 (25,0)	5 (13,2)
Дезагреганты, n (%)	7 (10,0)	3 (9,4)	4 (10,5)
L-тироксин, n (%)	12 (17,1)	3 (9,4)	9 (23,7)

Уитни, а характеристика групп приведена в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25%; 75%]. Ассоциации между количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Также проводился регрессионный анализ. Для анализируемых числовых данных рассчитывалась Δ – величина относительного изменения показателя:

$$\Delta\chi = \frac{\chi^2 - \chi^1}{\chi^1} \times 100\%,$$

где χ^1 – исходное значение, χ^2 – значение через 3 мес терапии. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали общепринятую величину $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика участников исследования представлена в табл. 1. Исследование завершили 58 женщин: 28 человек из 1-й группы (500 МЕ/сут) и 30 человек – из 2-й (4000 МЕ/сут).

Двенадцать человек выбыли из исследования досрочно в связи с отзывом информированного согласия, данные этих больных не были учтены при проведении статистического анализа.

Исходный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови составил 19,8 нг/мл [13,1; 24,7]. Из 58 больных, закончивших исследование, исходный дефицит витамина D выявлен у 30 (51,7%) человек и недостаток – у 21 (36,2%) обследован-

ной женщины. Только у 7 (12,1%) женщин с предиабетом уровень 25(ОН)D соответствовал норме. Уровень ПТГ исходно не превышал верхнюю границу нормы, однако у 19 (27,1%) человек – соответствовал верхнему тертилю. Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие связей между уровнями 25(ОН)D и ПТГ ($r = -0,55$, $p = 0,009$) у больных с дефицитом витамина D. Исследование уровня 25(ОН)D в сыворотке крови на фоне терапии колекальциферолом показало повышение концентрации до 36,7 нг/мл [29,1; 48,0] у лиц, получавших колекальциферол в дозе 4000 МЕ/сут, и до 24,3 нг/мл [17,5; 29,1] на фоне приема 500 МЕ/сут. Нормализация уровня 25(ОН)D в группах произошла соответственно у 22 (73,3%) и 3 (10,7%) женщин. На фоне увеличения концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови установлено снижение уровня ПТГ, значения показателей которого, соответствовавшие диапазону верхнего тертиля, к окончанию исследования имели только 10 (14,3%) женщин.

Анализ показателей глюкозы и HbA_{1c} у лиц, закончивших исследование, показал, что в 1-й группе у 3 (10,7%) женщин параметры соответствовали диагнозу СД 2, а у 2 (7,1%) – соответствовали норме. В то же время во 2-й группе, получавшей 4000 МЕ/сут, у 19 (50%) женщин наблюдалась нормализация показателей глюкозы ($p = 0,001$); рис. 2.

При анализе параметров метаболизма глюкозы через 3 мес терапии колекальциферолом выявлены снижение уровня глюкозы в точках 60' ($p = 0,04$) и 120' ($p = 0,04$), снижение уровня HbA_{1c} ($p = 0,001$) и повышение уровня инсулина

Таблица 2. Показатели метаболизма глюкозы, 25(ОН)D и ПТГ исходно и через 3 мес терапии разными дозами колекальциферола

Параметры	500 МЕ/сут, 1-я группа (n=28), Ме [25; 75]			4000 МЕ/сут, 2-я группа (n=30), Ме [25; 75]		
	до	после	p	до	после	p
Глюкоза 0', ммоль/л	5,1 [4,7; 5,6]	5,3 [4,7; 5,8]	0,44	5,4 [4,7; 6,0]	5,2 [4,8; 5,5]	0,20
Глюкоза 60', ммоль/л	7,9 [6,8; 9,3]	8,2 [6,5; 9,2]	0,82	9,1 [6,2; 10,5]	7,5 [5,6; 8,5]	0,04
Глюкоза 120', ммоль/л	6,1 [5,3; 7,7]	6,3 [5,1; 8,0]	0,57	6,9 [5,1; 7,8]	5,5 [4,9; 6,7]	0,04* 0,06
HbA _{1c} , %	5,8 [5,7; 5,9]	5,8 [5,7; 6,2]	0,84	5,9 [5,7; 6,1]	5,5 [5,4; 5,6]	0,001* 0,001
Инсулин 0', мкМЕ/мл	15,0 [9,7; 19,6]	12,9 [9,6; 18,5]	0,57	10,7 [8,2; 14,9]	13,4 [8,1; 16,2]	0,86
Инсулин 60', мкМЕ/мл	88,9 [52,8; 138,2]	82,5 [57,5; 136,9]	0,68	69,9 [37,3; 120,6]	74,1 [52,1; 128,4]	0,31
Инсулин 120', мкМЕ/мл	60,3 [37,9; 124,8]	62,4 [27,7; 92,0]	0,44	41,5 [23,8; 75,1]	64,4 [30,3; 127,2]	0,03
НОМА-IR	3,3 [1,8; 4,8]	2,9 [2,0; 4,4]	0,57	2,3 [1,9; 3,9]	2,8 [1,7; 3,8]	0,86
ISI-0,120	55,9 [52,9; 58,1]	56,5 [51,5; 59,8]	0,85	55,6 [51,5; 58,8]	57,3 [54,1; 59,1]	0,58
НОМА-B	176,9 [108,8; 270,1]	160,7 [118,8; 214,6]	0,34	131,5 [85,5; 201,1]	176,7 [97,3; 286,8]	0,11
ГПП-1 0', нг/мл	4,1 [3,4; 8,4]	5,3 [2,6; 6,9]	0,68	8,6 [3,6; 14,1]	9,0 [4,3; 18,1]	0,80
ГПП-1 60', нг/мл	6,6 [2,9; 9,0]	4,2 [3,5; 6,3]	0,11	6,2 [2,6; 10,5]	4,8 [3,3; 14,1]	0,21
ГПП-1 120', нг/мл	6,9 [4,2; 9,9]	13,7 [4,9; 16,9]	0,68	3,8 [2,8; 8,7]	5,05 [2,3; 9,3]	0,61
25(ОН)D, нг/мл	18,7 [11,8; 24,7]	24,3 [17,5; 29,1]	0,01	18,4 [12,7; 20,7]	36,7 [29,1; 48,0]	0,001
ПТГ, пг/мл	46,1 [37,1; 58,8]	37,0 [26,1; 49,4]	0,01	43,6 [36,4; 58,2]	32,9 [22,2; 41,7]	0,001

*Достоверность различий показателей через 3 мес между разными группами.

Таблица 3. Сравнительная характеристика относительной динамики показателей (Δ, %) между группами на фоне терапии колекальциферолом

Параметры	1-я группа (500 МЕ/сут), Ме [25; 75]	2-я группа (4000 МЕ/сут), Ме [25; 75]	p
Глюкоза 0'	2,25 [-4,77; 11,73]	-9,45 [-20,30; 10,56]	0,011
Глюкоза 60'	-0,11 [-13,37; 13,75]	-21,03 [-28,67; 40,27]	0,032
Глюкоза 120'	5,72 [-18,62; 22,26]	-9,83 [-24,55; 6,21]	0,241
HbA _{1c}	0,00 [-1,75; 5,41]	-6,61 [-8,17; -5,26]	0,001
Инсулин 0'	-2,23 [-21,01; 23,86]	-0,44 [-29,98; 49,88]	0,443
Инсулин 60'	-13,18 [-33,44; 20,35]	18,39 [-40,79; 41,29]	0,959
Инсулин 120'	6,59 [-44,47; 25,65]	41,57 [-32,27; 121,53]	0,018
НОМА-IR	1,02 [-18,77; 30,29]	1,39 [-44,66; 29,21]	0,27
ISI-0,120	0,02 [-2,75; 3,90]	1,87 [-1,93; 8,56]	0,54
НОМА-B	-14,59 [-42,49; 39,02]	25,27 [-19,12; 149,78]	0,31
ГПП-1 0'	-19,40 [-77,56; 145,12]	-14,58 [-43,87; 85,62]	0,16
ГПП-1 60'	6,25 [-51,80; 59,67]	26,09 [-35,46; 154,70]	0,91
ГПП-1 120'	51,14 [-11,06; 102,83]	-18,83 [-57,79; 79,41]	0,13
25(ОН)D	22,86 [15,48; 43,08]	115,1 [78,83; 169,14]	0,001
ПТГ	-20,59 [-31,91; -9,65]	-23,95 [-38,28; -10,62]	0,19

в точке 120' ($p=0,03$) у больных во 2-й группе и отсутствие динамики показателей у больных в 1-й группе.

Нами не было установлено изменение расчетных показателей, а именно значений индекса НОМА-IR, индекса ISI-0,120 и индекса НОМА-B ($p>0,05$) в зависимости от дозы колекальциферола, получаемой в ходе исследования. Однако у лиц во 2-й группе отмечался прирост значения индекса НОМА-B на 25,3%, в то время как у лиц из 1-й группы к концу исследования значение данного показателя было ниже, чем исходное (-15%). Значимой динамики показателя ГПП-1 в сыворотке крови как в точке 0', так и на фоне ГТТ (60' и 120') в ходе исследования получено не было ($p>0,05$); табл. 2.

При сравнительном анализе относительной динамики показателей метаболизма глюкозы, 25(OH)D, ПТГ между группами, получавшими лечение разными дозами колекальциферола, установлены достоверные различия следующих параметров: глюкоза 0' ($p=0,011$), глюкоза 60' ($p=0,032$), HbA_{1c} ($p=0,001$) и инсулин 120' ($p=0,018$), 25(OH)D ($p=0,001$). Полученные данные представлены в табл. 3.

При проведении корреляционного анализа нами получена отрицательная связь между конечными показателями HbA_{1c} и 25(OH)D в сыворотке крови ($r=-0,46$; $p=0,001$), а также между Δ HbA_{1c} и Δ 25(OH)D ($r=-0,46$; $p=0,001$). Данные связи между 25(OH)D и HbA_{1c} имели место как у всех включенных в исследование больных, так и у лиц с исходным дефицитом ($r=-0,53$; $p=0,003$).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что нормализация уровня 25(OH)D в сыворотке крови на фоне 3 мес терапии колекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут у женщин с предиабетом ассоциирована со снижением уровня HbA_{1c}, уменьшением концентрации глюкозы на 60' и 120', а также с повышением уровня инсулина на 120' ГТТ и отсутствием изменений в концентрации ГПП-1 в сыворотке крови. Следует отметить, что наибольшие изменения наблюдались у лиц с исходным дефицитом витамина D.

Обсуждение

Результаты проспективных исследований по изучению эффектов витамина D на показатели метаболизма глюкозы остаются противоречивыми. Большинство исследователей демонстрируют отсутствие положительного эффекта терапии препаратами витамина D на показатели метаболизма глюкозы. Так, по результатам исследования, проведенного в Катаре, у лиц с предиабетом и тяжелым дефицитом терапия витамином D не оказала существенного влияния на показатели глюкозы, чувствительности тканей к инсулину и даже была ассоциирована со снижением функции β -клеток [32]. Подобные результаты были обсуждены и в метаанализе, посвященном оценке влияния терапии препаратами витамина D на показатели гликемического контроля (HbA_{1c}, глюкоза плазмы натощак и НОМА-IR) у больных СД 2 [33]. В то же время результаты исследований, проведенных у больных с некомпенсированным СД 2 (HbA_{1c} $\geq 8\%$), позволили установить положительный эффект от приема витамина D на уровень глюкозы плазмы натощак [34]. Существует мнение, что доза и режим приема витамина D влияют на конечные результаты исследований. Так, исследование, проведенное F. Strobel и соавт., показало, что еженедельный прием 15 000 МЕ колекальциферола у больных СД 2 ($n=43$) на протяжении 6 мес приводит к повышению уровня 25(OH)D в крови, улучшению секреции инсулина, но не оказывает влияния на показатели глюкозы, HbA_{1c} и индекс НОМА-IR. Авторы в качестве объяснения таких результатов приводят ограничения своего исследования в виде недостаточной дозы витамина D, а также длительности лечения [35]. Другие исследователи обращают внимание читателей, что только доза колекальциферола, превы-

шающая 4000 МЕ/сут, и длительность приема более 3 мес могут приводить к достоверному снижению инсулинорезистентности и повышению ответа β -клетки в виде стимулирующей глюкозой секреции инсулина [36].

С другой стороны, полагают, что исходный уровень 25(OH)D крови у включенных в исследование субъектов может существенно повлиять на конечные результаты. Так, при оценке показателей метаболизма глюкозы у лиц с дефицитом витамина D было выявлено снижение уровня HbA_{1c} на фоне 6-месячного приема 50 000 МЕ/нед [37]. Схожие выводы были сделаны группой авторов во главе с M. Tabesh, которые установили снижение уровня инсулина, HbA_{1c}, индекса НОМА-IR, а также увеличение индекса НОМА-B на фоне терапии колекальциферолом в дозе 50 000 МЕ/нед на протяжении 8 нед только у лиц с исходным дефицитом витамина D [38].

Результаты проведенного исследования во многом схожи с ранее опубликованными данными. Для получения достоверных результатов нами были выбраны минимально допустимый срок лечения – 3 мес и минимально эффективная суточная доза витамина D – 4000 МЕ. В ходе исследования были получены снижение уровня глюкозы и HbA_{1c}, а также повышение уровня инсулина на 120' ГТТ через 3 мес терапии колекальциферолом и отсутствие изменений в показателях индексов НОМА-IR, ISI-0,120 и НОМА-B по сравнению с лицами, принимавшими профилактическую дозу колекальциферола (500 МЕ/сут) на протяжении этого времени. Проведенный корреляционный анализ подтвердил, что именно повышение концентрации 25(OH)D, а не изменение массы тела ассоциировано с уменьшением HbA_{1c}. С учетом низкой обеспеченности витамином D лиц с предиабетом, включенных в исследование, и наибольшим изменением показателей гликемии на фоне терапии у лиц с дефицитом витамина D полученные данные соответствуют результатам проспективного рандомизированного исследования D2d [25], показавшего эффект витамина D только у лиц с очень низким исходным уровнем 25(OH)D и его отсутствие в условиях нормальной обеспеченности. Увеличение концентрации инсулина на фоне ГТТ через 3 мес лечения и даже повышение значения индекса чувствительности тканей к инсулину свидетельствуют в пользу участия витамина D в продукции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой. Нами не получено данных в пользу изменения концентрации ГПП-1 у больных предиабетом на фоне терапии колекальциферолом, что может быть связано в первую очередь с небольшой длительностью исследования, а также отсутствием данных об уровне ГПП-1 на 30-й минуте ГТТ.

Таким образом, эффект от терапии витамином D может зависеть от ряда факторов, включая исходный уровень 25(OH)D, степень компенсации диабета, дозы витамина D и длительности его приема. Наибольшего же плейотропного эффекта можно ожидать у лиц с дефицитом витамина D при длительности лечения более 3 мес и суточной дозе не менее 4000 МЕ.

Существует довольно широкий выбор препаратов, содержащих колекальциферол, но большинство из зарегистрированных на отечественном рынке являются биологически активными добавками (БАД), тогда как только лекарственное средство имеет в инструкции по медицинскому применению зарегистрированные показания «лечение недостатка и дефицита витамина D». Принимая во внимание, что витамин D относится к жирорастворимым витаминам, основным механизмом его всасывания в желудочно-кишечном тракте, как и других жирорастворимых витаминов, является мицеллирование. В связи с этим использование препарата, созданного на основе мицеллированного раствора колекальциферола (Аквадетрим®) обеспечивает хорошую степень всасывания, независимо от состава пищи, приема лекарств или

состояния желудочно-кишечного тракта. В настоящее время помимо жидкой формы препарата Аквадетрим® становится доступна и новая форма – в виде растворимых таблеток, зарегистрированных в России как лекарственное средство, а не БАД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Author contributions. All authors made a significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.

Литература/References

- Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *EJE* 2019; 180 (4): 23–54. DOI: 10.1530/EJE-18-0736
- Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Уровень обеспеченности витамином D у жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск). *Остеопороз и остеопатии*. 2013; 3: 3–7. DOI: 10.14341/osteo201333-7 [Karonova T.L., Grineva E.N., Nikitina I.L. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in the North-Western region of the Russian Federation among residents of Saint-Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and bone diseases*. 2013; 3: 3–7. DOI: 10.14341/osteo201333-7 (in Russian).]
- Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии*. 2018; 21 (3): 15–20. DOI: 10.14341/osteo10038 [Petrushkina A.A., Pigalova E.A., Rozhinskaya L.Ya. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018; 21 (3): 15–20. DOI: 10.14341/osteo10038 (in Russian).]
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94 (3): 311–21. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.029
- Grineva EN, Karonova TL, Micheeva EP et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging* 2013; 5 (7): 575–81. DOI: 10.18632/aging.100582
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014; 348: 2035. DOI: 10.1136/bmj.g2035
- Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance. *Nutrients* 2019;11 (4): 794. DOI: 10.3390/nu11040794
- Azzam EZ, Ata MN, Younan DN et al. Obesity: relationship between vitamin D deficiency, obesity and sclerostin as a novel biomarker of bone metabolism. *J Clin Transl Endocrinol* 2019; 17: 100197. DOI: 10.1016/j.jcte.2019.100197
- Han FF, Lv YL, Gong LL et al. VDR Gene variation and insulin resistance related diseases. *Lipids Health Dis* 2017; 16 (1): 157. DOI: 10.1186/s12944-017-0477-7
- Angellotti E, Pettas AG. The role of vitamin D in the prevention of type 2 diabetes: to D or not to D? *Endocrinology* 2017; 158 (7): 2013–21. DOI: 10.1210/en.2017-00265
- Payankaulam S, Raicu AM, Arnosti DN. Transcriptional regulation of INSR, the Insulin Receptor Gene. *Genes (Basel)* 2019; 10 (12): 984. DOI: 10.3390/genes10120984
- Maestro B, Campion J, Davila N et al. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000; 47 (4): 383–91.
- Mathieu C, Gysemans C. Vitamin D and diabetes. *Av Diabetol* 2006; 22 (3): 187–93.
- Demozay D, Tsunekawa S, Briaud I. et al. Specific glucose-induced control of insulin receptor substrate-2 expression is mediated via Ca2+-dependent calcineurin/NFAT signaling in primary pancreatic islet b-cells. *Diabetes* 2011; 60 (11): 2892–902. DOI: 10.2337/db11-0341
- Parkash J, Chaudhry MA, Amer AS et al. Intracellular calcium ion response to glucose in beta-cells of calbindin-D28k nullmutant mice and in betaHC13 cells overexpressing calbindin-D28k. *Endocrine* 2002; 18 (3): 221–9. DOI: 10.1385/ENDO:18:3:221
- Sabatini PV, Speckmann T, Lynn FC. Friend and foe: b-cell Ca2+ signaling and the development of diabetes. *Mol Metab* 2019; 21: 1–12. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.12.007
- Mackawy AMH, Badawi MEH. Association of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome components in type 2 diabetic Egyptian patients. *Meta Gene* 2014; 2: 540–56. DOI: 10.1016/j.mgene.2014.07.002
- Zeit Z, Weber K, Soegiarto DW et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003; 17 (3): 509–11. DOI: 10.1096/fj.02-0424fje
- Enciso PL, Wang L, Kawahara Y et al. Dietary vitamin D3 improves postprandial hyperglycemia in aged mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461 (1): 165–71. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.008
- Rahimi N, Sharif MS, Goharian AR et al. The effects of aerobic exercises and 25(OH) D supplementation on GLP1 and DPP4 level in Type II diabetic patients. *Int J Prev Med* 2017; 8 (1): 56. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_161_17
- Lucato P, Solmi M, Maggi S et al. Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017; 100: 8–15. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.02.016
- Rafiq S, Jeppesen PB. Is Hypovitaminosis D related to incidence of type 2 diabetes and high fasting glucose level in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2018; 10 (1): 59. DOI: 10.3390/nu10010059
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 4: 60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84 [Pigalova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. et al. Russian Association of endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology*. 2016; 4: 60–84 (in Russian).]
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019. DOI: 10.1056/nejmoa1900906
- Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N et al. Vitamin D and diabetes mellitus. *vitamin D in clinical medicine*. S. Karger AG, 2018; p. 161–76. DOI: 10.1159/000486083
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (1): 13–28. DOI: 10.2337/dc19-S002
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: i–253.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-е изд. 2019. DOI: 10.14341/DM221S1 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Standards of specialized Diabetes care. 9th Edition. 2019. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
- Gutch M, Kumar S, Razi SM et al. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19 (1): 160–4. DOI: 10.4103/2230-8210.146874
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
- Al Thani M, Sadoun E, Sofroniou A et al. The effect of vitamin D supplementation on the glycemic control of pre-diabetic Qatari patients in a randomized control trial. *BMC Nutr* 2019; 5: 46. DOI: 10.1186/s40795-019-0311-x
- Santos RKF, Brandão-Lima PN, Tete RMDD et al. Vitamin D ratio and glycaemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34 (3). DOI: 10.1002/dmrr.2969
- Krull-Poel YH, Ter Wee MM, Lips P et al. Management of endocrine disease: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *EJE* 2017; 176 (1): 1–14. DOI: 10.1530/EJE-16-0391
- Strobel F, Reusch J, Penna-Martinez M et al. Effect of a randomized controlled vitamin D trial on insulin resistance and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2014; 46 (1): 54–8.
- Huilin Tang, Deming Li, Yufeng Li et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose and Insulin Homeostasis and Incident Diabetes among Nondiabetic Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol* 2018. DOI: 10.1155/2018/7908764
- Krull-Poel YH, Westra S, Boekel E et al. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes (SUNNY Trial): a randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2015; 38 (8): 1420–6. DOI: 10.2337/dc15-0323
- Tabesh M, Azadbakht L, Faghihmani E et al. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Diabetologia* 2014; 57 (10): 2038–47. DOI: 10.1007/s00125-014-3313-x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Андреева Алена Тимуровна – аспирант каф. внутренних болезней, мл. науч. сотр. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: arabicaa@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4878-6909>

Гаврилова Валерия Исаевна – ординатор каф. внутренних болезней по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: gavriloval_valeriya@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4693-1030>

Устюжанина Анна Олеговна – студентка 6-го курса, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.М. Павлова». E-mail: annachir_ol@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0107-1911>

Быстрова Анна Андреевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», доц. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.М. Павлова». E-mail: abystrova@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0904-8575>

Коккина Мария Александровна – мл. науч. сотр. НИЛ эндокринных заболеваний у беременных Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: mapillika@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2882-9406>

Каронова Татьяна Леонидовна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней, гл. науч. сотр. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.М. Павлова». E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1547-0123>

Alena T. Andreeva – Graduate Student, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: arabicaa@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4878-6909>

Valeriya I. Gavriloval – Clinical Resident, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: gavriloval_valeriya@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4693-1030>

Anna O. Ustyuzhanina – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: annachir_ol@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0107-1911>

Anna A. Bystroval – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: abystrova@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0904-8575>

Maria A. Kokina – Research Assistant, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: mapillika@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2882-9406>

Tatiana L. Karonoval – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1547-0123>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.06.2020

Диабетическая нейроостеоартропатия Шарко: обзор патологии и опыт амбулаторного лечения

А.Г. Демина[✉], В.Б. Бреговский, И.А. Карпова

СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1», Санкт-Петербург, Россия
✉ans.dem@bk.ru

Аннотация

Среди проявлений синдрома диабетической стопы диабетическая нейроостеоартропатия – ДНОАП (артропатия Шарко) занимает особое место. Частота выявления новых случаев ДНОАП в кабинетах «Диабетическая стопа» в Санкт-Петербурге в 2019 г. колебалась от 0,19 до 1,68% от принятых за год пациентов. Данная патология в большинстве случаев поздно диагностируется, что приводит к развитию тяжелых деформаций стопы вплоть до потери опороспособности конечности. Выраженные деформации и отек конечности в активную стадию процесса сопровождаются высоким риском повреждения, его инфицирования и риском ампутации. В статье представлены основные сведения об эпидемиологии, патогенезе, клинической картине и лечении ДНОАП, необходимые практикующему врачу вне зависимости от его специализации. Представлены результаты лечения активной стадии артропатии Шарко в условиях амбулаторного кабинета «Диабетическая стопа» с 2010 по 2020 г. (n=136). Выявлено преимущество индивидуальной разгрузочной повязки над туторами: медиана длительности лечения составила 9 (4–28) мес и 13 (6–20) мес соответственно; $p < 0,05$. Охарактеризованы препятствия для широкого применения индивидуальных разгрузочных повязок у этой категории больных. Проведено сравнение результатов лечения в 2010–2014 гг. и в 2015–2020 гг.: частота отказа от иммобилизации снизилась с 49,6 до 30,9% ($p < 0,05$), а медиана длительности иммобилизации – с 9 до 7 мес ($p < 0,05$). На основании изучения опыта лечения пациентов со стопой Шарко авторами предложены организационные меры, которые позволили увеличить приверженность пациентов лечению и улучшить его результаты.

Ключевые слова: диабетическая стопа, диабетическая нейроостеоартропатия, стопа Шарко, сахарный диабет.

Для цитирования: Демина А.Г., Бреговский В.Б., Карпова И.А. Диабетическая нейроостеоартропатия Шарко: обзор патологии и опыт амбулаторного лечения. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200130

Review

Charcot diabetic neuroosteoartropathy: review of pathology and outpatient care experience

Anastasiia G. Demina[✉], Vadim B. Bregovskii, Irina A. Karpova

City Consultative and Diagnostic Centre №1, Saint Petersburg, Russia
✉ans.dem@bk.ru

Abstract

Among symptoms of diabetic foot syndrome diabetic neuroosteoartropathy (Charcot foot) has a special place. Charcot foot occurrence in “diabetic foot” offices in Saint Petersburg in 2019 ranged from 0.19 to 1.68% patients. This pathology is diagnosed late in most cases that results in development of severe foot deformity until support ability of the limb is lost. Severe limb deformity and swelling in active disease stage are associated with high risk of injuries, infection development and risk of amputation. The article presents essentials of epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and treatment of Charcot foot that are important for all medical practitioners regardless of postgraduate medical training. Results of active stage Charcot foot treatment in outpatient “diabetic foot” offices from 2018 to 2020 years are presented (n=136). Advantages of total contact cast use over removable cast walkers were found: median if treatment duration was 9 (4–28) months and 13 (6–20) months, respectively; $p < 0.05$. Obstacles of wide use of total contact cast in these patients are characterized. Comparison of treatment results in 2010–2014 years and 2015–2020 years was performed, it was shown that frequency of immobilization refusal decreased from 49.6 to 30.9% ($p < 0.05$), and median of immobilization duration time decreased from 9 to 7 months ($p < 0.05$). Based on the research of experience of Charcot foot patients treatment the authors suggested organizational measures that allowed increasing patients’ compliance and improve treatment results.

Key words: diabetic foot, diabetic neuroosteoartropathy, Charcot foot, diabetes mellitus.

For citation: Demina A.G., Bregovskii V.B., Karpova I.A. Charcot diabetic neuroosteoartropathy: review of pathology and outpatient care experience. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200130

Актуальность проблемы

Под диабетической нейроостеоартропатией – ДНОАП (артропатией Шарко) понимают неинфекционную деструкцию костей и суставов, ассоциированную с нейропатией, которая в острой стадии сопровождается признаками воспаления [1]. При отсутствии своевременного лечения формируются деформации стопы разной степени тяжести. Конфликт между деформированной стопой и обувью в условиях сенсорного дефицита является частой причиной повреждения, а его инфицирование объясняет высокий риск ампутации конечности. Пациенты с ДНОАП характеризуются неблагоприятным прогнозом для жизни, что объясняется частым сочетанием этого осложнения с диабетической нефропатией и автономной кардиоваскулярной нейропатией [2, 3].

Данные о распространенности ДНОАП весьма разнообразны. Большое значение для диагностики имеют такие факторы, как доступность экстренной рентгенографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также возможность раннего обращения к врачу, у которого есть высокий уровень настороженности в отношении ДНОАП.

Кроме того, чем более специализирована клиника или центр, тем выше частота диагностики. В среднем, по данным зарубежных авторов, частота ДНОАП не превышает 0,8% [4, 5]. Согласно статистике кабинетов «Диабетическая стопа» в Санкт-Петербурге частота выявления новых случаев ДНОАП в 2019 г. колебалась от 0,19 до 1,68% от принятых за год пациентов.

Патогенез

По-видимому, основной причиной развития ДНОАП является травма стопы (нередко незначительная) на фоне двух обязательных условий: наличия полинейропатии и хорошего магистрального кровотока. Почему же травма не ведет к простому перелому, а запускаются асептическое воспаление и масштабная остеодеструкция?

Определенную роль играет аутоиммунная реакция вследствие поражения А-дельта нервных волокон [6, 7]. Она проявляется раскрытием артериовенозных шунтов и увеличением периостального кровотока. При этом внутрикостный кровоток уменьшается, что предрасполагает к остеонекрозу в условиях микроперелома [8]. Повышение кровотока со-

Таблица 1. Классификация ДНОАП, основанная на данных МРТ (E. Chantelau, G. Grützner, 2014; с изменениями по сайту Минздрава России) [17, 18]		
Стадия/степень тяжести	Симптомы	МРТ-картина
Активная стадия, фаза 0	Легкое воспаление, отек, увеличивающийся при ходьбе (боль возможна, но не обязательна), выраженных деформаций нет	Облигатные: отек костного мозга, отек мягких тканей (не всегда) Факультативные: субхондральные трабекулярные микропереломы, повреждения связок в месте прикрепления к костям
Активная стадия, фаза I	Тяжелое воспаление, отек, увеличивающийся при ходьбе (боль возможна, но не обязательна), выраженные деформации	Облигатные: кортикальные переломы, отек костного мозга, отек мягких тканей Факультативные: остеоартрит, кисты, разрушения хрящей, повреждения связок, участки остеонекроза, остеолитизиса, остеопролиферация, тендосиновит, смещение костей, дислокации суставов
Неактивная стадия, фаза 0	Воспаления нет, отсутствие выраженных деформаций	Отсутствие отека костного мозга или минимальный отек, субхондральный склероз, кисты, повреждения связок
Неактивная стадия, фаза I	Воспаления нет, выраженные деформации, анкилоз или ложные суставы	Резидуальный отек костного мозга, костные мозоли, облитерация и деформация суставов, остеофиты, остеосклероз (более отчетливо визуализируется при компьютерной томографии)

проводятся активацией остеокластов и резорбцией кости, причем на первом этапе развития ДНОАП соответствующей активации остеобластов не происходит. Так как пациент продолжает ходить и не испытывает боли вследствие тяжелой полинейропатии, переломы и повреждения связочного аппарата повторяются и запускают воспаление.

В активной стадии ДНОАП выявлены нарушения взаимодействия между активатором рецептора к лиганду ядерного фактора каппа-β (RANKL), самим ядерным фактором каппа-β и остеопротегерином. RANKL синтезируется, в частности, остеобластами и стимулирует остеокластогенез, связываясь с рецептором активатора ядерного фактора каппа-β (RANK), который экспрессируется мононуклеарами. Естественным антагонистом системы RANKL–RANK является остеопротегерин, который действует как блокатор растворимого рецептора для RANKL. Соотношение RANKL и остеопротегерина регулирует формирование остеокластов и процесс резорбции [9, 10].

При ДНОАП отмечаются повышение RANKL и подавление синтеза остеопротегерина, поэтому стимуляция остеокластов усиливается [11, 12]. Остеокласты больных с ДНОАП слабо реагируют на ингибиторное влияние остеопротегерина, и их способность к остеолиту выше, чем у остеокластов лиц без ДНОАП [12]. Одной из причин этого может быть избыточная продукция фактора некроза опухоли α (ФНО-α). Этот фактор может напрямую активировать остеокласты через индукцию экспрессии RANKL [13]. Соответственно, при первичном разрушении (микроперелом) развивается спонтанный остеолит, сопровождающийся выбросом массы провоспалительных медиаторов (в частности, зависимых от ФНО-α), которые и определяют картину воспаления в активной стадии артропатии. Предполагается также и роль генетических нарушений, в частности полиморфизмов генов синтеза остеопротегерина и RANKL [14, 15].

Клиническая картина

Классическую картину начала активной стадии ДНОАП можно описать как горячую, гиперемизированную, отечную, преимущественно безболезненную стопу у пациента с выраженной полинейропатией нижних конечностей (рис. 1). Болевой синдром отмечается, по нашим данным, у 16,3% пациентов, по литературным – до 39% [1, 16]. Нередко присутствует анамнез травмы, зачастую незначительной по сравнению с последствиями.

Нужно помнить, что при наличии очевидного перелома любой области стопы и голеностопного сустава у пациента с большим стажем сахарного диабета и сниженной чувствительностью вероятности развития ДНОАП очень высока. Стадийность процесса определяется рентгенографической и МРТ-картиной (табл. 1).

В начале развития патологии рентгенологических изменений нет и диагноз может быть подтвержден только при

Рис. 1. Активная стадия артропатии Шарко левой стопы.



Примечание. Левая стопа гиперемизирована, ее температура выше правой на 3°C, отек достигает средней трети голени. Болевой синдром отсутствует. Пульсация артерий стоп удовлетворительная. Диагноз установлен впервые через 2,5 мес обследований по поводу варикозной болезни, тромбоза глубоких вен, рожистого воспаления.

помощи МРТ (активная стадия, фаза 0). Классический признак ДНОАП, выявляемый при МРТ, – отек костного мозга. При отсутствии иммобилизации к трабекулярным переломам присоединяются кортикальные, которые сопровождаются дислокацией суставов и лизисом участков кости. Эти явления уже хорошо видны на рентгенограмме и сопровождаются видимыми деформациями стопы на фоне сохраняющихся признаков воспаления. Таким образом, активная стадия прогрессирует и переходит в фазу I (рентгенопозитивную); рис. 2.

На фоне лизиса костей отмечаются выраженная периостальная реакция и пролиферация новообразованной сильно васкуляризированной кости, что в сочетании с локальным воспалением может приводить к ошибочному диагнозу саркомы. Продолжительность фазы 0 активной стадии колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев, фаза I активной стадии при отсутствии лечения может продлиться от нескольких месяцев до 1,5 лет. Со временем гиперемия уменьшается, остаются отек и прогрессирующие деформации. Когда активный процесс завершается (при лечении или спонтанно), отек постепенно спадает, деформации становятся более отчетливыми, на рентгенограмме костные структуры приобретают четкость краев и преобладает остеосклероз (неактивная стадия, фаза I). При МРТ отек костного мозга

Рис. 2. Рентгенограмма стопы на активной стадии, фаза I.



Примечание. Поражение сустава Лисфранка с его латеральной дислокацией, разрушение ладьевидной кости, периостальная реакция. Выраженная отечность тканей на фоне изменений на рентгенограмме говорит об активной стадии ДНОАП.

Рис. 3. «Стопа-качалка» при ДНОАП среднего отдела стопы.



Примечание. Неактивная стадия I. В проекции максимально выступающей в плантарную сторону части стопы виден язвенный дефект.

уменьшается, однако МР-картина значительно отстает и резидуальный отек костного мозга может сохраняться еще неопределенно долго. Как правило, объем поражения, определяемый рентгенологически, гораздо меньше того, который может быть выявлен при МРТ.

Клиническая картина развития ДНОАП после операции или малой ампутации отличается от классической. По нашим данным доля таких больных среди всех пациентов с ДНОАП составила в 2010 г. 12,0%, в 2014 г. – 18,9% и в 2019 г. – 27,0%. В этом случае типично сохранение или нарастание отека стопы на фоне положительной динамики послеоперационного дефекта и сохранения отечности и гипертермии (без гиперемии) после заживления. Как правило, такие поражения быстро становятся рентгенопозитивными и чаще всего они локализируются в переднем отделе стопы рядом с областью операции. Поэтому видимые на рентгенограмме деструкции соседних плюснефаланговых суставов или сустава Лисфранка могут быть ошибочно расценены как остеомиелит и предпринято новое оперативное вмешательство. Отсутствие системной гипертермии, воспалительной реакции крови, уровень С-реактивного белка менее 14 мг/л, а также активные грануляции в ране указывают на высокую вероятность стопы Шарко.

Итогом в развитии стопы Шарко является неактивная стадия, характеризующаяся деформациями разной степени тяжести, которые определяют риск повреждения стопы и ампутации. Наиболее тяжелые деформации развиваются при поражении таранной и ладьевидной костей, а также сустава Лисфранка. Классической деформацией при ДНОАП среднего отдела является стопа-качалка, а при поражении таранной и пяточной костей нередко происходят вывих стопы и полная потеря опорной функции (рис. 3, 4). Поражения переднего отдела (плюснефаланговых суставов) чаще всего менее опасны, так как деформации не столь выражены.

Рис. 4. Вывих в голеностопном суставе при ДНОАП с поражением таранной кости.



Дифференциальный диагноз

Трудности диагностики на активной стадии связаны преимущественно с дефицитом знаний и низкой настороженностью врачей в отношении данной патологии. Наиболее частым ошибочным диагнозом является рожистое воспаление или флегмона (горячая, гиперемизированная стопа). Также нередко встречается диагноз тромбоза глубоких вен и остеоартроза суставов стопы. Фаза I активной стадии нередко расценивается как многооскольчатый перелом. Нередко сложности представляет дифференциальный

	Исходная тяжесть деформаций	Тяжесть деформаций после завершения активной стадии
Легкие или отсутствуют	75 (55,4%)	63 (46,3%)
Средней тяжести	27 (19,6%)	35 (25,7%)
Тяжелые	34 (25%)	38 (28%)

	2010–14 гг. (n=141)	2015–2020 гг. (n=94)
Отказались от иммобилизации, %	49,6	30,9*
Частота осложнений ДНОАП во время лечения, %	16,9	10,7
Частота осложнений ДНОАП у отказавшихся от лечения, %	54,9	34,4**
Длительность лечения (медиана), мес	9 (4–48)	7* (4–28)

* $p=0,04$; ** $p=0,05$.

диагноз с остеомиелитом. При любом сомнении следует помнить о том, что основной отличительной чертой ДНОАП является асептический характер процесса.

Лечение на активной стадии

Основной проблемой лечения активной стадии ДНОАП является дефицит доказательной базы. Как отмечено в Клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета Минздрава России, «рекомендуется разгрузка пораженной конечности с помощью индивидуальной разгрузочной повязки или ортеза (имеется в виду тугор – прим. авт.) всем пациентам с сахарным диабетом 1-го типа с острой стадией ДНОАП для предотвращения прогрессирования деструктивных процессов в костно-суставном аппарате стопы. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)» [19]. Это связано с особенностями патологии: несвоевременной диагностикой, трудностями в подборе одинаковых пациентов в основные и контрольные группы, низкой приверженностью лечению, длительными сроками лечения и т.д.

Тем не менее основной задачей лечения ДНОАП на активной стадии при отсутствии деформаций (фаза 0) является предупреждение их появления, а при сформировавшихся деформациях (фаза I) следует остановить их прогрессирование и сохранить опороспособность конечности.

В настоящее время, по мнению экспертов, «золотым стандартом» лечения ДНОАП считается иммобилизация при помощи индивидуальной разгрузочной повязки (ИРП) [1,16]. Наложение ИРП должно быть произведено как можно раньше, в фазе 0 активной стадии, так как это позволяет сократить сроки иммобилизации и снизить частоту развития тяжелых деформаций [20]. Анализ базы данных кабинета «Диабетическая стопа» Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра говорит о том, что около 80% пациентов поступают на лечение в фазе I активной стадии, когда деформация уже состоялась. Оправдано ли применение иммобилизации у этой категории пациентов? Мы изучили результаты лечения 136 пациентов с активной ДНОАП при помощи иммобилизации и установили, что достоверной отрицательной динамики степени тяжести деформации на фоне разгрузки получено не было, поэтому иммобилизация даже на продвинутых стадиях активного процесса позволяет минимизировать прогрессирование деформаций (табл. 2).

Несмотря на то, что ИРП считается оптимальным вариантом иммобилизации, на практике ее применение далеко от желаемого и нередко предпочтение отдается готовым разгрузочным системам (туторам) [21]. Это объясняется рядом причин, из которых главными представляются следующие:

1. Отторжение пациентом идеи многомесячной несъемной иммобилизации и более благосклонное восприятие тугора, который можно снять в любой момент.
2. Наличие подошвы в тугоре указывает пациенту, что на нем можно (и нужно) ходить, даже если врач настаивает на полной разгрузке и применении костылей.
3. Наложение ИРП требует от врача желания, умения и, самое главное, времени, которое в рамках рутинного приема отсутствует, а назначение тугора требует знания лишь размера стопы. При этом тугор не заменяется, а ИРП следует заменять по мере исчезновения отека.
4. Пациенты в ИРП нуждаются в регулярном контроле.
5. Материалы для изготовления ИРП далеко не всегда доступны.

В литературе нет данных о прямом сравнении эффективности ИРП и тугора для лечения активной ДНОАП. Мы сравнили продолжительность лечения 103 пациентов с активной ДНОАП при помощи ИРП и 33 пациентов – при помощи тугора. Медиана длительности лечения составила 9 (4–28) мес для группы ИРП и 13 (6–20) мес для пациентов, применявших тугор ($p=0,04$). Таким образом, наложение ИРП представляется наиболее эффективным способом лечения ДНОАП.

Единых рекомендаций о продолжительности иммобилизации до настоящего времени не разработано, так как ни один из известных критериев завершения активной стадии не является специфичным. Ориентируясь на мнение экспертов, завершать иммобилизацию можно при сочетании следующих условий: отсутствие отека стопы и снижение температурного градиента менее 2°C на двух последовательных визитах с интервалом в 1 нед [22], рентгенологическая консолидация и отсутствие или минимальный в сравнении с исходным отек костного мозга при МРТ. При этом не рекомендуется после длительной иммобилизации сразу приступать к ходьбе, и в большинстве случаев происходит постепенное привыкание пациента к нагрузке в съемной ИРП или в тугоре. Протоколы реабилитации конечности также не разработаны.

Длительность иммобилизации, которая серьезно нарушает качество жизни, трудности в принятии решения об иммобилизации, анозогнозия и ряд других особенностей этих пациентов и патологии стоп у них диктуют необходимость индивидуального подхода, который не предусмотрен в рамках рутинного приема в условиях тариф-ориентированной медицины. Опираясь на свой опыт работы с этими пациентами (в том числе негативный), мы изменили лечебный процесс для достижения взаимопонимания с пациентом, увеличения его приверженности лечению и улучшения его результатов. В частности, мы выделяем время вне приема для подготовительной беседы с пациентом и его родственником; заранее

резервируем время приема (или вне приема) для наложения ИРП; смещаем прием пациента с ДНОАП в конец смены для большей возможности обсуждения проблем лечения; проводим телефонный контакт в первый месяц лечения еженедельно, далее – ежемесячно между визитами. Также мы разработали специальное информированное согласие-памятку для пациентов, которым накладывается ИРП. Эти меры позволили нам добиться улучшения ряда показателей эффективности лечения (табл. 3).

Очевидно, что достигнутые успехи весьма скромны, однако эти данные еще раз подтверждают тезис о необходимости лечения таких пациентов на ранней, рентгенонегативной стадии. В частности, как было показано E. Chantrelau и соавт., иммобилизация в фазе 0 активной стадии является единственно возможным путем профилактики тяжелых деформаций и потери конечности и позволяет предотвратить деформацию у 70% пациентов [20].

С учетом роли интерлейкинов 6 и 1, RANK-L и ФНО в патогенезе асептического воспаления и остеодеструкции при активной стадии стопы Шарко, логичным выглядит медикаментозное воздействие на этот процесс. Попытки применения бисфосфонатов в целом были неудачны [23, 24]. Напротив, добавление деносумаба к иммобилизации при помощи ИРП сопровождалось достоверным ускорением рентгенологической консолидации и клинического завершения активной стадии примерно на 30% [25]. Возможно, что дальнейшие исследования создадут основу для применения антицитокиновой терапии стопы Шарко в будущем.

Лечение на неактивной стадии

После завершения активной стадии ДНОАП пациент нуждается в диспансерном наблюдении, основной задачей которого является предупреждение развития язвенных дефектов стоп. Главной составляющей профилактики является ортопедическая коррекция.

Пациенты с отсутствием значимой деформации в неактивный период нередко могут носить обычную обувь или кроссовки, но чаще – с ортопедической стелькой.

Однако подавляющее большинство пациентов на неактивной стадии I нуждаются в ортопедическом пособии, характер которого зависит от деформации. Для пациентов с поражением в суставах Лисфранка и/или Шопара универсальным требованием к ортопедической обуви являются изогнутая жесткая подошва (rocker bottom) с перекатами в пяточной области и перед линией плюснефаланговых суставов, а также наличие индивидуальной толстой стельки.

К сожалению, не всякая деформация может быть компенсирована ортопедической обувью и не все пациенты готовы носить ортопедическую обувь, которая при ДНОАП отличается сложностью формы в ущерб эстетическим характеристикам.

В ряде случаев пациенту приходится постоянно использовать тупор, который может быть готовым и изготовленным индивидуально. Показанием для индивидуального изготовления тупора является наличие деформации, которую невозможно компенсировать обувью, а риск оперативного вмешательства слишком высок. Кроме того, сложность и конструктивные особенности изделия должны соотноситься с возможностями больного применять его в повседневной жизни. Индивидуально изготовленные тупоры предполагают невысокий уровень повседневной активности пациента.

Показания к оперативному лечению ДНОАП возникают в двух случаях: когда разрушение стопы приводит к повреждению кожи, инфицированию и развивается флегмона или остеомиелит или когда повреждение нет или оно минимальное, но деформация настолько выражена, что конечность неопороспособна. В первом случае задача оперативного лечения – спасение конечности. Во втором случае объем вмешательства (как правило, планового) зависит от дефор-

мации. Иногда возможно обойтись остеотомией или экзостозэктомией. При коррекции тяжелых деформаций по типу стопы-качалки или вывиха в голеностопном суставе при его разрушении необходимо создание плантиградной стопы, в основном с артродезом в пораженных суставах, для чего пораженные участки резецируются, а стопа стабилизируется разными вариантами металлоостеосинтеза [16, 26]. Длительность иммобилизации и последующей реабилитации в таких случаях (особенно при применении аппарата Илизова) превышает 6–8 мес и требует тщательного ведения пациента на амбулаторном этапе при условии адекватного отношения пациента к себе и контакта его и родственников с врачами.

При динамическом наблюдении за больными на неактивной стадии ДНОАП приходится помнить о том, что пораженная стопа постепенно, в течении нескольких лет, меняет свою форму. Как было показано нами ранее, при ДНОАП среднего отдела стопы происходят постепенное опускание внутреннего свода, увеличение нагрузки на большой палец и I плюснефаланговый сустав [27]. Поэтому частота осмотра таких пациентов не может быть сведена к ежеквартальной согласно рекомендациям Международного соглашения по диабетической стопе [28]. При наличии локализованных гиперкератозов в местах нагрузки стопы такие пациенты должны осматриваться ежемесячно. Кроме того, необходима замена индивидуальных стелек 2 раза в год.

Заключение

Стопа Шарко – патология, находящаяся, как и остальные хронические осложнения сахарного диабета, на стыке нескольких специальностей. Главным препятствием к ее своевременной диагностике и адекватному лечению является недостаточная осведомленность врачей об особенностях клинической картины и лечения. Своевременно поставленный диагноз, иммобилизация на ранней стадии процесса и грамотное ведение пациента с высокой степенью вероятности гарантируют сохранность опороспособности конечности. В то же время очевидно, что сложность патологии такова, что один врач не в состоянии решать все вопросы лечения, реабилитации и профилактики. Только командная работа с привлечением эндокринолога, реабилитолога, изготовителя ортопедических изделий, хирурга-травматолога в состоянии обеспечить пациентоориентированный подход в ведении этих больных и профилактику развития язвенного дефекта стопы и ампутации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Rogers L, Frykberg R, Armstrong D et al. The Charcot Foot in Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2123–9.
- Sohn M, Lee L, Stuck R et al. Mortality risk of charcot arthropathy compared with that of diabetic foot ulcer and diabetes alone. *Diabetes Care* 2009; 32: 816–21.
- Sohn M, Stuck R, Pinzur M et al. Lower-extremity amputation risk after charcot arthropathy and diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 2010; 33: 98–100.
- McEwen L, Ylitalo K, Herman W. Prevalence and risk factors for diabetes-related foot complications in Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *J Diabetes Complications* 2013; 27: 588–92.
- Younis B, Shahid A, Arshad R et al. Charcot osteoarthropathy in type 2 diabetes persons presenting to specialist diabetes clinic at a tertiary care hospital. *BMC Endocrine Disorders* 2015; 15 (28). <http://doi.org/10.1186/s12902-015-0023-4>
- Watkins P, Edmonds M. Sympathetic nerve failure in diabetes. *Diabetologia* 1982; 25: 73–7.
- Stevens M, Edmonds M, Foster A. Selective neuropathy and preserved vascular responses in the diabetic Charcot foot. *Diabetologia* 1992; 35: 148–54.
- Baker N, Green A, Krishnan S et al. Microvascular and C-fiber function in diabetic charcot neuroarthropathy and diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2007; 30: 3077–9.

9. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597–602.
10. Jeffcoat W. Vascular calcification and osteolysis in diabetic neuropathy – is RANK-L the missing link? *Diabetologia* 2004; 47: 1488–92.
11. Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р. Система остеопротегерин (OPG) – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора kappa-B (RANKL) при диабетической нейроостеоартропатии и облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей. *Сахарный диабет*. 2007; 10: 24–7. [Iaroslavtseva M.V., Ulianova I.N., Galstian G.R. Sistema osteoprotegerin (OPG) – ligand receptora-aktivatora iadernogo faktora kappa-V (RANKL) pri diabeticheskoi neuroosteopatii i obliteriruushchem ateroskleroze arterii nizhnikh konechnostei. *Sakharnyi diabet*. 2007; 10: 24–7 (in Russian).]
12. Mabileau G, Edmonds M. Role of neuropathy on fracture healing in Charcot neuro-osteoarthropathy. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010; 10: 84–91.
13. Petrova NL, Petrov PK, Edmonds ME, Shanahan CM. Inhibition of TNF- α Reverses the Pathological Resorption Pit Profile of Osteoclasts from Patients with Acute Charcot Osteoarthropathy. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 917945.
14. Korzon-Burakowska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Fiedosiuk A et al. Osteoprotegerin gene polymorphism in diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabet Med* 2012; 29: 771–5.
15. Bruhn-Olszewska B, Korzon-Burakowska A, Węgrzyn G et al. Prevalence of polymorphisms in OPG, RANKL and RANK as potential markers for Charcot arthropathy development. *Sci Rep* 2017; 7: 501.
16. Milne T, Rogers J, Kinnear E et al. Developing an evidence-based clinical pathway for the assessment, diagnosis and management of acute Charcot Neuro-arthropathy: a systematic review. *J Foot Ankle Res* 2013; 30.
17. Chantelau E, Grütznér G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? *Swiss Med Wkly* 2014. <https://smw.ch/article/doi/smw.2014.13948>
18. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/963>
19. http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/970#doc_a3
20. Chantelau E, Richter A. The acute diabetic Charcot foot managed on the basis of magnetic resonance imaging – a review of 71 cases. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13831
21. Game F, Catlow R, Jones G et al. Audit of acute Charcot's disease in the UK: the CDUK study. *Diabetologia* 2012; 55: 32–5.
22. Armstrong D, Lavery L. Acute Charcot's Arthropathy of the Foot and Ankle. *Phys Ther* 1998; 78: 74–80.
23. Jude E, Selby P, Burgess J et al. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia* 2001; 44: 2032–7.
24. Pitocco D, Ruotolo V, Caputo S et al. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy. A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 1214–5.
25. Busch-Westbroek T, Delpueux K, Balm R et al. Effect of Single Dose of RANKL Antibody Treatment on Acute Charcot Neuro-osteoarthropathy of the Foot. *Diabetes Care* 2018; 41: e21–e22.
26. Павлюченко С.В., Жданов А.И., Орлова И.В. Современные подходы к хирургическому лечению нейроостеоартропатии Шарко (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2016; 22: 114–23. [Pavliuchenko S.V., Zhdanov A.I., Orlova I.V. Sovremennye podkhody k khirurgicheskomu lecheniiu neuroosteopatii Sharko (obzor literatury). *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016; 22: 114–23 (in Russian).]
27. Демина А.Г., Бреговский В.Б., Карпова И.А., Цветкова Т.Л. Изменения распределения нагрузки под стопой Шарко в отдаленные сроки неактивной стадии. *Сахарный диабет*. 2018; 21: 99–104. [Demina A.G., Bregovskii V.B., Karpova I.A., Tsvetkova T.L. Izmeneniia raspredeleniia nagruzki pod stopoi Sharko v otdalennye sroki neaktivnoi stadii. *Sakharnyi diabet*. 2018; 21: 99–104 (in Russian).]
28. <https://wgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDF-Guidelines-2019.pdf>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Демина Анастасия Геннадьевна – врач-подиатр кабинета «Диабетическая стопа» Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра СПб ГБУЗ ГКДЦ №1. E-mail: ans.dem@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8126-8452>

Бреговский Вадим Борисович – д-р мед. наук, врач-подиатр кабинета «Диабетическая стопа» Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра СПб ГБУЗ ГКДЦ №1. E-mail: podiatr@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5285-8303>

Карпова Ирина Альбертовна – канд. мед. наук, зав. Санкт-Петербургским территориальным диабетологическим центром СПб ГБУЗ ГКДЦ №1, главный диабетолог Комитета по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга. E-mail: iakar@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2390-8404>

Anastasiia G. Demina – podiatrist, City Consultative and Diagnostic Centre №1. E-mail: ans.dem@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8126-8452>

Vadim B. Bregovskii – D. Sci. (Med.), City Consultative and Diagnostic Centre №1. E-mail: podiatr@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5285-8303>

Irina A. Karpova – Cand. Sci. (Med.), City Consultative and Diagnostic Centre №1. E-mail: iakar@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2390-8404>

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.06.2020

Остеомиелит диабетической стопы: баланс между радикальным хирургическим лечением и пролонгированной антибиотикотерапией с позиции хирурга

В.О. Цветков^{1,2}, О.В. Колованова^{1,2}, Л.С. Микаелян², К.У. Гамбарян², А.М. Соловьева¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ tsvetkov@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. Современная тенденция к максимально возможному сохранению стопы у пациентов с инфицированными формами синдрома диабетической стопы (ДС) привела к появлению консервативного подхода к лечению инфекции костной ткани в противовес традиционному хирургическому лечению остеомиелита (ОМ).

Материалы и методы. Обобщены результаты лечения 140 пациентов с ОМДС, в том числе 111 пациентов с поражением пальцев и плюсны и 29 больных с вовлечением среднего и заднего отделов стопы. У больных 1-й группы применялось радикальное хирургическое лечение с короткими курсами периоперационной антибиотикотерапии. При ОМ предплюсны, таранной и пяточной костей поэтапные экономные остеонекрэктомии сочетались с длительной антибиотикотерапией.

Результаты. При радикальном хирургическом лечении в течение 12 мес заживление ран отмечено у 98 (88,3%) больных. Повторные госпитализации для операции по поводу ОМ потребовались 4 (3,6%) пациентам. У больных с ОМ среднего и заднего отделов стопы на фоне пролонгированной антибиотикотерапии стойкое заживление язвы в течение 12 мес отмечено у 19 (59,4%) больных, ампутация конечности выполнена 5 (15,6%).

Выводы. Радикальное хирургическое лечение ОМДС предпочтительно в тех случаях, когда оно не приводит к нарушению опороспособности стопы. При поражении костей предплюсны и, особенно, заднего отдела стопы стремление сохранить опороспособную конечность требует усиления роли пролонгированной антибиотикотерапии на фоне поэтапных экономных резекционных вмешательств. Пациенты этой группы остаются в группе риска генерализации инфекции и требуют постоянного наблюдения хирурга.

Ключевые слова: диабетическая стопа, остеомиелит, инфекция, антибактериальная терапия, резекция кости, ампутация.

Для цитирования: Цветков В.О., Колованова О.В., Микаелян Л.С. и др. Остеомиелит диабетической стопы: баланс между радикальным хирургическим лечением и пролонгированной антибиотикотерапией с позиции хирурга. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 61–65. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200143

Original Article

Diabetic foot osteomyelitis: surgical treatment versus prolonged antibacterials – point of view

Vitaly O. Tsvetkov^{1,2}, Olga V. Kolovanova^{1,2}, Liana S. Mikayelyan², Karine U. Gambaryan², Arina M. Soloveva¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Vinogradov Moscow Municipal Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

✉ tsvetkov@yandex.ru

Abstract

Background. The current tendency to ultimate preservation of the foot in patients with diabetic foot infection has led to the mode of antibacterial bone infection treatment in contrast with more traditional radical surgery.

Materials and methods. We observe the results of cure of 140 patients with diabetic foot osteomyelitis. 111 of them had the distal foot bone infection, in 29 patient middle or hindfoot bones were involved. In distal foot infection we prefer the radical resection of infected structures accompanied by short antibacterial course. In contrary, the middle or rear foot osteomyelitis required prolonged antibacterial treatment with phased bone resection. The results were observed during 12 months.

Results. Radical surgical treatment has led to persistent wound healing in 98 (88.3%) cases. 4 (3.6%) of these patients required additional hospitalisation and surgery. In middle foot, talus and heel osteomyelitis the persistent wound healing was obtained in 19 (59.4%) patients. A below-knee amputation was performed in 5 (15.6%) cases of hindfoot osteomyelitis.

Conclusions. The radical surgery with short antibacterial course is preferable when it will not lead to the loss of weight-bearing. The osteomyelitis of tarsus, talus and calcaneus as a rule require prolonged antibacterial treatment with careful phased bone resection. These patients should remain under permanent control due to high risk of sepsis.

Key words: diabetic foot, bone infection, osteomyelitis, antibacterial treatment, bone resection, amputation.

For citation: Tsvetkov V.O., Kolovanova O.V., Mikayelyan L.S. Diabetic foot osteomyelitis: surgical treatment versus prolonged antibacterials – point of view. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 61–65. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200143

Введение

Частота инфекции костной ткани колеблется по разным оценкам от 10–15% до 50% от всех случаев диабетической стопы (ДС) [1]. Благодаря широкому внедрению методов реваскуляризации нижних конечностей и снижению числа ампутаций у пациентов с сосудистыми осложнениями сахарного диабета (СД) возрастает роль остеомиелита (ОМ) ДС как причины высокой ампутации [2]. По некоторым данным, смертность в этой группе больных в течение 5 лет достигает 39–68% [3]. Традиционно ОМДС представляется сложной в

диагностике и лечении инфекцией с высоким риском рецидива [4] и является одним из наиболее противоречивых аспектов проблемы ДС [5]. Несмотря на серьезность этого осложнения, на сегодняшний день не сформулировано согласованных рекомендаций по лечению ОМДС [6].

До недавнего времени лечение ОМ считалось исключительной прерогативой хирургов и заключалось в радикальном удалении некротизированной и инфицированной костной ткани. Однако в последние годы появилось значительное число исследований, доказывающих возмож-

ность ремиссии ОМ при длительной антибиотикотерапии без удаления пораженного костного массива [1, 7]. В литературе последних лет наблюдается тенденция к увлечению нехирургическими методами лечения ОМДС [7], в то время как особенности хирургического лечения практически не обсуждаются [1]. В наиболее цитируемых работах [8, 9] среди критериев выбора преимущественно консервативного лечения ОМДС указываются субъективные причины, такие как желание пациента, отсутствие технической возможности выполнения операции и стоимость лечения. Среди объективных критериев, позволяющих предпочесть консервативное лечение ОМДС, называется отсутствие генерализации инфекции, прогрессирующей инфекции и ишемии мягких тканей. В Международном консенсусе по диабетической стопе (2015 г.) указывается, что хирургическое лечение ОМДС должно производиться при распространении инфекции на мягкие ткани, прогрессирующей деструкции кости по данным рентгенологических методов, а также при пролабировании кости в трофическую язву [6]. Сторонники медикаментозного лечения инфекции костной ткани указывают, что резекционные вмешательства приводят к изменению архитектоники стопы и появлению новых участков повышенного давления, что чревато образованием трофических язв [10]. Однако исследования, на которых основано данное утверждение, были ретроспективными и не включали достаточный период наблюдения (минимум 12 мес) для выявления новых эпизодов или рецидива ОМ [8].

В то же время в большинстве работ, посвященных хирургическому лечению [9, 11, 12], констатируется, что резекция головок плюсневых костей при трофических язвах переднего отдела стопы приводит к более быстрому заживлению ран, значительно меньшей частоте рецидивов, снижению сроков госпитализации и меньшей частоте гнойных осложнений по сравнению с исключительно медикаментозным лечением.

Сложность сравнения предлагаемых методов лечения состоит еще и в том, что многие консервативные подходы лечения включают «ограниченную обработку», а хирургическое лечение, как правило, включает применение антибактериальных препаратов в пред- и послеоперационном периоде [6].

Таким образом, можно утверждать, что в среде специалистов по лечению синдрома ДС (СДС) на сегодняшний день не существуют единого мнения о предпочтительном подходе к лечению ОМ. Хирургическое лечение предполагает в первую очередь радикальную обработку гнойного очага, включая резекцию инфицированных костных структур, и вспомогательную антибактериальную терапию коротким периоперационным курсом. Сторонники «медикаментозного» подхода отводят главную роль направленной пролонгированной антибактериальной терапии, дополняемой в ряде случаев экономными резекционными вмешательствами.

В опубликованных на сегодняшний день работах [8, 13] сравнение различных методов лечения ОМДС проводится без учета локализации патологического процесса и роли различных отделов стопы в сохранении опороспособности и функции ходьбы. Вместе с тем известно, что роль различных отделов стопы в сохранении опороспособности неравнозначна, особенно с учетом изменений, развивающихся при дистальной сенсорной и моторной нейропатии и остеоартропатии Шарко. Нарушения биомеханики ходьбы, возникающие у пациентов с СДС, подробно изучены [14–16]. Ключевую роль играет нарушение подвижности суставов, снижение эластичности сухожилий и связок, что приводит к ригидности и подвывиху стопы. Изменения ахиллового сухожилия приводят к уменьшению объема движений в голеностопном суставе и эквинусной деформации стопы, что, наряду с ригидностью среднего отдела стопы, обусловли-

вает повышение нагрузки на дистальные головки плюсневых костей и фаланги пальцев. Возникают патологические зоны повышенного давления области дистальных фаланг пальцев, плюснефаланговых суставов, а в дальнейшем, при формировании подвывиха в суставах среднего отдела стопы, также и в области свода. По данным В.Б. Бреговского и соавт. [17], при остеоартропатии Шарко происходит снижение нагрузки на пятку; возрастание нагрузки на средний отдел за счет высоких давлений, увеличения времени и площади контакта стопы с поверхностью; существенное уменьшение нагрузки и времени контакта в переднем отделе; уменьшение участия пальцев в процессе переката.

Главной целью лечения ОМДС является не столько сохранение любой ценой анатомической целостности стопы, сколько максимально возможное восстановление качества жизни пациента, опороспособности стопы, функции ходьбы, а также заживление ран и профилактика дальнейшего язвообразования. Исходя из этого, очевидно, что баланс между радикальным хирургическим удалением инфицированной костной ткани и максимальным сохранением костного массива стопы путем пролонгированной системной антибактериальной терапии должен быть основан не только на возможностях и предпочтениях лечащего врача, но и на особенностях архитектоники стопы и роли различных ее отделов в функции опоры и ходьбы.

Цель работы – проанализировать результаты дифференцированного хирургического подхода к лечению ОМ при СДС.

Дизайн исследования

Поскольку проспективное сравнительное исследование с контрольной группой у данной группы пациентов невозможно по этическим соображениям, работа выполнена как проспективное описательное исследование с периодом последующего наблюдения.

Материалы и методы

Основу работы составили результаты обследования и лечения 140 пациентов, оперированных по поводу ОМДС. У всех пациентов имела место диабетическая полинейропатия, 23 больных перенесли различные реваскуляризирующие вмешательства на артериях нижних конечностей. Больные с нейроишемической формой СДС без восстановления магистрального артериального кровотока не были включены в данное исследование.

Характеристика пациентов представлена в таблице. Как видно из представленных данных, единственным достоверным отличием между группами пациентов была значительно более высокая частота остеоартропатии в группе больных с поражением среднего и заднего отделов стопы.

Длительность заболевания СД составляла от впервые выявленного до 49 лет. У большинства (n=131, 93,5%) пациентов диагностирован СД 2-го типа. СД 1-го типа имел место лишь у 9 (6,5%) больных.

Клинически у 127 больных имелись трофические язвы с распространением гнойно-некротического процесса на подлежащие костные структуры. 13 больных были оперированы по поводу флегмон с вовлечением в патологический процесс костей и суставов стопы. У этих пациентов имелось массивное гнойно-некротическое поражение мягких тканей, не позволявшее в большинстве наблюдений выполнить полноценное одномоментное укрытие резецированных костных структур полнослойными местными тканями, что, очевидно, повлияло на результаты лечения.

Всем пациентам, оперированным по поводу СДС, производилось бактериологическое и гистологическое исследование костной ткани. Диагноз ОМДС считали подтвержденным при сочетании характерной клинической картины – предлежащая в рану или трофическую язву обнаженного костного участка с узурированной поверхностью – с резуль-

Характеристика пациентов						
	Передний отдел стопы		Средний/задний отделы стопы		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол:						
• мужчины	63	56,8	17	58,6	80	57,0
• женщины	48	43,2	12	41,4	60	43,0
Возраст, лет:						
• до 40	6	5,4	3	10,3	9	6,4
• 40–60	47	42,3	12	41,4	59	42,1
• старше 60	58	52,3	14	48,3	72	51,5
Длительность СД, годы:						
• до 1	17	15,3	5	17,2	22	15,7
• 1–10	34	30,6	7	24,1	41	29,3
• свыше 10	60	54,1	17	58,7	77	55,0
Нейропатия						
			У всех пациентов			
Остеоартропатия	9*	8,1	10*	34,5	19	13,6
Трофическая язва						
Нет анамнеза язвы	6	5,4	7	24,1	13	9,3
До 1 года	84	75,7	18	62,1	102	72,9
Более 1 года	21	19,9	4	13,8	25	17,8
Перенесли реваскуляризирующие вмешательства	18	16,2	5	17,2	23	16,4
Всего	111	100,0	29	100,0	140	100,0

* $p < 0,05$.

татом гистологического исследования. Гистологическими критериями диагноза считали инфильтрацию костной ткани полиморфноядерными гранулоцитами на фоне деструкции костных балок. В единичных случаях наряду с признаками острого инфекционного процесса в костной ткани наблюдали картину хронического ОМ с признаками фиброза и лимфоцитарной инфильтрации. В данную группу пациентов не были включены случаи хронического воспалительного процесса в кости с характерной лимфоцитарной и гистиоцитарной инфильтрацией, наличием гигантских многоядерных клеток на фоне склеротических изменений окружающих тканей. Согласно полученным нами ранее данным [18] бактериологическое исследование костной ткани обладает низкой специфичностью и, следовательно, не должно использоваться в качестве ключевого критерия диагноза ОМ. Его результаты являлись решающими для подбора схемы антибактериальной терапии, но не для определения показаний к хирургическому вмешательству.

По локализации остеомиелитического процесса на стопе пациенты были распределены следующим образом: поражение переднего отдела стопы было диагностировано у 111 пациентов, в том числе фаланги пальцев – у 67, дистальные головки плюсневых костей – у 44 больных. У 29 пациентов выявлена инфекция костей среднего и заднего отделов стопы. Проксимальные головки плюсневых костей и кости предплюсны были вовлечены в патологический процесс у 11 пациентов, у 18 больных имелся ОМ таранной и пяточной костей. Следует отметить, что в значительном числе наблюдений в инфекционный процесс были вовлечены несколько анатомических зон стопы. В частности, оба случая гнойного остеоартрита голеностопного сустава развились в результате обширной флегмоны стопы и голени с поражением предплюсны и плюсны. В данном анализе учитывали наиболее проксимальный уровень поражения костей.

При оценке микробного пейзажа костной ткани существенной разницы в частоте высеваемости микроорганизмов из костной ткани переднего и проксимальных отделов стопы не выявлено. Наиболее часто выделялись штаммы зо-

лотистого стафилококка – 41 (29,3%), в том числе MRSA – в 21 (15%) наблюдении. Полирезистентные грамотрицательные микроорганизмы выделены у 31 (27,9%) пациента с ОМ переднего отдела стопы и у 16 (55,2%) больных с поражением среднего и заднего отделов.

Хирургическая тактика в изученной группе пациентов зависела от локализации очага ОМ. При поражении дистальных отделов стопы (до уровня диафиза плюсневых костей) предпочтение отдавали одноэтапной радикальной резекции в пределах здоровой костной ткани, как правило, в объеме ампутации пальцев с резекцией дистальных головок плюсневых костей. Антибактериальную терапию в этих наблюдениях ограничивали коротким (7–10 дней) периоперационным курсом внутривенного или внутримышечного введения препаратов.

В случаях поражения среднего и, особенно, проксимального отдела стопы, включая голеностопный сустав, основной целью хирургического лечения считали сохранение опороспособной стопы. В связи с этим на первом этапе наряду с радикальной хирургической обработкой гнойного очага в мягких тканях выполняли экономную резекцию пораженных костей в пределах необратимых визуальных изменений – рыхлой, не кровоточащей, пропитанной мутным экссудатом костной ткани. В дальнейшем комплекс лечебных мероприятий был направлен на максимальное сохранение жизнеспособного костного массива и включал в себя следующие элементы:

- 1) лечение раны локальным отрицательным давлением;
- 2) длительную фиксацию стопы и голени с помощью иммобилизирующих разгрузочных повязок Total Contact Cast, AirCast либо, в случаях гнойного остеоартрита голеностопного сустава, аппаратами наружной фиксации;
- 3) контроль за состоянием костных фрагментов на перевязках и, при необходимости, экономную дополнительную остеонекрэктомия;
- 4) по возможности закрытие резецированных костных поверхностей полнослойными перемещенными лоскутами либо мобилизованными местными тканями.

Укрытие резецированной поверхности кости производили на фоне пролонгированной антибактериальной терапии при уверенности в жизнеспособности оставшегося костного массива. Местные ткани были использованы в 13 наблюдениях, перемещенные кожно-фасциальные лоскуты – у 7 больных, в том числе кожно-фасциальный суральный лоскут на дистальной питающей ножке – у 3 пациентов. При отсутствии доступного резерва полнослойных мягких тканей в 6 наблюдениях для окончательного закрытия раны использованы свободные расщепленные кожные лоскуты.

Обязательным компонентом лечения в этой группе пациентов являлась длительная (в течение 8–12 нед) направленная системная антибактериальная терапия по ступенчатой схеме. В течение первого периода, длительность которого составила в среднем 14 дней, проводили комплексное лечение, включавшее внутривенное введение антибактериальных препаратов направленного действия. При отсутствии противопоказаний использовали комбинированную схему, включавшую стартовую терапию β-лактамами антибиотиками с последующим переходом на пролонгированную терапию (в течение 8–12 нед) пероральными препаратами с учетом чувствительности выделенной микрофлоры. Наиболее часто применяли фторхинолоны II или III поколения или, при наличии MRSA, их комбинацию с ванкомицином или рифампицином.

Результаты

Отдаленные результаты прослежены в течение 12 мес после операции. В группе пациентов с ОМ дистального отдела стопы рецидивы заболевания, потребовавшие повторного хирургического вмешательства, отмечены у 4 (3,6%) пациентов. Заживление раны или трофической язвы отмечено у 98 (88,3%) пациентов. Появления трофических язв в новообразованных точках повышенного давления после дистальных резекций стопы не отмечено. Опороспособность стопы в течение периода наблюдения была сохранена у всех пациентов, применения ортопедической обуви после заживления язвы не требовалось. В течение периода наблюдения высокая ампутация не была выполнена ни одному пациенту из данной группы.

У больных с поражением среднего и проксимального отдела стопы в течение периода наблюдения на фоне пролонгированной антибактериальной терапии стойкое заживление язвы констатировано в 19 (59,4%) случаях. В 1 наблюдении образовалась новая трофическая язва в пяточной области после резекции проксимальной головки плюсневой кости. Опороспособность стопы восстановлена в 24 (75,0%) случаях, в том числе у 16 больных с постоянным применением ортопедической обуви либо ортеза. Трудоспособность через 12 мес после операции была сохранена у 13 (44,8%) пациентов, при этом инвалидизация у 15 больных не связана непосредственно с состоянием оперированной стопы.

Ампутация голени в течение 1 года после операции на костях проксимального и среднего отделов стопы выполнена 5 (15,6%) пациентам в связи с бурным прогрессированием хирургической инфекции и сепсисом (4 человека) или с невозможностью восстановления опороспособности стопы у пожилой пациентки с обширным поражением мягких тканей подошвенной поверхности стопы (1 человек).

В течение 12 мес после начала лечения умерли 3 пациента. Среди причин смерти у 1 больного диагностирован сепсис, 2 больных погибли от причин, не связанных с состоянием пораженной конечности.

Обсуждение

Постулатом в среде хирургов, прицельно занимающихся проблемой инфекции костей, является необходимость радикальной санации очага ОМ, заключающейся в удалении некротизированных участков костной ткани, служащих субстратом для бактериальной биопленки и обуславливаю-

щих резистентность патогенных микроорганизмов к антибактериальной терапии. Однако в приложении к пациентам с СДС использование данного комплекса сопряжено с рядом особенностей, что зачастую делает проблему лечения ОМ и сохранения опороспособной конечности трудно разрешимой.

К этим особенностям можно отнести:

- сходную рентгенологическую картину ОМ и диабетической остеоартропатии, что не позволяет заранее определить минимальный необходимый объем резекции пораженной кости;
- сложную архитектуру стопы и важность ее максимального сохранения для функции опоры и ходьбы;
- губчатую структуру костей проксимального и среднего отделов стопы, что наряду с остеопорозом и деструкцией, обусловленными остеоартропатией, усложняет интраоперационное определение необходимой границы резекции;
- дефицит мягких тканей, возникающий при хирургической обработке гнойных очагов и в ряде случаев не позволяющий надежно укрыть резецированные костные структуры;
- снижение резистентности тканей к инфекции и нарушение заживления ран стопы, обусловленное дистальной полинейропатией.

Неудовлетворенность результатами хирургического лечения ОМДС обусловила появление тенденции к консервативному лечению ОМ, включающему длительную системную и/или локальную антибактериальную терапию, адаптированную к особенностям биопленочной инфекции.

В наших наблюдениях у пациентов с ОМ проксимальных отделов стопы применение комплексного подхода позволило сохранить опороспособную стопу у большинства пациентов. Однако у значительного числа (15,6%) пациентов сохранение инфицированных участков костей стопы, несмотря на пролонгированную антибактериальную терапию, привело к прогрессированию инфекции и закончилось ампутацией конечности. Одна пациентка скончалась, несмотря на выполненную ампутацию.

Таким образом, баланс между стремлением радикально санировать очаг инфекции и сохранением опороспособности стопы диктует необходимость дифференцированно подходить к выбору метода лечения. Планируя стратегию в отношении ОМДС, целесообразно не противопоставлять хирургическое и медикаментозное лечение, а комбинировать эти методы, исходя из конкретных нарушений архитектуры и биомеханики стопы, а также особенностей структуры костной ткани различных отделов стопы.

Так, при поражении дистального отдела стопы (фаланги пальцев, дистальные отделы плюсневых костей), особенно 2–4 лучей стопы, приоритет в лечении целесообразно отдавать радикальному хирургическому лечению – ампутации пальцев с резекцией головок плюсневых костей. При стойчивом отказе пациента от ампутации пальцев возможна экстирпация пораженных костных структур (так называемая «виртуальная ампутация»), однако, по нашим наблюдениям, существенных функциональных и даже косметических преимуществ сохранение бескостного мягкотканного массива не дает. В случаях радикальной санации гнойного очага, как правило, отпадает необходимость в длительной системной антибактериальной терапии. Согласно оценке, проведенной с использованием опросника SF-36, ампутация пальцев или трансметатарзальная ампутация стопы не приводила к ухудшению физического компонента качества жизни по сравнению с пациентами с трофическими язвами стопы. Психологические и социально детерминированные проблемы были одинаково выражены в обеих группах [10, 15, 19].

ОМ костей предплюсны, таранной и пяточной костей представляет гораздо более сложную и многоплановую за-

дачу. Губчатая структура костей среднего и заднего отделов стопы способствует распространению гнойного процесса, что особенно актуально при диабетической нейроостеопа-тии. В этих условиях стремление радикально и одномоментно санировать очаг ОМ зачастую приводит к увеличе-нию объема резекции и, как следствие, к необратимому нарушению опорной функции стопы либо деформациям, создающим новые участки повышенного давления и язво-образования. Экономная, как правило, краевая, поэтапная резекция некротизированной костной ткани на фоне дли-тельной направленной антибактериальной терапии позво-ляет избежать нежелательного сценария развития заболе-вания и сохранить стопу в большинстве наблюдений.

Полученные нами данные позволяют предложить диффе-ренцированный подход к хирургическому лечению ОМ раз-личных отделов стопы у пациентов с СДС: при поражении дистального отдела стопы – предпочтение отдается хирур-гическим методам радикальной санации очага инфекции – ампутации пальцев, резекции плюснефаланговых суставов и дистальных отделов плюсневых костей с коротким кур-сом периоперационной антибиотикотерапии.

При поражении среднего и, тем более, проксимального отдела стопы возрастает роль системной и локальной анти-бактериальной терапии. При отсутствии манифестирую-щего гнойного процесса в мягких тканях и признаков гене-рализации инфекции оптимальная хирургическая тактика сводится к поэтапной экономной резекции явно нежизне-способной костной ткани с последующим укрытием резе-цированной поверхности кости полнослойными мягко-тканевыми лоскутами.

Заключение

Радикальное хирургическое лечение ОМДС является, не-сомненно, более надежным способом борьбы с инфекцией костной ткани и должно применяться в тех случаях, когда оно не приводит к нарушению опороспособности стопы. Полученные нами данные не позволяют подтвердить вы-сказываемые опасения [20] о возникновении новых трофи-ческих язв вследствие перераспределения нагрузок после ампутации пальцев и резекции дистальных отделов плю-невых костей.

При поражении костей предплюсны и, особенно, прокси-мального отдела стопы, стремление сохранить опороспо-собную конечность диктует необходимость усиления роли пролонгированной антибактериальной терапии и поэтап-ных экономных резекционных вмешательств. Пациенты этой группы остаются в группе риска генерализации ин-фекции и требуют постоянного наблюдения хирурга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Цветков Виталий Олегович – д-р мед. наук, зав. каф. хирургии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова». E-mail: tsvetkov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2889-702X>; eLibrary SPIN: 8587-7655

Колованова Ольга Викторовна – ассистент каф. хирургии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова». E-mail: Olga-kolovanova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3581-4314>; eLibrary SPIN: 3939-7747

Микаелян Лиана Седраковна – хирург, ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9301-3008>, eLibrary SPIN 6969-0164

Гамбарян Карине Усиковна – ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова». E-mail: dr.karinegh@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4401-5960>

Соловьева Арина Михайловна – ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: drozdovaalena13@gmail.com

Литература/References

- Uçkay I, Gariani K, Pataky Z, Lipsky B.A. Diabetic foot infections: state-of-the-art Diabetes Obes Metab 2014; 16: 305–16.
- Lin CW, Armstrong DG, Lin CH et al. Nationwide trends in the epidemiology of diabetic foot compli-cations and lower-extremity amputation over an 8-year period. BMJ Open Diabetes Res Care 2019; 7 (1): e000795. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000795. eCollection 2019.
- Walsh JW, Hofstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. Diabet Med 2016; 33 (11): 1493-8. DOI: 10.1111/dme.13054
- Berendt AR, Peters EJ, Bakker K et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24 (Suppl. 1): S145–S161.
- Привольнев В.В. Диагностика остеомиелита при синдроме диабетической стопы. Клини. мик-робиология и антимикроб. химиотерапия. 2011; 13 (1). [Privol'nev V.V. Diagnostika osteomielita pri sindrome diabeticheskoi stopy. Klin. mikrobiologiya i anti-mikrob. khimioterapiya. 2011; 13 (1). (in Russian).]
- Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2016; 32 (Suppl. 1): 45–74.
- Mutluoglu M, Lipsky BA. Non-surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis. Lancet Diabetes En-docrinol 2017; 5 (8): 668.
- Martínez JLL, García Álvarez Y, Tardáguila-García A, García Morales E. Optimal management of diabetic foot osteomyelitis: challenges and solutions. Diabetes Metab Syndr Obes 2019; 12: 947–59.
- Kalantar, Motamedi A, Ansari M. Comparison of Metatarsal Head Resection Versus Conservative Care in Treatment of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers. J Foot Ankle Surg 2017; 56 (3): 428–33. DOI: 10.1053/j.jfas.2016.11.019
- Boutoille D, Féralle A, Maulaz D, Krempf M. Quality of life with diabetes-associated foot complica-tions: comparison between lower-limb amputation and chronic foot ulceration. Foot Ankle Int 2008; 29 (11): 1074–8. DOI: 10.3113/FAI.2008.1074
- Berendt AR, Peters EJ, Bakker K et al. Specific guidelines for treatment of diabetic foot osteomyelitis. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24 (Suppl. 1): S190-1. PMID: PMC3840549, PMID: 24527334
- Vanlerbergh B, Devemy F, Duhamel A et al. Traitement chirurgical conservateur du mal perforant plantaire en regard des têtes de métatarsiens chez le diabétique. Étude rétrospective cas-témoins Ann Chir Plast Esthet 2014; 59 (3): 161–9. DOI: 10.1016/j.anplas.2013.07.008
- Berendt T, Byren I. Bone and joint infection. Clin Med 2004; 4 (6): 510–8.
- Mueller MJ, Minor SD, Sahrman SA et al. Differences in the gait characteristics of patients with diabetes and peripheral neuropathy compared with age-matched controls. Phys Ther 1994; 74 (4): 299–308; discussion 309–13.
- Paul J. Kim Biomechanics of the Diabetic Foot: Consideration in Limb Salvage Adv Wound Care (New Rochelle). 2013; 2 (3): 107–11. DOI: 10.1089/wound.2011.0315
- Fernando M, Crowther R, Lazzarini P et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic ne-uropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. Clin Biomech 2013; 28 (8): 831–45. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2013.08.004. Epub 2013 Aug 27.
- Бреговский В.Б., Цветкова Т.Л., Лебедев В.В. и др. Особенности биомеханики стопы при диабетической артропатии Шарко. Сахарный диабет. 2005; 1: 38–40. [Bregovskii V.B., Tsvetkova T.L., Lebedev V.V. et al. Osobennosti biomekhaniki stopy pri diabeticheskoi artropatii Sharko. Sakharnyi diabet. 2005; 1: 38–40 (in Russian).]
- Цветков В.О., Колованова О.В., Фролова О.Е. и др. Информативность бактериологического исследования костной ткани в диагностике остеомиелита при синдроме диабетической стопы. Сахарный диабет. 2019; 5: 428–35. [Tsvetkov V.O., Kolovanova O.V., Frolova O.E. et al. Informativnost' bakteriologicheskogo issledo-vaniia kostnoi tkani v diagnostike osteomielita pri sindrome diabeticheskoi stopy. Sakharnyi diabet. 2019; 5: 428–35 (in Russian).]
- Pickwell K, Siersma V, Kars M et al. Minor amputation does not negatively affect health related quality of life as compared with conservative treatment in patients with a diabetic foot ulcer: an obser-vational study. Diabetes Metab Res Rev 2016. [https:// doi.org/10.1002/dmrr.2867](https://doi.org/10.1002/dmrr.2867)
- Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al. American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline. J Foot Ankle Surg 2008; 45: 2819–28.

Vitaly O. Tsvetkov – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Vinogradov Moscow Municipal Hospital. E-mail: tsvetkov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2889-702X>; eLibrary SPIN: 8587-7655

Olga V. Kolovanova – assistant, Sechenov First Moscow State Medical University, Vinogradov Moscow Municipal Hospital. E-mail: Olga-kolovanova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3581-4314>; eLibrary SPIN: 3939-7747

Liana S. Mikayelyan – surgeon, Vinogradov Moscow Municipal Hospital. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9301-3008>, eLibrary SPIN 6969-0164

Karine U. Ghambaryan – Vinogradov Moscow Municipal Hospital. E-mail: dr.karinegh@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4401-5960>

Arina M. Soloveva – Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: drozdovaalena13@gmail.com

Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике

О.О. Голоунина^{✉1}, Ж.Е. Белая²¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия[✉]olga.golounina@mail.ru

Аннотация

Бисфосфонаты (БФ) активно используются в медицине с конца 1960-х годов, 50-летний клинический опыт свидетельствует об их успешном применении в профилактике и лечении остеопороза у мужчин и женщин, болезни Педжета, у больных с костными метастазами злокачественных опухолей. Доказательства эффективности и безопасности данного класса препаратов получены и подтверждены многочисленными исследованиями и многолетней клинической практикой. Основной фармакологический эффект БФ заключается в снижении скорости костного ремоделирования с замедлением фазы костной резорбции. Кроме того, согласно результатам ряда исследований, БФ могут оказывать дополнительное влияние на выживаемость пациентов после перелома бедра. В настоящее время активно используются азотсодержащие БФ, к которым относятся алендроновая, ризедоновая, ибандроновая и золедроновая кислоты. Серьезные нежелательные явления, связанные с приемом БФ, возникают довольно редко, а соблюдение инструкции позволяет свести их к минимуму. После закрытия патентной защиты ключевых БФ были созданы их дженерики, которые в настоящее время широко применяются в мировой практике и в Российской Федерации. В 2020 г. стали доступны новые дженерики российского производства: Резовива (ибандроновая кислота 3 мг для внутривенного введения 1 раз в 3 мес) и Остеостатикс (золедроновая кислота 5 мг 100 мл раствора для внутривенного капельного введения 1 раз в год). Таким образом, БФ остаются эффективными и безопасными препаратами для лечения и профилактики остеопороза, а также ряда других заболеваний скелета. Появление дженериков этих препаратов позволяет добиться повышения доступности этих лекарственных средств как для индивидуального пациента, так и для системы здравоохранения.

Ключевые слова: бисфосфонаты, алендронат, ризедонат, ибандронат, золедроновая кислота, дженерики, остеопороз, болезнь Педжета, костные метастазы, Резовива, Остеостатикс.

Для цитирования: Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 66–73. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200102

Review

Bisphosphonates: 50 years in clinical practice

Olga O. Golounina¹, Zhanna E. Belaia²¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

olga.golounina@mail.ru

Abstract

Bisphosphonates (BPs) have been actively used in medicine since the late 1960s, 50 years of clinical experience testifies to their successful application in the prevention and treatment of osteoporosis, Paget's disease, in patients with bone metastases of malignant tumors. Evidence of the effectiveness and safety of this class of drugs has been obtained and confirmed by numerous studies and long-term clinical practice. The main pharmacological effect of BPs is to reduce the rate of bone remodeling with a slowdown in the phase of bone resorption. In addition, according to a number of studies, BPs may have an additional impact on the survival of patients after a hip fracture. Currently, nitrogen-containing BPs, which include alendronic, risedronic, ibandronic and zoledronic acids, are actively used in clinical practice. Serious adverse events associated with taking BPs occur quite rarely, and compliance with the instructions allows to minimize them. After the patent protection of key BPs was closed, their generics were created, which are now widely used in world practice and in the Russian Federation. In 2020, new Russian-made generics became available: Rezoviva (ibandronic acid 3 mg for intravenous administration once every 3 months) and Osteostatix (zoledronic acid 5 mg 100 ml of solution for intravenously once a year). Thus, BPs remain effective and safe for the treatment and prevention of osteoporosis, as well as for a number of other skeletal diseases. The appearance of generics of these drugs makes it possible to increase the availability of these medications for both the individual patient and the healthcare system.

Key words: bisphosphonates, alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronic acid, generics, osteoporosis, Paget's disease, bone metastases.

For citation: Golounina O.O., Belaia Z.E. Bisphosphonates: 50 years in clinical practice. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 66–73. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200102

Новая эра в лечении остеопороза и ряда других заболеваний костной ткани началась 50 лет назад с открытием группы препаратов – бисфосфонатов (БФ). Датой рождения БФ считается 1969 г., когда появилась первая публикация об успешном лечении этидронатом пациента с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией [1]. Несколько позже, в 1972 г., была опубликована статья об эффективности этидроната при болезни Педжета [2]. С 1970-х годов БФ широко применяют для лечения больных с костными метастазами, с 1995 г. данный класс препаратов стал основой лечения остеопороза [3].

История создания

Еще за 100 лет до открытия БФ неорганический пирофосфат и его аналоги стали первоначально применяться при производстве минеральных удобрений, в разных отраслях промышленности ввиду их способности угнетать осаждение карбоната кальция [4]. Первое описание биологических свойств БФ было опубликовано Н. Fleisch и соавт. в 1960-х годах [5]. Ученые показали, что неорганический пирофосфат, образующийся в организме в ходе ферментативных ре-

акций путем отщепления от аденозинтрифосфата и определяющийся в небольшом количестве в сыворотке крови и моче, принимает непосредственное участие в предупреждении выпадения кальция в осадок [6]. Подобные экспериментальные исследования привели к предположению, что БФ могут быть использованы для лечения различных нарушений кальциевого обмена у человека, особенно в случаях патологической кальцификации мягких тканей или повышенной костной резорбции, приводящей к ускорению костного обмена и потере костного вещества. Однако вследствие ферментативного гидролиза в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) пирофосфат при приеме внутрь оказался неактивным. Последующая замена атома кислорода в соединении Р–О–Р атомом углерода (Р–С–Р-соединение) и создание стабильной фосфорно-углеродной связи позволили решить данную проблему [7].

Химическая структура

БФ относятся к дифосфоновым кислотам и являются аналогами неорганических пирофосфатов, где центральный атом кислорода заменен на атом углерода (рис. 1), что, с

Рис. 1. Химическая структура БФ.

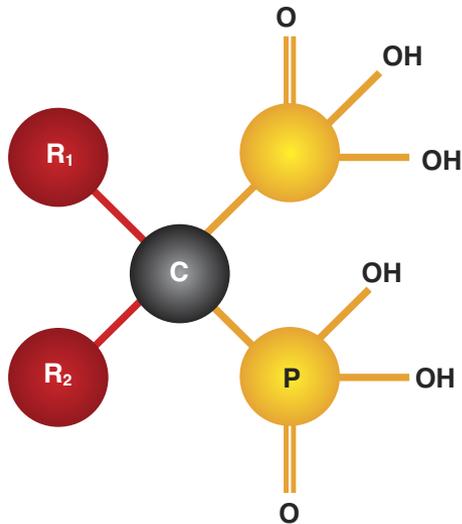
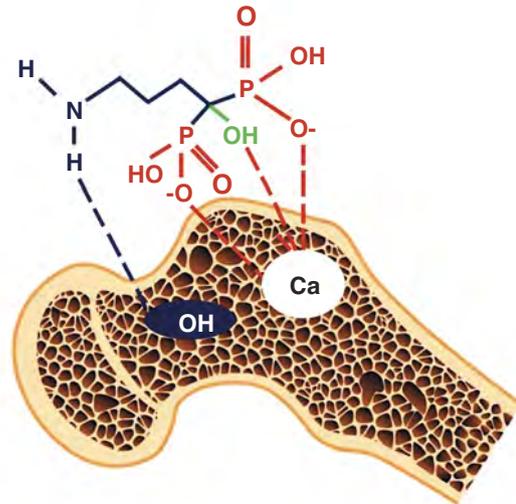


Рис. 2. Механизм связывания БФ с гидроксиапатитом кости.



одной стороны, обеспечивает стабильность, а с другой – позволяет обогатить молекулу двумя боковыми радикалами: R_1 – гидроксильная группа, увеличивающая сродство БФ к кристаллам гидроксиапатита кости и обеспечивающая дополнительную аффинность; R_2 – обеспечивает антирезорбтивные возможности молекулы (рис. 2) [8, 9].

В зависимости от химической формулы боковой цепи все БФ подразделяются на три поколения. К БФ I поколения относятся этидроновая, клодроновая и тилудроновая кислоты, не содержащие в своей структуре атомов азота и метаболизирующиеся в организме до цитотоксичных аналогов аденозинтрифосфата [10], что существенно ограничивает их клиническое применение. БФ II и III поколений в качестве боковой цепи R_2 имеют азотистое основание и представлены алендроновой, ризедроновой, ибандроновой, золедроновой и памидроновой кислотами. Подобные разнообразия в структуре боковых цепей БФ разных поколений определяют силу их связывания с гидроксиапатитом кости и сохранение клинического эффекта на протяжении длительного времени после завершения терапии [11]. В настоящее время самой высокой константой сродства обладает золедроновая кислота, в боковой цепи R_2 которой имеются два атома в имидазольном кольце.

Механизм действия

БФ обладают уникальной способностью активно и длительно накапливаться в костной ткани, концентрируясь преимущественно в местах активного костного обмена, создавая высокую концентрацию в лакунах костной резорбции. В период костной резорбции создается кислая среда,

что существенно увеличивает диссоциацию БФ из гидроксиапатита. Попадание азотсодержащих БФ в остеокласт путем эндоцитоза [12] сопровождается подавлением мевалонного пути биосинтеза холестерина в остеокластах путем нейтрализации фермента фарнезилпирофосфата синтетазы, необходимого для поддержания нормальной цитоархитектоники и жизнедеятельности остеокластов [13, 14]. В дополнение к воздействию БФ на зрелые остеокласты происходит нарушение дифференцировки и созревания клеток-предшественников остеокластов, вследствие чего уменьшается популяция остеокластов [8]. Таким образом, основной фармакологический эффект БФ заключается в снижении скорости костного ремоделирования с замедлением фазы костной резорбции.

Клиническое применение и доказательная база эффективности

Возможностям использования БФ при остеопорозе было посвящено большое количество крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Основные показания для назначения современных азотсодержащих БФ, применяемых в терапии остеопороза, представлены в таблице. В то время как БФ воздействуют на костный обмен, витамин D и кальций влияют на минерализацию и фосфорно-кальциевый обмен, поэтому препараты кальция и витамина D должны являться одними из обязательных компонентов терапии остеопороза [15].

Алендронат (алендроновая кислота) – первый азотсодержащий БФ, зарегистрированный для лечения постменопаузального остеопороза в 1995 г. На сегодняшний день полу-

Показания к применению БФ

Препарат	Профилактика постменопаузального остеопороза	Постменопаузальный остеопороз	Остеопороз у мужчин	Профилактика последующих переломов после перелома шейки бедра	Профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза	Болезнь Педжета
Золедроновая кислота 5 мг 1 раз в год	+	+	+	+	+	+
Алендронат 70 мг 1 раз в неделю		+	+		+	
Ибандронат 150 мг 1 раз в месяц, 3 мг/3 мл 1 раз в 3 мес		+				
Ризедронат 35 мг 1 раз в неделю		+	+		+	

чены доказательства эффективности алендроната в отношении всех видов переломов, а эффективность и безопасность других БФ можно сопоставлять с таковыми при применении алендроната в прямых сравнительных исследованиях [16]. Наиболее значимые исследования алендроната – многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование FOSIT (Effects of Alendronate on BMD and Fracture Risk) [17], исследование FIT (Fracture Intervention Trial), проведенное в 11 клинических центрах США [18], и исследование FLEX (Fracture Intervention Trial Long-term Extension), ставшее продолжением FIT и оценивавшее динамику минеральной плотности кости (МПК) через 10 лет в группах больных, принимавших алендронат в течение всего этого периода или переведенных на плацебо спустя первые 5 лет терапии [19]. Алендронат показал высокую эффективность, достоверно повышая МПК во всех отделах скелета (от 5,4% в шейке бедра до 13,7% в позвоночнике), а также снижая частоту переломов бедра на 51–56%, предплечья – на 48%, переломов позвонков – на 47%.

Алендронат может быть использован и для лечения остеопороза у мужчин. Кроме того, в нескольких РКИ препарат продемонстрировал эффективность в отношении профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза [20].

Эффективность алендроната изучалась у женщин в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом [21]. Включенные в исследование пациентки ($n=30$) были рандомизированы на две группы, получавшие алендроновую кислоту (Фосамакс®) 35 мг 1 раз в неделю в комплексе с кальцием (500 мг) и витамином D 400 МЕ ($n=14$) и с использованием только кальция (1000 мг) и витамина D 800 МЕ ($n=16$). Снижение маркеров костного обмена через 12 мес лечения отмечалось в обеих группах, однако в группе пациенток, получавших Фосамакс®, снижение было более выраженным при статистически значимой разнице в показателях. Прибавка МПК в поясничном отделе позвоночника была выше при применении профилактической дозы алендроната по сравнению с группой контроля ($p=0,001$).

В 2001 г. в России для лечения постменопаузального остеопороза была зарегистрирована ризедроновая кислота (ризедронат). Эффективность и безопасность препарата также доказана в ходе проведения многоцентровых плацебо-контролируемых исследований [22, 23]. Достоверное повышение МПК в поясничном отделе позвоночника отмечалось уже через 6 мес терапии. Применение ризедроната в течение 3 лет лечения снижало частоту переломов позвонков на 41–49%, периферических переломов – на 33–39% по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$).

Основное исследование, изучавшее эффективность ибандроновой кислоты для предупреждения переломов позвонков, носит название BONE (oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) [24]. Применение ибандроната в течение 3 лет в дозе 2,5 мг ежедневно снижало риск новых переломов позвонков на 62% в сравнении с плацебо ($p<0,001$). В субпопуляции пациенток с высоким риском внепозвоночных переломов было показано достоверное снижение их частоты на 60% у женщин с Т-критерием в шейке бедра менее $-2,5$ SD и предшествующими переломами в анамнезе в течение последних 5 лет ($p=0,037$) и на 69% у пациенток с Т-критерием в шейке бедра менее $-3,0$ SD ($p=0,013$) [25].

В Российской Федерации ибандроновая кислота зарегистрирована только для лечения постменопаузального остеопороза и доступна в двух формах – таблетированной (150 мг) для приема 1 раз в месяц и инъекционной (3 мг/3 мл) для внутривенного болюсного введения 1 раз в 3 мес. Внутривенные формы БФ применяются при непереносимости пероральных форм или невозможности соблюдения условий их приема [26]. Кроме того, введение ибандроната 1 раз в 3 мес обеспечивает лучшую приверженность лечению, возможность безопасного использования у пациентов с заболе-

ваниями верхних отделов ЖКТ [27]. В метаанализе А. Cranney и соавт. [28] было изучено влияние разных доз и режимов введения ибандроновой кислоты на риск периферических переломов. Внутривенное введение 3 мг каждые 3 мес снижало риск переломов позвонков на 38% по сравнению с ежедневным приемом 2,5 мг ибандроната.

Золедроновая кислота – БФ III поколения, содержащий в имидазольном кольце 2 атома азота, в связи с чем он обладает самой высокой константой сродства к гидроксипагиту кости по сравнению с другими БФ. Высокая эффективность, внутривенная лекарственная форма и кратность применения объясняют преимущества золедроновой кислоты перед другими БФ при выборе стартовой терапии остеопороза и других нарушений костного метаболизма [29]. Эффективность золедроновой кислоты была доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании HORIZON (The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) с участием 7765 женщин с постменопаузальным остеопорозом [30]. По результатам исследования показаны достоверное снижение риска переломов позвонков на 70%, переломов бедра – на 41% и периферических переломов – на 25%, а также снижение уровня биохимических маркеров костного обмена за 3 года наблюдения в сравнении с плацебо.

Возможность применения золедроновой кислоты для профилактики постменопаузального остеопороза при остеопеническом синдроме у женщин была продемонстрирована в ходе многоцентрового РКИ, включавшего женщин в постменопаузе в возрасте 45 лет и старше с МПК от -1 до $-2,5$ SD по Т-критерию, рандомизированных на 3 группы, одна из которых получала инфузии золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год, другая – 1 раз в 2 года и третья – плацебо [31]. Согласно полученным результатам, через 2 года лечения в группе пациенток, получавших ежегодные инфузии золедроновой кислоты, отмечалось значимое снижение маркеров костной резорбции и прирост МПК в поясничном отделе позвоночника до 5,18% и до 2,2% в шейке бедренной кости, тогда как в группе плацебо МПК в данных участках скелета, наоборот, снизилась на 1,32 и 1,35% соответственно. В связи с аналогичными результатами терапии, полученными при назначении золедроновой кислоты в той же дозе 1 раз в 2 года, на сегодняшний день для профилактики остеопороза и переломов у женщин с остеопенией зарегистрирована доза 5 мг 1 раз в 2 года.

Эффективность золедроновой кислоты была оценена и для профилактики возникновения переломов у женщин с остеопенией в возрасте ≥ 65 лет в ходе РКИ с участием 2 тыс. пациенток (средний возраст – 71 ± 5 лет), получавших ежегодные инфузии препарата или плацебо [32]. За 6 лет наблюдения низкотравматичный перелом в группе плацебо произошел у 190 женщин и у 122 – в группе пациенток, получавших золедроновую кислоту (относительный риск – ОР 0,63; 95% доверительный интервал – ДИ 0,50–0,79; $p<0,001$; NNT=15). Лечение золедроновой кислотой приводило к статистически значимому снижению риска возникновения компрессионных переломов тел позвонков (отношение шансов 0,45; $p=0,002$) и внепозвоночных переломов (ОР 0,66; $p=0,001$) по сравнению с плацебо.

Доказано, что БФ могут эффективно контролировать активность болезни Педжета – метаболического заболевания скелета, характеризующегося резким увеличением костной резорбции с последующим усилением костеобразования в различных участках [33]. С 2005 г. в лечении данного заболевания стала применяться золедроновая кислота. Терапия золедроновой кислотой позволяет уменьшить интенсивность боли в костях, снизить уровень биохимических маркеров костной резорбции и костеобразования, замедлить раннюю остекластическую фазу болезни [34].

Введение в клиническую практику БФ существенно расширило возможности лечения больных с костными мета-

стазами злокачественных опухолей [35, 36]. Частота метастатического поражения костей скелета при раке молочной железы у женщин и раке предстательной железы у мужчин составляет до 75%, при раке щитовидной железы – 60%, раке легких – 30–40%, раке почки – 20–25%, при раке яичников и опухолях ЖКТ – менее 10% [37]. Применение БФ, в частности золедроновой кислоты, снижает число так называемых скелетных осложнений (skeletal related events, SRE), включая переломы, гиперкальциемию и компрессию спинного мозга, а также уменьшает болевой синдром, улучшает качество жизни и увеличивает выживаемость больных [38, 39].

Возможные нежелательные явления, связанные с терапией бисфосфонатами

БФ применяются для лечения остеопороза с 1995 г. и за это время продемонстрировали высокую эффективность в сочетании с безопасностью и хорошей переносимостью как в РКИ, так и в реальной клинической практике. Нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ, такие как диспепсия, тошнота, боли в эпигастральной области, нередко препятствуют проведению длительных курсов терапии и становятся причиной прекращения лечения пероральными БФ. В ряде случаев подобные явления можно объяснить несоблюдением инструкции и сопутствующими патологиями ЖКТ [27].

Гриппоподобные реакции, заключающиеся в повышении температуры тела, появлении лихорадки, общего недомогания, миалгии, чаще развиваются при парентеральном применении БФ после первой инфузии. Все симптомы проходят самостоятельно, лишь при выраженной реакции или плохой переносимости рекомендуется симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.

При широком распространении БФ для профилактики и лечения с применением лекарственных средств данного класса было связано два редких, но серьезных нежелательных явления – атипичный перелом бедренной кости и остеонекроз челюсти (ОНЧ).

Остеонекроз челюсти

ОНЧ – состояние, характеризующееся оголенной некротизированной костью в челюстно-лицевой области и сохраняющееся как минимум 8 нед при отсутствии предшествующего облучения или метастазов в челюсть [40]. ОНЧ может сопровождаться припухлостью, болью, парестезиями, появлениями изъязвлений, сопутствующими гнойно-воспалительными процессами мягких тканей, выпадением зубов. Существующие физиологические особенности в строении челюстных костей, как, например, скудная васкуляризация кортикальной кости челюсти, позволяют предположить причину и локализацию данного осложнения именно в этом отделе скелета.

По данным разных авторов, частота развития ОНЧ при терапии остеопороза или болезни Педжета может достигать от 1 на 10 тыс. до менее чем на 1 на 100 тыс. человеко-лет. У пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, частота ОНЧ значительно выше и составляет от 1 до 10 на 100 человек [41]. В качестве факторов риска возникновения ОНЧ на фоне применения БФ имеют значение лучевая терапия области лица и шеи, химиотерапия и/или терапия глюкокортикоидами, стоматологические хирургические вмешательства, зубные имплантаты, недостаточная гигиеническая обработка полости рта [42]. Кроме того, имеется зависимость от дозы и способа введения препарата, а также продолжительности проводимой терапии [43].

Атипичные переломы бедренной кости

Начиная с 2005 г. в литературе появляется все больше публикаций как отдельных клинических случаев, так и

ОСТЕОСТАТИКС^{1,2}

золедроновая кислота 5 мг

СТАРТ НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗА

ХРУП КРЕПКОСТЬ

- **НАДЕЖНЫЙ КОНТРОЛЬ
ОСТЕОПОРОЗА:**
высокая антирезорбтивная
активность
- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:**
1 инфузия в год



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости)
- Профилактика последующих (новых) остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости
- Остеопороз у мужчин
- Профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикоидов
- Профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией)
- Костная болезнь Педжета



АО «Фарм-Синтез»
121357, Россия, г. Москва,
Верейская 29, стр 134,
БЦ «Верейская плаза-3»,
4 этаж оф. А403, А404.
Тел.: [495]796-94-33
Факс: [495]796-94-34

1 Регистрационное удостоверение № ЛП-005585
2 Информация для специалистов здравоохранения

серии случаев так называемых атипичных переломов бедренной кости на фоне длительного лечения БФ [44–46]. По современным представлениям к атипичным переломам бедренной кости относят переломы, развившиеся при минимальном травматическом воздействии или без такового на фоне длительной терапии антирезорбтивными препаратами и возникающие в подвертельной области на уровне дистальнее малого вертела и проксимальнее дистальных надмыщелков бедренной кости [47]. Предположительно вследствие выраженного подавления костного ремоделирования на фоне лечения БФ снижается механическая прочность кости, нарушаются процессы минерализации, делая кость более жесткой, что при длительном лечении повышает риск развития переломов нетипичной для остеопороза локализации [48, 49].

Согласно результатам крупного эпидемиологического исследования К. Khaw и соавт. [50], частота возникновения атипичного перелома бедра составляет 3–9,8 случая на 100 тыс. человеко-лет, однако ОР возрастает при увеличении продолжительности применения БФ. По данным R. Dell и соавт. [51], атипичный перелом бедренной кости встречается с частотой 1,78 случая на 100 тыс. пациентов (95% ДИ 1,5–2,0) после 2 лет терапии и 113,1 случая на 100 тыс. больных (95% ДИ 69,3–156,8) через 8 лет лечения БФ.

В исследовании М. Kharazmi и соавт. [52] с участием 1124 пациентов в возрасте 55 лет и старше была проанализирована летальность после перелома проксимального отдела бедра (n=952) и после атипичного перелома (n=172). В среднем в течение 4 лет наблюдения смертность после атипичного перелома составила 23% (n=39), в то время как летальность после перелома проксимального отдела бедра была достоверно выше и составляла 62% (n=588), что соответствует ОР 0,51 (95% ДИ 0,38–0,68%). Примечательно, что ни один из пациентов с атипичным переломом бедра не умер в течение 1-го года после перелома. Таким образом, атипичный перелом является чрезвычайно редким потенциальным осложнением, а частота несопоставима с количеством переломов, которых удается избежать благодаря применению БФ.

Продолжительность терапии

Наиболее актуальным на сегодняшний день остается вопрос о продолжительности антиостеопоротической терапии [53]. Предполагается, что врач должен руководствоваться показателями эффективности и безопасности препарата при длительном приеме. Эффективность препарата зависит от демонстрации снижения риска переломов и подразумевает отсутствие новых переломов, увеличение МПК и соответствующие используемому препарату изменения костного обмена. Основные клинические испытания БФ обычно проводились в среднем в течение 3 лет, затем были получены данные о безопасном и эффективном применении данных препаратов и в большие сроки. Однако известно, что длительное лечение БФ увеличивает риск возникновения нежелательных явлений, в частности атипичных переломов бедра.

В исследовании FLEX пациенты, получавшие алендронат, были рандомизированы на 2 группы, в одной из которых продолжили терапию до 10 лет, в другой – завершили прием препарата. Среди женщин, продолживших лечение, отмечались увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника на 13,7% (95% ДИ 12–15,5%) и на 5,4% – в шейке бедренной кости (95% ДИ 3,5–7%), подавление маркеров костного обмена – на 60–80% после 10 лет наблюдения [54]. В группе пациенток, прекративших лечение, наблюдались снижение МПК без увеличения частоты внепозвоночных переломов и постоянный рост маркеров на протяжении 5 лет, однако их уровень был ниже по сравнению с началом терапии [19]. Не было зарегистрировано существенных различий в частоте внепозвоночных переломов между пациентами, про-

должавшими терапию алендронатом до 10 лет, и женщинами, прекратившими лечение через 5 лет.

В другом исследовании HORIZON-PFT (Pivotal Fracture) после 3 лет терапии золедроновой кислотой пациенты рандомизировались на 2 группы, в одной из которых продолжали ежегодное лечение еще в течение 3 лет, в другой – перешли на плацебо [55]. В группе пациенток, продолживших терапию до 6 лет, прирост МПК в шейке бедренной кости к концу наблюдения составил +0,24% против -0,80% в группе плацебо (разница между группами составила 1,04%; 95% ДИ 0,4–1,7; $p=0,0009$), однако значения МПК в группе закончивших лечение оставались выше по сравнению с показателями до лечения. Разница процентных изменений МПК поясничного отдела позвоночника между группами составила 2,03% ($p=0,002$). Биохимические маркеры костного обмена в группе плацебо имели тенденцию к увеличению, но их уровень оставался ниже первоначальных значений. Кроме того, наблюдалось статистически значимое снижение на 49% ОР переломов позвонков, по данным количественной морфометрии, по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,51%; $p=0,035$), однако частота возникновения внепозвоночных переломов в обеих группах существенно не различалась. Полученные результаты косвенно свидетельствуют о том, что после прекращения терапии БФ их эффективность в отношении снижения риска переломов еще сохраняется какое-то время.

Напротив, недавнее исследование, длившееся 2,7 года с включением 160 369 женщин в возрасте 65 лет и старше, получавших БФ на протяжении 3 лет (80% пациенток получали алендронат, 9% – ризедронат и 11% – золедроновую кислоту) в реальной клинической практике, среди которых 35,6% прекратили прием БФ минимум в течение 1 года, показало увеличение риска возникновения переломов бедренной кости во время перерыва в лечении (ОР 1,22; 95% ДИ 1,11–1,34), причем риск переломов увеличивается в 1,8 раза при отсутствии лечения в течение 4 лет [56].

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что после завершения терапии БФ их эффективность в отношении снижения риска переломов сохраняется, но риск переломов все же увеличивается через 1–2 года наблюдения, поэтому было высказано предположение о возможности перерыва в лечении на 1–2 года – «лекарственных каникул» после 3–5 лет применения БФ. Во время «лекарственных каникул» целесообразно ежегодное определение МПК и маркеров костного обмена. Проспективные исследования показали достоверную связь высокого уровня маркеров костной резорбции со снижением МПК. Определение С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ) в сыворотке крови отражает содержание БФ в гидроксипатите. Его увеличение происходит намного раньше, чем снижение МПК, в связи с чем может быть рассмотрен вопрос о возобновлении терапии остеопороза [57]. Кроме того, альтернативным поводом для возобновления лечения БФ может быть случившийся перелом.

Таким образом, решение о длительности терапии и продолжительности перерыва в лечении должно приниматься индивидуально для каждого пациента с учетом оценки факторов риска, динамики МПК и маркеров костного обмена.

Бисфосфонаты и летальность

По результатам ряда исследований, препараты для лечения заболеваний, ассоциированных с возрастом, могут оказывать дополнительное влияние на увеличение продолжительности жизни, что невозможно объяснить основным клиническим эффектом. Так, в исследовании золедроновой кислоты HORIZON-RFT (HORIZON-Recurrent Fracture Trial) среди пациентов с высоким риском летальности вследствие перелома проксимального отдела бедра за 3 года наблюдения помимо предупреждения возникновения новых низкотравматических переломов было получено снижение риска ле-

тальности [58]. Включенные в исследование пациенты рандомизировались на 2 группы, одна из которых получала лечение золедроновой кислотой в дозе 5 мг однократно или плацебо в первые 90 дней после хирургического лечения по поводу перелома шейки бедра, а затем через каждые 12 мес. Согласно полученным результатам, отмечено значимое снижение ОР развития новых переломов любой локализации на 35% ($p=0,001$) в группе больных, получавших золедроновую кислоту. В этом же исследовании была показана лучшая выживаемость на фоне лечения по сравнению с плацебо. Снижение риска летальности на 28% ($p=0,01$), наблюдаемое в группе золедроновой кислоты, нельзя было объяснить только снижением возникновения новых переломов. Необходимо дальнейшее проведение исследований, позволяющих понять причину снижения риска летальности, которая, вероятно, является мультифакторной.

Согласно другому крупному метаанализу S. Cummings и соавт. [59], обобщивших результаты 38 РКИ, в 21 из которых оценивался эффект от терапии БФ и в 6 – от терапии золедроновой кислотой, не выявлено достоверной связи между всеми лекарственными препаратами для лечения остеопороза и общей смертностью (ОР 0,98; 95% ДИ 0,91–1,05%), а также не получено положительных результатов относительно снижения общей смертности в клинических исследованиях с БФ (ОР 0,95; 95% ДИ 0,86–1,04%) и с золедроновой кислотой (ОР 0,88; 95% ДИ 0,68–1,13%). Вместе с тем в ряде других объединенных исследований применение БФ было ассоциировано со снижением летальности [60–62]. Так, в рамках многоцентрового РКИ с участием 6120 пациентов в возрасте старше 50 лет показано снижение смертности в течение последующих 15 лет на 34% в группе пациентов, получавших лечение алендронатом или ризедронатом (ОР 0,66; 95% ДИ 0,48–0,91%), по сравнению с нелечеными пациентами. Подобное исследование предоставляет дополнительные доказательства того, что лечение азотсодержащими БФ может быть связано с лучшей выживаемостью, особенно в группах высокого риска летального исхода.

Генерики и их место в клинической практике

Пероральные БФ широко используются в мире в качестве 1-й линии терапии остеопороза и являются экономически доступными, особенно алендронат и его генерики. Применение качественных генериков способствует повышению приверженности лечению и, следовательно, профилактике переломов [63]. Поддержка производства генериков и их использования в клинической практике – одна из стратегических целей Всемирной организации здравоохранения для обеспечения широкого доступа населения к медицинской помощи. Под генериком следует понимать лекарственный препарат, предназначенный для возможной замены инновационного лекарственного препарата, выпускаемый без лицензии компании, производящей оригинальный лекарственный препарат, и размещаемый на рынке после окончания срока действия патента. При этом генерики должны соответствовать тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, которые предъявляются к оригинальным лекарственным препаратам [64, 65].

В исследовании А. Unnanuntana и соавт. [66] с участием 140 пациентов, 70 из которых получали оригинальный препарат алендроната (Фосамакс®) и 70 – его генерик (Вопмакс®), оценивались эффективность и переносимость терапии в течение 12 мес. При последующем анализе данных была продемонстрирована сходная эффективность как генерика алендроната, так и оригинального препарата в отношении прироста МПК в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедра в среднем на 5,5 и 2,5% соответственно в обеих группах. Быстрое снижение маркера костеобразования N-концевого проколлагена I типа (P1NP) и маркера костной резорбции СТХ в течение первых 3 мес лечения было отмечено в обеих группах. Самый низкий уровень сывороточ-

ного P1NP за весь период наблюдения определялся через 6 мес в группе пациентов, получавших генерик алендроната ($p<0,001$), и через 12 мес при применении оригинального препарата ($p<0,001$). Подобные различия, вероятно, могут быть связаны с различной биоэквивалентностью лекарственных препаратов. Кроме того, в данном исследовании не наблюдалось существенных различий в переносимости и приверженности терапии в обеих группах. Аналогичные результаты были получены в исследовании отечественного генерика золедроновой кислоты (Резокластин ФС) [67], который требует дополнительного разведения в физиологическом растворе.

В 2020 г. в РФ появились новый генерик золедроновой кислоты 5 мг 100 мл для внутривенного капельного введения, не требующий дополнительного разведения, – препарат Остеостатик® – и генерик ибандроновой кислоты 3 мг 3 мл для внутривенного струйного введения – препарат Резовива®. Дозировки обоих препаратов признаны терапевтически эквивалентными и полностью соответствующими дозировкам оригинальных препаратов. Инструкция по применению новых отечественных генериков совпадает с рекомендациями по приему оригинальных препаратов, при этом использование препаратов Остеостатик® и Резовива® позволяет значительно сократить расходы на здравоохранение, прежде всего расходы самих пациентов, а также повысить приверженность больных и улучшить возможности на получение своевременного лечения.

Заключение

Таким образом, БФ на протяжении 50 лет остаются наиболее широко назначаемыми и доступными препаратами для лечения остеопороза и других заболеваний скелета. Доказательства эффективности и безопасности данного класса препаратов получены и подтверждены многочисленными исследованиями и многолетней клинической практикой. Вместе с тем исследования в области применения этих препаратов продолжаются: выявляются потенциальные плейотропные эффекты, уточняются продолжительность лечения, а также возможности последовательной и комбинированной терапии. Появление генериков БФ позволяет сделать терапию остеопороза экономически более доступной без значимого ущерба для качества оказания медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011; 49 (1): 2–19. DOI: 10.1016/j.bone.2011.04.022
- Smith R, Russell RG, Bishop M. Diphosphonates and Page's disease of bone. *Lancet* 1971; 1 (7706): 945–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(71)91447-4
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (9): 1032–45. DOI: 10.4065/83.9.1032
- Menschutkin N. Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Säure. *Ann Chem Pharm* 1865; 133 (3): 317–20. DOI: 10.1002/jlac.18651330307
- Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969; 165 (3899): 1262–4. DOI: 10.1126/science.165.3899.1262
- Russell RGG, Bisaz S, Donath A et al. Inorganic pyrophosphate in plasma in normal persons and in patients with hypophosphatasia, osteogenesis imperfecta, and other disorders of bone. *J Clin Invest* 1971; 50 (5): 961–9. DOI: 10.1172/JCI106589
- Russell RG, Croucher PJ, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999; 9 (Suppl. 2): 66–80. DOI: 10.1007/pl00004164
- Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP et al. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 2011; 49 (1): 34–41. DOI: 10.1016/j.bone.2010.11.008
- Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (20 Pt 2): 6222–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0843

10. Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Näränkangas JP et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol* 2002; 61 (5): 1255–62. DOI: 10.1124/mol.61.5.1255
11. Russell RGG, Watts NB, Ebelton FH et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19 (6): 733–59. DOI: 10.1007/s00198-007-0540-8
12. Thompson K, Rogers MJ, Coxon FP et al. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis. *Mol Pharmacol* 2006; 69 (5): 1624–32. DOI: 10.1124/mol.105.020776
13. Idris Al, Rojas J, Greig IR et al. Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro. *Calcif Tissue Int* 2008; 82 (3): 191–201. DOI: 10.1007/s00223-008-9104-y
14. Gong L, Altman RB, Klein TE. Bisphosphonates pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21 (1): 50–3. DOI: 10.1097/FPC.0b013e31823835729c
15. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. Эффективная фармакотерапия. 2013; 38: 14–29. [Belaia Zh.E., Rozhinskaia L.Ya. Vitamin D v terapii osteoporoz: ego rol' v kombinatsii s preparatami dlia lecheniia osteoporoz, vneskелетnye efekty. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 38: 14–29 (in Russian).]
16. Ершова О.Б. Применение алендроната в терапии остеопороза. Ревматология. 2019; (21): 142–6. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-21-142-146 [Ershova O.B. Primenenie alendronata v terapii osteoporoz. Revmatologiya. 2019; (21): 142–6. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-21-142-146 (in Russian).]
17. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int* 1999; 9 (5): 461–8. DOI: 10.1007/pl00004171
18. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al. Fracture Intervention Trial Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (11): 4118–24. DOI: 10.1210/jcem.85.11.6953
19. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296 (24): 2927–38. DOI: 10.1001/jama.296.24.2927
20. Wang Y-K, Zhang Y-M, Qin S-Q et al. Effects of alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (42): e12691. DOI: 10.1097/MD.00000000000012691
21. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Колесникова Г.С. и др. Опыт применения профилактической дозы алендроната (Фосамакс 35 мг) для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом. Остеопороз и остеопатии. 2007; 1: 12–9. [Belaia Zh.E., Rozhinskaia L.Ya., Kolesnikova G.S. et al. Opyt primeneniia profilakticheskoi dozy alendronata (Fosamaks 35 mg) dlia lecheniia osteoporoz u zhenshchin v postmenopauze s subklinicheskim tireotoksikozom. Osteoporoz i osteopatii. 2007; 1: 12–9 (in Russian).]
22. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282 (14): 1344–52. DOI: 10.1001/jama.282.14.1344
23. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11 (1): 83–91. DOI: 10.1007/s001980050010
24. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (8): 1241–9. DOI: 10.1359/JBMR.040325
25. Epstein S, Jeglitsch M, McCloskey E. Update on monthly oral bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis: focus on ibandronate 150 mg and risedronate 150 mg. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (12): 2951–60. DOI: 10.1185/03007990903361307
26. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Ибандронат (Бонвива) – новые возможности в лечении остеопороза: повышение приверженности к терапии – оптимизация исходов лечения. Остеопороз и остеопатии. 2006; 9 (3): 23–30. [Belaia Zh.E., Rozhinskaia L.Ya., Mel'nicenko G.A. Ibandronat (Bonviva) – novye vozmozhnosti v lechenii osteoporoz: povyshenie priverzhennosti k terapii – optimizatsiia iskhodov lecheniia. Osteoporoz i osteopatii. 2006; 9 (3): 23–30 (in Russian).]
27. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Рациональный выбор фармакотерапии постменопаузального остеопороза. Эффективность и безопасность Бонвивы: обзор за восемь лет применения. Остеопороз и остеопатии. 2013; 2: 22–8. [Belaia Zh.E., Rozhinskaia L.Ya. Ratsionalnyi vybor farmakoterapii postmenopauzalnogo osteoporoz. Effektivnost' i bezopasnost' Bonvivy: obzor za vosem' let primeneniia. Osteoporoz i osteopatii. 2013; 2: 22–8 (in Russian).]
28. Cranney A, Wells GA, Yetisir E et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009; 20 (2): 291–7. DOI: 10.1007/s00198-008-0653-8
29. Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А. Золедроновая кислота в лечении остеопороза и других заболеваний скелета. Остеопороз и остеопатии. 2016; 3: 23–7. [Vorotnikova S.Yu., Pigarova E.A. Zoledronovaya kislota v lechenii osteoporoz i drugih zabolevaniy skeleta. Osteoporoz i osteopatii. 2016; 3: 23–7 (in Russian).]
30. Geusens PPM, Lems WF. Fracture prevention in postmenopausal women with osteoporosis by an annual infusion of zoledronic acid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151 (26): 1445–8.
31. McClung M, Miller P, Recknor C et al. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (5): 999–1007. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181bde0a
32. Reid IR, Horne AM, Mihov B et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med* 2018; 379 (25): 2407–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1808082
33. Рожинская Л.Я. Болезнь Педжета. Остеопороз и остеопатии. 2007; 2: 29–31. [Rozhinskaia L.Ya. Bolezni' Pedzheta. Osteoporoz i osteopatii. 2007; 2: 29–31 (in Russian).]
34. Корсакова Ю.Л. Болезнь Педжета: современные методы лечения. Современная ревматология. 2010; 2: 11–7. [Korsakova Yu.L. Bolezni' Pedzheta: sovremennye metody lecheniia. Sovremennaiia revmatologiya. 2010; 2: 11–7 (in Russian).]
35. Sharma A, Sinha RJ, Garg G et al. Special emphasis on bone health management in prostate cancer patients: a prospective longitudinal study. *Int Braz J Urol* 2020; 46 (3): 363–73. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0023
36. Jeon H-L, Oh I-S, Baek Y-H et al. Zoledronic acid and skeletal-related events in patients with bone metastatic cancer or multiple myeloma. *J Bone Miner Metab* 2020; 38 (2): 254–63. DOI: 10.1007/s00774-019-01052-6
37. Кулиева И.Э., Бесова Н.С. Опыт применения золедроновой кислоты (препарата Резорба) для лечения больных с костными метастазами. Эффективная фармакотерапия. 2012; 37 (2): 24–31. [Kulieva I.E., Besova N.S. Opyt primeneniia zoledronovoi kisloty (preparata Rezorba) dlia lecheniia bolnykh s kostnymi metastazami. Effektivnaia farmakoterapiia. 2012; 37 (2): 24–31 (in Russian).]
38. Sierra M, Alvarado M, Ramírez M et al. Hypercalcemia of Malignancy in a Patient with Hypoparathyroidism: A Complicated but Treatable Condition. *P R Health Sci J* 2019; 38 (4): 275–7.
39. Recine F, Bongiovanni A, Foca F et al. Bone Health Management in Patients with Early Breast Cancer: A Retrospective Italian Osteoncology Center “Real-Life” Experience (BOHEME Study). *J Clin Med* 2019; 8 (11). DOI: 10.3390/jcm8111894
40. Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral* 2020; 71–83. DOI: 10.4317/medoral.23191
41. Jung S-M, Han S, Kwon H-Y. Dose-Intensity of Bisphosphonates and the Risk of Osteonecrosis of the Jaw in Osteoporosis Patients. *Front Pharmacol* 2018; 9: 796. DOI: 10.3389/fphar.2018.00796
42. Meyyur Aravamudan V, Er C. Osteonecrosis of the Jaw and Concomitant Atypical Femoral Fractures with Bisphosphonates: A Comprehensive Literature Review. *Cureus* 2019; 11 (7): e5113. DOI: 10.7759/cureus.5113
43. Chan BH, Yee R, Puvanendran R et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management. *Singapore Med J* 2018; 59 (2): 70–5. DOI: 10.11622/smedj.2018014
44. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al. Severely Suppressed Bone Turnover: A Potential Complication of Alendronate Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (3): 1294–301. DOI: 10.1210/jc.2004-0952
45. Rizzoli R, Åkesson K, Bouxsein M et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 2011; 22 (2): 373–90. DOI: 10.1007/s00198-010-1453-5
46. Lloyd AA, Gudovatz B, Riedel C et al. Atypical fracture with long-term bisphosphonate therapy is associated with altered cortical composition and reduced fracture resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114 (33): 8722–7. DOI: 10.1073/pnas.1704460114
47. Зоткина К.Е., Лесняк О.М., Кочиш А.Ю. и др. Атипичный перелом бедренной кости на фоне лечения бисфосфонатами пациентки с постменопаузальным остеопорозом. Остеопороз и остеопатии. 2019; 22 (1): 18–23. DOI: 10.14341/osteo10286 [Zotkina K.E., Lesniak O.M., Kochish A.Yu. et al. Atipichnyi perelom bedrennoi kosti na fone lecheniia bisfosfonatami patientski s postmenopauzal'nym osteoporozom. Osteoporoz i osteopatii. 2019; 22 (1): 18–23. DOI: 10.14341/osteo10286 (in Russian).]
48. Starr J, Tay YK, Shane E. Current Understanding of Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Atypical Femur Fractures. *Curr Osteoporos Rep* 2018; 16 (4): 519–29. DOI: 10.1007/s11914-018-0464-6
49. Brock GR, Chen JT, Ingrassia AR et al. The Effect of Osteoporosis Treatments on Fatigue Properties of Cortical Bone Tissue. *Bone Rep* 2015; 2: 8–13. DOI: 10.1016/j.bonr.2014.10.004
50. Khoo KSF, Shibu P, Yu SCY et al. Epidemiology and Postoperative Outcomes of Atypical Femoral Fractures in Older Adults: A Systematic Review. *J Nutr Health Aging* 2017; 21 (1): 83–91. DOI: 10.1007/s12603-015-0652-3
51. Dell RM, Adams AL, Greene DF et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (12): 2544–50. DOI: 10.1002/jbmr.1719
52. Kharazmi M, Hallberg P, Schilcher J et al. Mortality After Atypical Femoral Fractures: A Cohort Study: MORTALITY AFTER ATYPICAL FEMORAL FRACTURES. *J Bone Miner Res* 2016; 31 (3): 491–7. DOI: 10.1002/jbmr.2767

53. Dennison EM, Cooper C, Kanis JA et al. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* 2019; 30 (9): 1733–43. DOI: 10.1007/s00198-019-05002-w
54. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350 (12): 1189–99. DOI: 10.1056/NEJMoa030897
55. Black DM, Reid IR, Boonen S 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): 243–54. DOI: 10.1002/jbmr.1494
56. Curtis J, Chen R, Li Z et al. The impact of bisphosphonate drug holidays on fracture rates. Abstract 1006 presented at the ASBMR meeting 2018.
57. Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Маркеры костного ремоделирования в клинической практике. *Клиническая медицина*. 2018; 96 (10): 876–84. DOI: 10.34651/0023-2149-2018-96-10-876-884
[Golounina O.O., Belaia Zh.E., Mel'nichenko G.A. Markery kostnogo remodelirovaniia v klinicheskoi praktike. *Klinicheskaiia meditsina*. 2018; 96 (10): 876–84. DOI: 10.34651/0023-2149-2018-96-10-876-884 (in Russian).]
58. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357 (18): 1799–809. DOI: 10.1056/NEJMoa074941
59. Cummings SR, Lui L-Y, Eastell R et al. Association Between Drug Treatments for Patients With Osteoporosis and Overall Mortality Rates: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2779
60. Bliuc D, Tran T, van Geel T et al. Mortality risk reduction differs according to bisphosphonate class: a 15-year observational study. *Osteoporos Int* 2019; 30 (4): 817–28. DOI: 10.1007/s00198-018-4806-0
61. Lee P, Ng C, Slattery A et al. Preadmission Bisphosphonate and Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (5): 1945–53. DOI: 10.1210/jc.2015-3467
62. Bergman J, Nordström A, Hommel A et al. Bisphosphonates and mortality: confounding in observational studies? *Osteoporos Int* 2019; 30 (10): 1973–82. DOI: 10.1007/s00198-019-05097-1
63. Скрипникова И.А., Рожинская Л.Я. Применение дженериков – способ повышения приверженности лечению остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2010; 13 (3): 36–40. [Skripnikova I.A., Rozhinskaia L.Ya. Primenenie dzhenerikov – sposob povysheniia priverzhennosti lecheniiu osteoporoz. *Osteoporoz i osteopatii*. 2010; 13 (3): 36–40 (in Russian).]
64. Lai PSM, Chua SS, Chong YH et al. The effect of mandatory generic substitution on the safety of alendronate and patients' adherence. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (8): 1347–55. DOI: 10.1185/03007995.2012.708326
65. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Дженерики в терапии постменопаузального остеопороза. *РМЖ*. 2010; 23: 14–9. [Belaia Zh.E., Rozhinskaia L.Ya. Dzheneriki v terapii postmenopauzal'nogo osteoporoz. *RMZh*. 2010; 23: 14–9 (in Russian).]
66. Unnanuntana A, Jarusriwanna A, Songcharoen P. Randomized clinical trial comparing efficacy and safety of brand versus generic alendronate (Bonmax®) for osteoporosis treatment. *PLoS ONE* 2017; 12(7): e0180325. DOI: 10.1371/journal.pone.0180325
67. Древал А.В., Марченкова Л.А., Бахарева И.В. и др. Анализ клинического опыта применения отечественного дженерика золедроновой кислоты для лечения остеопороза. *Лечащий врач*. 2014; 5: 124. [Dreval A.V., Marchenkova L.A., Bakhareva I.V. et al. Analiz klinicheskogo opyta primeneniia otchestvennogo dzhenerika zoledronovoi kisloty dlia lecheniia osteoporoz. *Lechashchii vrach*. 2014; 5: 124 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Голоунина Ольга Олеговна – студентка 3-го курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: olga.golounina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2320-1051>

Белая Жанна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: jannabelaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

Olga O. Golounina – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: olga.golounina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2320-1051>

Zhanna E. Belaia – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre. E-mail: jannabelaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.06.2020

Наследственный медуллярный рак щитовидной железы

Н.Ф. Нуралиева, М.Ю. Юкина[✉], Е.А. Трошина, А.В. Данилова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

[✉]kuronova@yandex.ru

Аннотация

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) – это опухоль, происходящая из парафолликулярных С-клеток, продуцирующая кальцитонин. На наследственные формы приходится 20–30% случаев МРЩЖ. Из них 60–85% пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии (МЭН) типа 2А, 5% с синдромом МЭН типа 2В и 10–35% с семейной формой МРЩЖ, клинически проявляющейся только МРЩЖ. МРЩЖ характеризуется относительно медленным ростом опухоли и быстрым началом метастазирования. Метастазами в первую очередь поражаются лимфатические узлы шеи и средостения, отдаленные метастазы обнаруживаются в легких, печени и костных структурах. Наиболее эффективной в предотвращении наследственного МРЩЖ является превентивная тиреоидэктомия. Своевременная диагностика в соответствии с общепринятыми рекомендациями по ведению узловых образований щитовидной железы и индивидуализация тактики лечения на основании генетического обследования позволяют значительно улучшить прогноз болезни. В статье на примере пациента с синдромом МЭН типа 2В освещены вопросы ведения такой категории больных.

Ключевые слова: синдром множественной эндокринной неоплазии типа 2В, ген *RET*, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома.

Для цитирования: Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Данилова А.В. Наследственный медуллярный рак щитовидной железы. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 74–78. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200118

Clinical case

Hereditary medullary thyroid cancer

Nurana F. Nuralieva, Marina Yu. Yukina[✉], Ekaterina A. Troshina, Anastasiia V. Danilova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

[✉]kuronova@yandex.ru

Abstract

Medullary thyroid cancer (MTC) is a tumor originating from parafollicular C-cells and producing calcitonin. Hereditary variants consist 20–30% of all cases of MTC. Of these, 60–85% of patients have MEN (multiple endocrine neoplasia) type 2A, 5% have MEN type 2B and 10–35% have familial forms of MTC, which clinically manifest only by MTC. MTC characterized by relatively slow tumor growth and rapid onset of metastasis. Metastases primarily affect the lymph nodes of the neck and mediastinum, distant metastases can be found in the lungs, liver and bone structures. Preventive thyroidectomy is the most effective method of preventing hereditary MTC. Timely diagnosis in accordance with generally accepted recommendations for the management of nodules of the thyroid gland and individualization of treatment tactics based on genetic examination can significantly improve the prognosis of the disease. The article focuses on the management of this category of patients particularly in a patient with MEN 2B syndrome.

Key words: multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome, *RET* gene, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma.

For citation: Nuralieva N.F., Yukina M.Yu., Troshina E.A., Danilova A.V. Hereditary medullary thyroid cancer. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 74–78. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200118

Введение

Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) 2-го типа – это синдром с аутосомно-доминантным характером наследования и предполагаемой распространенностью 1: 35 тыс. населения [1]. МЭН 2-го типа обусловлена герминальной мутацией гена *RET*, который расположен на хромосоме 10q11.2 и включает 21 экзон. *RET* (REarranged during Transfection) открыт в 1985 г. как протоонкоген, способный активироваться после генетической перестановки [2]. Его продуктом является тирозинкиназа рецепторного типа, отвечающая за рост, дифференцировку и выживание клетки. Мутация гена *RET* в эмбриональных клетках приводит к экспрессии патологически измененного сверхактивного *RET*-протеина в нейроэндокринных тканях, что влечет за собой бесконтрольную клеточную пролиферацию [3]. Герминальные мутации в *RET* ассоциированы с развитием не только вариантов МЭН: 2А (синдром Сиппла) и 2В (синдром Горлина); но также и с семейной формой медуллярного рака щитовидной железы (СМРЩЖ) [2].

Синдром МЭН типа 2А составляет 60–90% от всех случаев МЭН 2-го типа [4] и включает:

- медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ): возраст манифестации – от 5 до 25 лет в зависимости от мутации [3];
- феохромоцитому – ФХЦ (всегда надпочечниковой локализации): в 50% случаев, средний возраст диагностики – 37,4 года [5];
- первичный гиперпаратиреоз: в 20–30% случаев, диагностируется, как правило, до 39 лет [6];
- болезнь Гиршпрунга [7];
- кожный лихеноидный амилоидоз [7].

Синдром МЭН типа 2В составляет примерно 5–10% от всех случаев синдрома МЭН 2-го типа и включает:

- агрессивные формы МРЩЖ с ранней манифестацией (на первом году жизни);
- ФХЦ (всегда надпочечниковой локализации) в 50% случаев [8];
- ганглиейроматоз слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта: уже в младенческом и детском возрасте возможно выявление невринома на передней дорсальной поверхности языка, твердого неба или глотки [2];
- марфаноподобный фенотип с деформациями скелета и суставов (полая стопа, воронкообразная грудная клетка); пигментные пятна на лице, слабость проксимальных мышц, ганглионевромы конъюнктивы, миелинизация роговичного нерва, ганглиейроматоз и мальформация мочевого пузыря [7].

У носителей всех клинических вариантов наследственного МРЩЖ пенетрантность достигает 90–100% [9]. Наиболее чувствительный маркер опухоли – гормон кальцитонин (продукт секреции С-клеток щитовидной железы – ЩЖ). Уровень кальцитонина, как базальный, так и стимулированный глюконатом кальция, при МРЩЖ почти всегда повышен. МРЩЖ нечувствителен к лучевой терапии, как и к стандартным химиотерапевтическим схемам. Эти методы в отдельных случаях могут рассматриваться как паллиативное лечение. Хирургическое удаление остается единственным эффективным методом. Учитывая, что МРЩЖ имеет высокий потенциал к диссеминации, раннее и адекватное степени распространенности опухоли хирургическое вмешательство – единственный потенциально радикальный метод лечения [10].

После операции в целях выявления рецидива заболевания показано наблюдение: контроль уровня сывороточного кальцитонина и ракового эмбрионального антигена (РЭА). С целью определения прогноза заболевания используют «времена удвоения кальцитонина» (ВУК), когда уровень кальцитонина превышает предыдущий результат в 2 раза. В группу высокого риска входят пациенты с ВУК менее 6 мес, для данных пациентов 10-летняя выживаемость оценивается лишь в 8%. Для группы среднего риска, когда ВУК фиксируется в период от 6 мес до 2 лет, 10-летняя выживаемость оценивается в 37%. В группу низкого риска входят пациенты с ВУК более 2 лет, 10-летняя выживаемость у этих больных составляет 100% [11].

МРЩЖ – самая частая причина смерти больных с МЭН 2-го типа [12]. Агрессивность МРЩЖ уменьшается в следующем порядке: МЭН 2В>МЭН 2А>СМРЩЖ. Наследственный МРЩЖ обычно бывает двусторонним и мультифокальным. МРЩЖ является быстро метастазирующей опухолью с тенденцией к медленному росту. Метастазы определяются в лимфоузлах средостения, центральных и боковых лимфоузлах шеи или имеют более отдаленную локализацию: легкие, печень, кости. Выживаемость зависит от распространения опухоли: 10-летняя выживаемость составляет 95% для пациентов с опухолью, не выходящей за пределы ЩЖ, и 40% – при отдаленных метастазах [13].

Ранее диагностика МРЩЖ в семьях с наличием мутации *RET* предпринималась только при клинической симптоматике. В результате МРЩЖ выявлялся в 3 или 4-м десятилетиях жизни, нередко на инкурабельной стадии, смертность составляла 15–20%. Последние достижения молекулярной биологии пролили свет на механизмы онкогенеза и позволили типировать наследственные генетические нарушения, вызывающие МРЩЖ и МЭН 2-го типа. Эти исследования предоставили возможность оптимизировать диагностические и терапевтические алгоритмы. Превентивная тиреоидэктомия оказалась наиболее эффективной в лечении наследственного МРЩЖ [14]. Превентивная тиреоидэктомия – это удаление ЩЖ на доклинической стадии медулярного рака (некоторыми специалистами все же допускаются узловые образования ЩЖ до 5 мм) с доказанным агрессивным вариантом мутации *RET* [15]. Введение практики превентивной тиреоидэктомии уменьшило смертность от наследственного МРЩЖ до 5% [16]. Превентивная тиреоидэктомия оправдана на доклинической стадии в целях предотвращения метастазирования, так как метастатическая диссеминация значительно ухудшает прогноз. Профилактическое лечение позволяет уменьшить риск метастатического поражения региональных лимфатических узлов, что дает возможность избежать дополнительной центральной лимфодиссекции, которая ассоциирована с более высоким риском гипопаратиреоза [17] и пареза голосовых связок [18].

Метастазирование в лимфатические узлы при МРЩЖ происходит часто и может наблюдаться даже при микроскопическом МРЩЖ и С-клеточной гиперплазии. К сожалению, метастазирование МРЩЖ не удается предотвратить у всех пациентов с МЭН типа 2В, несмотря на превентивную тиреоидэктомию после рождения. Метастазы в лимфатические узлы при опухоли менее 1 см встречаются до 20% случаев. Таким образом, при определяемой по данным ультразвукового исследования (УЗИ) опухоли дополнительно к тиреоидэктомии имеет смысл выполнять центральную лимфодиссекцию шеи, так как при повторном вмешательстве риск интраоперационных осложнений значительно увеличивается. В подобных ситуациях после выполнения тиреоидэктомии без центральной лимфодиссекции рецидив заболевания наблюдается в 33% случаев [19].

Пациентам с МРЩЖ рекомендовано обязательное предоперационное обследование с целью выявления ФХЦ [3], так как, несмотря на то, что ФХЦ при МЭН 2-го типа яв-

ляется доброкачественной опухолью, отсутствие лечения гиперкатехоламинемии может привести к летальному исходу. У пациентов с МЭН 2-го типа ФХЦ часто мультифокальная и билатеральная. Характерной особенностью ФХЦ при МЭН 2-го типа является активная выработка фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы – фермента, который преобразовывает норадреналин в адреналин, что определяет преимущественный адреналиновый (или метанефриновый) тип секреции опухоли. Для пациентов с опухолями, которые производят преимущественно адреналин, характерны следующие клинические симптомы: дрожь, беспокойство, одышка, гипергликемия и «кризовое» течение артериальной гипертензии. В качестве главного диагностического теста и самого точного метода скрининга используют определение плазменных или мочевых фракций метанефринов. В качестве топической диагностики ФХЦ проводят компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) надпочечников. Чувствительность КТ для надпочечниковых ФХЦ размером более 5 мм доходит до 100%. МРТ лучше детализирует соотношение опухоли с кровеносными сосудами. Необходимо отметить, что для пациентов с МЭН 2-го типа использование функциональных методов диагностики (позитронно-эмиссионная томография с [¹⁸F]-фтордопой, [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозой или скинтиграфия с [¹²³I]метайодбензилгуанидином) требуется крайне редко, так как и рецидивирующие опухоли, и первично-множественное поражение локализованы всегда в брюшной полости, а поиск вненадпочечниковой ФХЦ и ее метастазов при данном синдроме нецелесообразно. Учитывая высокий риск проведения анестезиологического пособия и хирургического вмешательства при наличии ФХЦ, любые инвазивные манипуляции необходимо проводить после соответствующей предоперационной подготовки гипотензивными препаратами. Большинство клиницистов считают α-адреноблокатор (АБ) оптимальным для дооперационного медикаментозного ведения пациентов с ФХЦ, который успешно используется в пероральной форме. β-АБ также могут назначаться, но только на фоне блокады α-адренорецепторов. При выявлении ФХЦ показано оперативное лечение преимущественно лапароскопическим методом. Полное удаление доброкачественной спорадической опухоли приводит к выздоровлению, однако при наследственном варианте рецидив ФХЦ наблюдается более чем в 20% случаев (первично-множественное поражение), особенно при органосохраняющих операциях [7].

Клинический случай

Представляем клинический случай пациента с МЭН типа 2В.

Пациент А., 1990 года рождения, впервые госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в марте 2019 г. При поступлении предъявлял жалобы на эпизоды внезапной слабости, сопровождающиеся потливостью, без связи с физической нагрузкой на фоне нормального артериального давления.

Из анамнеза известно, что летом 2013 г. пациент обратил внимание на объемное образование в области шеи, увеличивающееся в размерах. Обратился за медицинской помощью по месту жительства в марте 2014 г.: проведена тонкоигольная аспирационная биопсия образования: «Сг правой доли ЩЖ» (без оценки по системе Bethesda и указания предполагаемого гистологического типа опухоли); в анализе крови кальцитонин более 2000 пг/мл. В июле 2014 г. выполнена тотальная тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией. По результатам патогистологического исследования подтверждена медулярная карцинома ЩЖ, Т3N0M0 II стадии. По поводу послеоперационного гипотиреоза инициирована заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 125 мкг/сут, на этом фоне достигнута медикаментозная компенсация.

Рис. 1. Пациент с МЭН типа 2В (марфаноподобная внешность).



Рис. 2. Пациент с МЭН типа 2В (значительное утолщение губ, «негроидный» вид).



Рис. 3. Невриномы слизистых у пациента с МЭН типа 2В.



Рис. 4. Невриномы конъюнктивы у пациента с МЭН типа 2В.



После тиреоидэктомии, в связи с сохраняющимся повышением кальцитонина до 754 пг/мл, а также данными МСКТ (выявлено образование в проекции ЩЖ слева 18×20 мм неоднородной структуры с кальцинатами, деформирующее просвет трахеи), заподозрен рецидив медуллярного рака. По результатам инструментальных исследований данных за отдаленные метастазы не получено. Проведены хирургическое удаление образования передневерхнего средостения, пре- и паратрахеальная лимфодиссекция с двух сторон. По данным гистологического исследования: фрагменты тимуса, признаков опухолевого роста не обнаружено. В послеоперационном периоде сохранялось повышение кальцитонина до 1053 пг/мл.

При обследовании в 2015 г. проведено генетическое исследование, подтвердившее наличие МЭН типа 2В: выявлена герминальная мутация *RET* с.2753Т>С (з.М819Т) в гетерозиготном состоянии.

В 2018 г. по данным КТ выявлены объемные образования надпочечников: справа 27×24 мм, плотностью 28–31 ед.Н.; слева 23 мм, плотностью 22 ед.Н. По месту жительства проводилось исключение гормональной активности образований: эндогенного гиперкортицизма и первичного гиперальдостеронизма, однако метанефрин и норметанефрин в суточной моче не исследовались (!). Кроме того, заподозрен рецидив медуллярного рака: по данным УЗИ в проекции удаленной левой доли ЩЖ визуализировалось неоднородное гипоехогенное образование с нечеткими ровными контурами размером 11×10×23 мм, гиперваскуляризацией при цветовом доплеровском картировании и узловое образование умеренно повышенной эхогенности размером 10,3×6,7 мм с кровотоком в центре и по периферии. Визуализировались единич-

ные шейные лимфатические узлы: справа 30×8 мм, слева 25×6,5 мм неизменной структуры. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия образования в проекции ЩЖ – результат неинформативен.

Семейный анамнез не отягощен, пациент не имел детей. При осмотре: артериальное давление – 115/75 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 90 уд/мин, масса тела – 74 кг, рост – 191 см, индекс массы тела – 20,3 кг/м². Обращала на себя внимание марфаноподобная внешность (рис. 1), значительное утолщение губ, так называемый негроидный

Рис. 5. МРТ органов брюшной полости при госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2019 г.

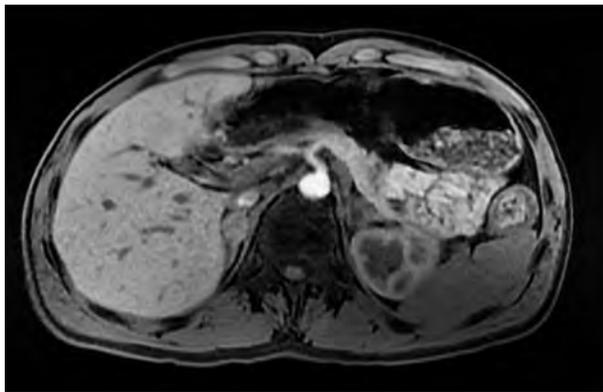
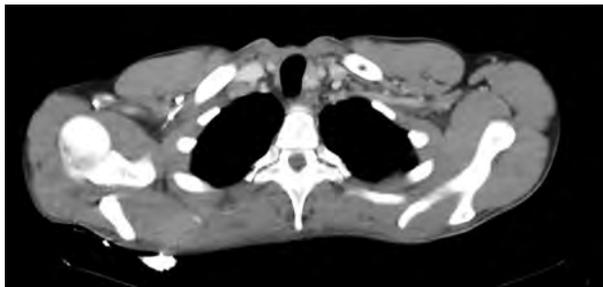


Рис. 6. КТ органов шеи при госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2020 г.



вид (рис. 2), на слизистой языка (рис. 3) и нижних веках множественные невриномы размером от 2 до 5 мм (рис. 4).

При обследовании в марте 2019 г. в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» сохранялась гиперкальцитонинемия (367 пг/мл), РЭА в пределах референсных значений – 4,89 нг/мл. По данным УЗИ шеи к культе левой доли ЩЖ тесно прилежало образование размером 3,4×1,3×1,4 см с неровными, нечеткими контурами, пониженной эхогенности, гиперэхогенными включениями. Проведена пункционная биопсия образования (материал неинформативный, Bethesda 1), кальцитонин в смыве пункционной иглы 1120 пг/мл. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) образование тесно прилежало к пищеводу, трахее и левой общей сонной артерии. Также определялись нижние яремные лимфатические узлы с признаками накопления контрастного препарата и очаговые изменения в паренхиме легких (размер до 4,5 мм). По результатам МРТ данных за метастазы в головном мозге и органах брюшной полости не получено. Таким образом, выявлены региональные и отдаленные метастазы МРЩЖ. Пациент консультирован хирургом: рекомендовано динамическое наблюдение с целью последующего решения вопроса о необходимости назначения таргетной терапии мультикиназным ингибитором.

В ходе обследования подтверждено наличие ФХЦ обоих надпочечников с преимущественно метанефриновым типом секреции: по данным гормонального анализа суточной мочи метанефрин 1972,64 мкг/сут, норметанефрин 1103,68 мкг/сут. По данным МСКТ с контрастированием в обоих надпочечниках визуализировались объемные образования: справа размером 17×18×23 мм, плотностью 34 ед.Н. и 31×22×35 мм, плотностью 43 ед.Н., прилегающие передним контуром к нижней полой вене; слева – размер 25×21×23 мм, плотностью 31 ед.Н. с зоной некроза. По данным МРТ с контрастированием в латеральной ножке левого надпочечника дополнительно к описанным на МСКТ выявлено солидное образование размером до 10 мм (рис. 5). В условиях отделения

иницировано лечение препаратом из группы α -АБ: доксазозин в начальной дозе 0,5 мг утром и вечером с последующим постепенным увеличением дозы до 2 мг утром и вечером (кроме того, рекомендован прием препарата из группы β -АБ после выписки из стационара). Пациент консультирован хирургом: рекомендовано оперативное лечение (двусторонняя адреналэктомия с опухолями) после достижения адренергической блокады.

В августе 2019 г. в отделе хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» на фоне адренергической блокады [как α -адренорецепторов (доксазозин 2 мг утром и вечером), так и β -адренорецепторов (бисопролол 2,5 мг утром)] выполнена двусторонняя эндоскопическая адреналэктомия. По результатам гистологического исследования подтверждено наличие ФХЦ правого и левого надпочечников: в мозговом слое обоих надпочечников определялись конгломераты узлов с кистозной полостью в центре диаметром максимально 1,7 см справа и 2,0 см слева. При микроскопическом исследовании с обеих сторон обнаружена аналогичная картина: гиперплазия мозгового слоя надпочечников, опухоли из крупных полиморфных энтерохромаффинных клеток с гиперхромными ядрами и ядерными псевдовключениями солидно-альвеолярного строения с кистозными образованиями в центре и кровоизлияниями (0 баллов по шкале PASS). В послеоперационном периоде инициирована заместительная терапия первичной надпочечниковой недостаточности: гидрокортизон 15 мг утром и 10 мг днем и флудрокортизон 0,025 мг утром.

Повторная госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» – в марте 2020 г. При поступлении пациент предъявлял жалобы на периодические эпизоды общей слабости. В ходе госпитализации при обследовании гиперкальцитонинемия без значимой динамики (546,0 пг/мл), РЭА 5,3 нг/мл. По данным визуализирующих методов исследования подтверждена стабилизация диссеминированного метастатического процесса МРЩЖ: размеры образования шеи (рис. 6), а также очагов в легких без динамики. Принято решение продолжить наблюдение.

По данным гормонального анализа суточной мочи метанефрин 180,5 мкг/сут, что с учетом проведенной двусторонней адреналэктомии не позволило исключить рецидив ФХЦ, в связи с чем рекомендованы тщательное динамическое наблюдение и повторное обследование через 6 мес.

Принимая во внимание жалобы пациента, с положительным эффектом проведена коррекция заместительной терапии надпочечниковой недостаточности, суточная доза гидрокортизона распределена на 3 приема (дополнительно назначен вечерний прием препарата): 12,5 мг утром, 7,5 мг днем и 5 мг вечером. Кроме того, увеличена доза флудрокортизона (0,05 мг утром).

С пациентом проведена беседа о необходимости генетического обследования родственников 1-й степени родства и возможностях предимплантационной диагностики с последующим экстракорпоральным оплодотворением супруги при планировании детей. Больному разъяснено, что синдром МЭН типа 2В может передаваться по наследству и в случае обнаружения у его детей той же мутации гена *RET* будет настоятельно рекомендовано проведение им превентивной тиреоидэктомии на первом году жизни.

Обсуждение

МЭН типа 2В является относительно редким, но крайне агрессивным заболеванием [20]. Семейный анамнез прослеживается не у всех пациентов, мутация может быть *de novo*. Наличие характерных фенотипических проявлений, которые являются «визитной карточкой» синдрома, должностораживать врачей в отношении данной патологии. Такие симптомы заболевания должны были идентифицировать еще в детском возрасте и тогда же инициировать обследование и лечение пациента [21]. В настоящее время пациент признан неоперабельным и после констатации дестабили-

зации опухолевого процесса подлежит системной (таргетной) дорогостоящей терапии.

Кроме того, больному непосредственно после верификации диагноза МРЩЖ не проведено обследование для исключения ФХЦ. Более того, исключение ФХЦ не выполнено даже после выявления мутации в гене *RET* и обнаружения объемных образований надпочечников. Таким образом, пациент все это время подвергался существенному риску сердечно-сосудистых катастроф.

Обращает на себя внимание отсутствие у пациента «главного» клинического признака ФХЦ – артериальной гипертензии, что может быть связано с рецепторными особенностями у пациентов с МЭН типа 2В. В связи с чем особенно важно внимательно интерпретировать другие жалобы и анамнез жизни больного. Отсутствие явной гипертензии не должно являться поводом к отказу от назначения α -АБ [22], так как в ходе инвазивного вмешательства катехоламино-вый шок не может быть исключен.

Выводы

С учетом описанного клинического случая важно отметить необходимость усиления и расширения образовательного контента не только для эндокринологов, онкологов, хирургов, но и врачей других специальностей, а в частности участковых педиатров и терапевтов. Крайне важно следовать разработанным современным алгоритмам обследования и лечения пациентов с МЭН типа 2В. Кроме того, для лиц с орфанной патологией необходимо регулярное наблюдение в высокоспециализированных центрах с наличием мультидисциплинарной команды.

Финансирование: выполнено за счет государственного задания «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей» на 2018–2020 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/multiple-endocrine-neoplasia#statistics>
- Любченко Л.Н., Амосенко Ф.А., Филиппова М.Г. и др. Медулярный рак щитовидной железы в составе синдрома МЭН 2Б. Клинический случай. Опухоли головы и шеи. 2013; 4: 23–8.

- Liubchenko L.N., Amosenko F.A., Filippova M.G. et al. Medullarnyi rak shchitovidnoi zhelezy v sostave sindroma MEN 2B. Klinicheski sluchai. Opukholi glavy i shei. 2013; 4: 23–8 (in Russian.)
- Медулярный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2020. [Medullarnyi rak shchitovidnoi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. 2020 (in Russian.)]
- Yasir M, Kasi A. Multiple Endocrine Neoplasias, Type 2 (MEN II, Pheochromocytoma and Amyloid Producing Medullary Thyroid Carcinoma, Sipple Syndrome). StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- Rodríguez JM, Balsalobre M, Ponce JL et al. Pheochromocytoma in MEN 2A Syndrome. Study of 54 Patients. World J Surg 2008; 32: 2520–6. DOI: 10.1007/s00268-008-9734-2
- Alevizaki M. Management of hyperparathyroidism (PHP) in MEN2 syndromes in Europe. Thyroid Res 2013; 6 (Suppl. 1): S10.
- Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С. и др. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2В типа. Лечение и профилактика. 2015; 2 (14): 79–83. [Yukina M.Iu., Troshina E.A., Kuznetsov N.S. et al. Sindrom mnozhestvennoi endokrinnoi neoplazii 2V tipa. Lechenie i profilaktika. 2015; 2 (14): 79–83 (in Russian.)]
- Makri A, Akshintala S, Dersse-Anthony C et al. Pheochromocytoma in Children and Adolescents With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104 (1): 7–12. DOI: 10.1210/clinem.2018-00705
- You YN, Lakhani V, Wells A Jr. New directions in the treatment of thyroid cancer. J Am Coll Surg 2007; 205 (4): 45–8.
- Kebebew E, Kikuchi S, Duh Q, Clark OH. Long-term Results of Reoperation and Localizing Studies in Patients With Persistent or Recurrent Medullary Thyroid Cancer. Arch Surg 2000; 135: 895–901.
- Barbet J. Prognostic Impact of Serum Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen Doubling-Times in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma. Endocrinol Metab 2005; 90 (11): 6077–84. DOI: 10.1210/jc.2005-0044
- Skinner MA, Moley JA, Dilley WG et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 2005; 353 (11): 1105–13.
- Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer 2006; 107: 2134–42.
- You YN, Lakhani V, Wells SA Jr. New directions in the treatment of thyroid cancer. J Am Coll Surg 2007; 205 (4): 45–8.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009; 19 (6): 565–612.
- Brandi ML, Gagel RF, Angelini A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (12): 5658–71.
- Skinner MA, Moley JA, Dilley WG et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 2005; 353 (11): 1105–13.
- Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. J Clin Endocrinol 2008; 93: 3058–65.
- Ellenhom JD, Shah JP, Brennan MF. Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of the thyroid gland. Surgery 1993; 114: 1078–82.
- Orphanet. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=247709
- Castinetti F, Castinetti F, Moley J et al. A comprehensive review on MEN2B. Endocrine-Related Cancer 2018; 25: T29–T39. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0209>
- Agarwal A, Gupta S, Mishra AK et al. Normotensive pheochromocytoma: institutional experience. World J Surg 2005; 29 (9): 1185–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: kuronova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии, зам. дир. по координации эндокринологической службы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Данилова Анастасия Валерьевна – клинический ординатор 2-го года обучения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Nurana F. Nuralieva – endocrinologist, Research Officer, Endocrinology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>

Marina Yu. Yukina – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: kuronova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>

Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Anastasiia V. Danilova – Clinical Resident, Endocrinology Research Centre

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2020

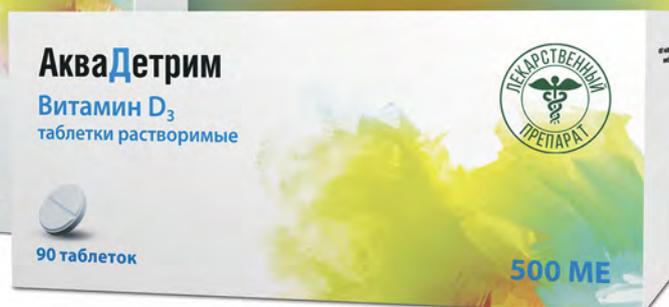
Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.06.2020

АкваДетрим®

Витамин D №1

по назначениям врачей России¹

Всасывается в ЖКТ независимо
от степени его зрелости
и сопутствующей патологии^{2,3}



НОВИНКА!

Реклама

1. Ipsos COMCON Pharma-Q 2018 (Autumn wave) & PrIndexAutumn 2018 – shares %, Pharma-Q autumn 2018 – Аквадетрим, водный раствор.

2. ИМП препарата Аквадетрим® от 06.10.2008; ИМП препарата Аквадетрим от 25.03.2019

3. Стенина О.И. Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни // Практика педиатра, февраль 2013

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации



I национальный конгресс с международным участием

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14 - 15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРОГРАММА КОНГРЕССА ПРЕДУСМАТРИВАЕТ РАБОТУ ПО СЕКЦИЯМ:

- ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА
- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
- ПСИХИЧЕСКИЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования
Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. метро: Смоленская, Краснопресненская, Баррикадная.

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru,

по телефону: +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

EEC Medical
Educational Event Coordinator

