

CONSILIUM MEDICUM

Том 21, №4, 2019

VOL. 21, No. 4, 2019

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGY

Обновленные клинические рекомендации
«Алгоритмы специализированной медицинской
помощи больным сахарным диабетом», 9-й выпуск.
На что обратить внимание

Йододефицитные заболевания щитовидной
железы в Российской Федерации: современное
состояние проблемы

Субклинический гипотиреоз и эссенциальная
артериальная гипертензия

Результаты первого российского многоцентрового
неинтервенционного исследования глюкометра
Контур ТС

Нефропротективные свойства сахароснижающих
препаратов

Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4
в клинической практике

Аспекты бариатрической хирургии

Лекарственно-индуцированные гипогликемии:
фокус на препараты, не относящиеся к группе
сахароснижающих лекарственных средств

Инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной
железы у пациента молодого возраста

Витамин D в профилактике костных
и метаболических нарушений

Аутоиммунный полигландулярный
синдром взрослых

Маркеры и генетические предикторы остеопороза

Хроническая надпочечниковая недостаточность

Метод сравнительного селективного забора крови
из надпочечниковых вен в дифференциальной
диагностике первичного гиперальдостеронизма

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.

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 2019, ТОМ 21, №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 от 18 декабря 2015 г.

Периодичность: 12 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

Типография: 107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

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. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055,

Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpm.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова, М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев, Е.В. Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

М.Э. Витвицкая, Е.О. Аратова, З.И. Богданова,

О.В. Мелентьева, И.Г. Телегина

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Россия,

Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сухова

Менеджеры по рекламе:

Е.Д. Кандина, Т.А. Романовская,

А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

Подписка:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)



объединённая
редакция



MEDIAMEDICA

CONSILIUM MEDICUM

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

con-med.ru

Vol. 21, No. 4, 2019

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.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, I.M. 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 2019, VOLUME 21, No. 4

Zhanna E. Belaia,

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

Elena V. Biryukova,

M.D., Ph.D., Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, 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, I.M. 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 №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: Konsilium Medicum

Publisher address: 3, 40 Novii Zikovskii tr., Moscow, 125167

Printing House: 21 Elektrozavodskaya st., Moscow, 107023

Circulation: 55 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the web-site.

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. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Site: orscience.ru

E-mail: or@hmp.ru

Medical director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science Editors:

Darya V. Volkova, Margarita B. Kapelovich,

Denis A. Kataev, Elena V. Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya, Evgeniia A. Aratova,

Zoryana A. Bogdanova, Olga V. Melentyeva,

Irina G. Telegina

Design and layout:

Sergey L. Sirotnin

MMA "MediaMedica"

Address:

19 Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address: P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development adviser:

Tatiana L. Scorobogat

Key account manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services director:

Natalia M. Surova

Advertising services managers:

Evgenia D. Candina, Tatyana A. Romanovskaya,

Anna S. Spirina, Svetlana J. Shulgina

Subscription:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

 объединённая
редакция


MEDIAMEDICA

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., чл.-кор. 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)
 Хайтов Р.М., академик РАН, 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)
 Сычѳ 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

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)

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., чл.-кор. 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)
 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)

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., 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)

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)
 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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

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

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, 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

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)

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. Tsy-pin, 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. Shliakheto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinitsyn, 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)
 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)

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)

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)
 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. Zabiroy, 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)
 Igor E. Stepanyan, 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

Обновленные клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 9-й выпуск. На что обратить внимание

Интервью с М.В.Шестаковой

9

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат)

Г.А.Мельниченко, Е.А.Трошина, Н.М.Платонова, Е.А.Панфилова, А.А.Рыбакова, Ф.М.Абдулхабирова, Ф.А.Бостанова

14

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Субклинический гипотиреоз и эссенциальная артериальная гипертензия: особенности суточной динамики артериальной жесткости у коморбидных больных

Л.А.Андреева, Л.А.Панченкова, Е.А.Трошина, Х.А.Хамидова, А.М.Гагиева

21

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Результаты первого российского многоцентрового неинтервенционного исследования глюкометра Контур ТС

М.В.Шестакова, Л.Л.Болотская, М.В.Вербовая, М.Р.Лукина, Е.Г.Рыкова, Е.О.Тен, Н.В.Куприянова-Ашина, Е.С.Тиунова, Е.А.Жданова, Л.Ю.Шабанова, Н.Ю.Тарадайко, А.С.Малишевская, А.А.Вачугова, К.В.Согомонян

26

ОБЗОР

Нефропротективные свойства сахароснижающих препаратов

Е.В.Покровская, Н.П.Трубицына, Н.В.Зайцева

35

ОБЗОР

Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в клинической практике

Т.Б.Моргунова, В.В.Фадеев

40

ОБЗОР

Ведение пациента с сахарным диабетом в амбулаторной практике: профилактика и лечение сосудистых и неврологических осложнений

Т.Е.Морозова, Н.А.Коньшко

45

ОБЗОР

Эндокринологические аспекты бариатрической хирургии

Е.В.Трошина, Е.В.Ершова, Н.В.Мазурина

50

ОБЗОР

Мини-гастрошунтирование: новая операция выбора метаболической хирургии при сахарном диабете 2-го типа?

И.А.Скляник, А.В.Кармадонов, М.В.Шестакова

56

ОБЗОР

Лекарственно-индуцированные гипогликемии: фокус на препараты, не относящиеся к группе сахароснижающих лекарственных средств

О.Д.Остроумова, Е.С.Акимова, А.И.Кочетков, А.П.Переверзев

59

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Фармакоэкономические аспекты развития ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа

Е.В.Королева, А.Л.Хохлов, А.М.Сироткина

66

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы у пациента молодого возраста:

поиск герминальной мутации. Клинический случай

М.Ю.Юкина, Н.Ф.Нуралиева, Е.А.Трошина, А.Р.Калдаров, Т.В.Солдатова, А.В.Воронцов, В.П.Владимирова, Н.В.Тарбаева

70

ОБЗОР

О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину

О.А.Громова, И.Ю.Торшин, А.М.Лила, А.В.Наумов, К.В.Рудаков

75

ЛЕКЦИЯ

Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений

Е.А.Пигарова, Н.В.Мазурина, Е.А.Трошина

84

ЛЕКЦИЯ

Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики

Е.А.Трошина, А.А.Ларина, М.А.Терехова

91

ОБЗОР

Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике

Т.А.Гребенникова, В.В.Трошина, Ж.Е.Белая

97

ЛЕКЦИЯ

Хроническая надпочечниковая недостаточность в практике клинициста

Е.В.Бирюкова, Е.С.Ганенкова, М.Д.Лованова

103

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Метод сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен в дифференциальной диагностике первичного гиперальдостеронизма на примере клинического случая

И.И.Ситкин, Н.Ю.Романова, Н.М.Платонова, Н.В.Молашенко, Е.А.Трошина

109

Contents

INTERVIEW

Updated clinical guidelines “Standards of specialized diabetes care”, 9th Edition. What is important

Interview with Marina V. Shestakova

9

ORIGINAL ARTICLE

Iodine deficiency thyroid disease in the Russian Federation: the current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat)

Galina A. Melnichenko, Ekaterina A. Troshina, Nadezda M. Platonova, Elena A. Panfilova, Anastasia A. Rybakova, Fatima M. Abdulkhairova, Fatima A. Bostanova

14

ORIGINAL ARTICLE

Subclinical hypothyroidism and essential arterial hypertension: features of daily profiles of arterial stiffness in comorbid patients

Liaisan A. Andreeva, Liudmila A. Panchenkova, Ekaterina A. Troshina, Khadizhat A. Khamidova, Aida M. Gagieva

21

ORIGINAL ARTICLE

Results of the first Russian multicenter non-interventional study of Contour® TS glucometer

Marina V. Shestakova, Liubov L. Bolotskaya, Mariia V. Verbovaia, Marina R. Lukina, Elena G. Rykova, Ekaterina O. Ten, Nina V. Kupriianova-Ashina, Ekaterina S. Tiunova, Elena A. Zhdanova, Lala Iu. Shabanova, Natalia Iu. Taradaiko, Anna S. Malishevskaya, Alla A. Vachugova, Karine V. Sogomonian

26

REVIEW

Nephroprotective properties of glucose-lowering drugs

Elena V. Pokrovskaya, Natalia P. Trubitsyna, Natalia V. Zaytseva

35

REVIEW

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors use in clinical practice

Tatiana B. Morgunova, Valentin V. Fadeyev

40

REVIEW

Patient management with diabetes mellitus in outpatient practice: prevention and treatment of vascular and neurological complications

Tatiana E. Morozova, Natalia A. Konyshko

45

REVIEW

Endocrinological aspects of bariatric surgery

Ekaterina A. Troshina, Ekaterina V. Ershova, Natalya V. Mazurina

50

REVIEW

Mini-gastric bypass: is it a new operation of choice in metabolic surgery in diabetes mellitus type 2?

Igor A. Sklyanik, Andrey V. Karmadonov, Marina V. Shestakova

56

REVIEW

Medically induced hypoglycemia: focus on medications not included in the group of antihyperglycemic medications

Olga D. Ostroumova, Elizaveta S. Akimova, Aleksei I. Kochetkov, Anton P. Pereverzev

59

ORIGINAL ARTICLE

Pharmacoeconomic aspects of the development of myocardial remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus

Elena V. Koroleva, Aleksandr L. Khokhlov, Alfiia M. Sirotkina

66

CLINICAL CASE

Insulin-producing tumor of pancreas in a young patient: the search for germline mutations. Clinical case

Marina Yu. Yukina, Nurana F. Nuralieva, Ekaterina A. Troshina, Ayrat R. Kaldarov, Tatjana V. Soldatova, Alexander V. Vorontsov, Victoria P. Vladimirova, Natalya V. Tarbaeva

70

REVIEW

On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance

Olga A. Gromova, Ivan Iu. Torshin, Aleksandr M. Lila, Anton V. Naumov, Konstantin V. Rudakov

75

LECTURE

Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders

Ekaterina A. Pigarova, Natalya V. Mazurina, Ekaterina A. Troshina

84

LECTURE

Polyglandular autoimmune syndrome in adults: molecular genetic and clinical characteristics

Ekaterina A. Troshina, Anna A. Larina, Maria A. Terekhova

91

REVIEW

Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice

Tatiana A. Grebennikova, Viktoriia V. Troshina, Zhanna E. Belaia

97

LECTURE

Chronic adrenal insufficiency in clinical practice

Elena V. Biryukova, Ekaterina S. Ganenkova, Marina D. Lovanova

103

CLINICAL CASE

Adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism on the example of a clinical case

Ivan I. Sitkin, Natalia Yu. Romanova, Nadezhda M. Platonova, Natalya V. Molashenko, Ekaterina A. Troshina

109

Обновленные клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 9-й выпуск. На что обратить внимание

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

Для цитирования: Обновленные клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 9-й выпуск. На что обратить внимание. Интервью с М.В.Шестаковой. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 9–13. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190378

Interview

Updated clinical guidelines “Standards of specialized diabetes care”, 9th Edition. What is important

Interview with Marina V. Shestakova.

For citation: Updated clinical guidelines “Standards of specialized diabetes care”, 9th Edition. What is important. Interview with M.V.Shestakova. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 9–13. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190378

– *Марина Владимировна, когда ожидается выход 9-го выпуска Алгоритмов?*

– С 22 по 25 мая будет проходить VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». Традиционно на конгрессе мы обозначаем все новое и значимое, что произошло в эндокринологии за последние 1–2 года. В 2019 г. мы переиздаем наши уже ставшие традиционными «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Эти рекомендации претерпели уже 8 выпусков, последний был в 2017 г. Могу отметить, что данные клинические рекомендации очень востребованы, они стали настольной книгой эндокринологов и врачей других специальностей, встречающихся в своей практике с больными сахарным диабетом (СД). Мы обновляем Алгоритмы раз в 2 года, и в 2019 г., к конгрессу, выходит 9-й выпуск.

– *Какие основные изменения внесены в текст этих рекомендаций?*

– За последние 2 года произошло множество событий, и Алгоритмы оперативно откликаются на наиболее значимые из них. Мы внесли коррективы в персонализированные подходы лечения СД, главным образом 2-го типа (СД 2), потому что основные новости и события коснулись подходов к лечению именно этого варианта диабета. Если диабет 1-го типа пока находится в ожидании новых открытий в лечении, то о диабете 2-го типа



можно сказать, что революционные события уже происходят.

Главное, что произошло в отношении диабета 2-го типа, – это изменение парадигмы лечения. Еще 10 лет назад, до 2008 г., основная идеология в лечении заключалась в стремлении любой ценой достичь идеальной компенсации диабета по показателю гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Идеальной считалась компенсация при достижении уровня HbA_{1c} в диапазоне 6,5–7,0%. После 2008 г. были получены результаты крупнейших международных рандомизированных клинических исследований, которые заставили нас пересмотреть такой подход. Тогда мы поняли, что эта «идеальная» цель не может подходить всем, у каждого пациента она должна быть индивидуализиро-

ванной. И, выстраивая план лечения пациентов, мы стали стремиться к индивидуальной цели: у кого-то это 6,5% гликированного гемоглобина, у кого-то – 7,0–7,5%, у пожилых это может быть даже 8,0–8,5%, чтобы не спровоцировать гипогликемию. В настоящее время коррективы вносятся и в этот посыл. Стремление к поддержанию индивидуального целевого уровня гликемии сохраняется, но главной целью лечения становятся увеличение продолжительности жизни больного, снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистой смерти. В 60–70% случаев смерть наступает в результате фатальных осложнений ССЗ. Сегодня идеология индивидуализированного лечения диабета 2-го типа прежде всего базируется на предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, сосудистой смертности. Исследования последних лет продемонстрировали, что это возможно. Появились новые классы сахароснижающих препаратов, которые в крупных клинических испытаниях продемонстрировали возможность снижения вероятности сердечно-сосудистых событий и увеличения продолжительности жизни больных. Речь идет о двух группах препаратов – это агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – иНГЛТ-2 (глифлозины).

Среди арГПП-1 доказали такой эффект лираглутид (в нашей стране он зарегистрирован и широко используется), семаглутид (этот препарат находится сейчас на стадии регистра-

Таблица 1. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов Tab. 1. Personalization of the choice of hypoglycemic drugs			
Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	Возможно эффективны в качестве первичной профилактики: • иНГЛТ-2 • арГПП-1	• Метформин • ПСМ • иДПП-4 • ТЗД • Акарбоза • Инсулины	
АССЗ* (кроме сердечной недостаточности)	• иНГЛТ-2 • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид [†])	• Метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • Акарбоза • Инсулины	• ПСМ (глибенкламид)
Сердечная недостаточность	• иНГЛТ-2	• Метформин • ПСМ (осторожность при выраженной декомпенсации) • иДПП-4 • арГПП-1 • Акарбоза • Инсулины (осторожность на старте)	• ПСМ (глибенкламид) • ТЗД • иДПП-4 (саксаглиптин)
ХБП I–IIIa стадии (СКФ > 45 мл/мин/1,73 м ²)	• иНГЛТ-2 • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид [†]) • ПСМ (гликлазид МВ)	• Метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • Акарбоза • Инсулины	• ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)
ХБП IIIb–V стадии (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ²)		• Метформин (до ХБП IIIb стадии) • ПСМ (до ХБП IV стадии) • иДПП-4 • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП IV стадии) • Инсулины	• ПСМ (глибенкламид) • Метформин (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) • иНГЛТ-2 • арГПП-1 (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) • ТЗД • Акарбоза • иДПП-4 (гозоглиптин)
Ожирение	• Метформин • арГПП-1 • иНГЛТ-2	• иДПП-4 • Акарбоза	Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта) • ПСМ • ТЗД • Инсулины
Гипогликемии	Препараты с низким риском: • Метформин • иДПП-4 • арГПП-1 • иНГЛТ-2 • ТЗД • Акарбоза		Препараты с высоким риском: • ПСМ/глиниды • Инсулины

*Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза: ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

[†]Регистрация препарата в Российской Федерации ожидается в 2019 г.

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ТЗД – тиазолидиндионы, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ции, но мы уже вносим его в Алгоритмы с пометкой «в ожидании регистрации»). Такой эффект доказал еще альбиглутид, но его регистрация в нашей стране не планируется. Кроме того, уже сейчас опубликован лаконичный пресс-релиз о наличии кардиопротективного эффекта у препарата дулаглутид (исследование REWIND). Полностью результаты исследований дулаглутида будут доложены на конгрессе Американской диабетической ассоциации (ADA) в июне 2019 г.

Из иНГЛТ-2 (глифлозинов) у больных СД 2 доказали выраженный кардиопротекторный эффект все три зарегистрированных препарата: эмпаглиф-

лозин (в исследовании EMPA-REG OUTCOME препарат доказал и снижение вероятности повторных сердечно-сосудистых событий, и сердечно-сосудистой смертности, и даже общей смертности у пациентов, имеющих атеросклеротические ССЗ – АССЗ в анамнезе), канаглифлозин (в исследовании CANVAS) и дапаглифлозин (в исследовании DECLARE). Исследование DECLARE с дапаглифлозином несколько отличается от исследований EMPA-REG OUTCOME и CANVAS по характеристикам участвующих в испытании больных. Если в исследовании эмпаглифлозина EMPA-REG OUTCOME 99% пациентов уже пере-

несли сердечно-сосудистые события – инфаркт, инсульт, ампутации, операции на сосудах сердца и др., то в DECLARE таких пациентов было только 40%, остальные 60% пациентов имели только факторы риска сердечно-сосудистых событий, т.е. речь шла о первичной профилактике. Исследование DECLARE подтвердило возможность профилактики сердечной недостаточности (CH) у всех пациентов – как в группе первичной, так и группе вторичной профилактики, продемонстрировало защиту конкретно от повторного инфаркта миокарда, если предыдущий был перенесен в диапазоне до 2 лет до включения в исследова-

Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA_{1c} в дебюте Stratification treatment tactics depending on the level of HbA_{1c} in the debut



Примечание. Индивидуальный подход к больному с определением индивидуального целевого уровня HbA_{1c} должен являться основой выбора стратегии сахароснижающего лечения. Мониторинг эффективности терапии по уровню HbA_{1c} рекомендуется осуществлять каждые 3 мес. Принятие решения об интенсификации не позже, чем через 6 мес (у лиц с низким риском целесообразно не позже, чем через 3 мес). Выбор препаратов в составе комбинаций или при непереносимости метформина проводится с учетом рекомендаций по персонализированному выбору (при наличии сердечно-сосудистых факторов риска, АССЗ, хронической сердечной недостаточности, ХБП, ожирения, риска гипогликемий определенные препараты/классы имеют преимущества). При использовании комбинаций следует учитывать рациональность сочетаний препаратов. Метформин рекомендуется использовать в любой комбинации сахароснижающих средств при отсутствии противопоказаний.

ние, а также показало возможность защиты почек как в группе первичной, так и вторичной профилактики.

Напомним, что во все эти исследования включались пациенты с СД 2. Результаты исследований показали, что сахароснижающие препараты демонстрируют кардиопротективный и нефропротективный эффекты в той же мере, как и препараты, которые создавались специально для лечения заболеваний сердца или почек, и это удивительный факт. Некоторые известные кардиологи считают, что глифлозины называются антидиабетическими или сахароснижающими по чистой случайности. По их мнению, глифлозины прежде всего являются кардиологическими препаратами, а то, что они снижают сахар, – их плейотропный эффект. Такое мнение имеет все основания, потому что основной эффект глифлозинов, как мы теперь знаем, – предупреждение развития и прогрессирования СН, причем любой – как со сниженной, так и с сохранной фракцией выброса. К концу 2020 г. будут завершены исследования с использованием глифлозинов, которые проводят уже не эндокринологи на популяции пациентов с диабетом, а кардиологи у больных с СН без диабета.

Учитывая все изложенное, масштаб полученных данных, в Алгоритмах мы расширили, уточнили и детализировали нашу таблицу по персонализиро-

ванному лечению диабета 2-го типа (табл. 1). Мы внесли изменения во все графы данной таблицы: «приоритетные препараты», «безопасные/нейтральные препараты» (их можно назначить, они не влияют на основную проблему) и «нерекомендованные препараты» для различных клинических ситуаций.

Впервые обозначена группа пациентов с диабетом 2-го типа, имеющих только сердечно-сосудистые факторы риска (артериальную гипертензию, ожирение, дислипидемию), еще не перенесшие ни инфаркта, ни инсульта, ни других осложнений. Этой категории пациентов можно назначать препараты из группы арГПП-1 либо глифлозины начиная с дебюта диабета и для профилактики сердечно-сосудистых событий. Для обоих классов препаратов класс доказательности в отношении первичной профилактики АССЗ пока не очень высокий (по всем критериям это класс 2b). Но обозначить такую опцию мы сочли необходимым.

Еще одна графа таблицы – больные, страдающие АССЗ. У таких пациентов в приоритете, конечно, арГПП-1 и глифлозины.

У пациентов с СН бесспорные лидеры – глифлозины, а не арГПП-1, поскольку последние никак не влияют на СН, они нейтральны к ней. Более того, в последних зарубежных рекомендациях 2018 – начала 2019 г. указа-

но, что, если пациент получает сахароснижающие препараты, но не получает глифлозины, рекомендуется дополнить терапию глифлозином вместо одного из ранее применяемых сахароснижающих препаратов, потому что он предупреждает прогрессирование СН.

Далее в таблице идут позиции по болезни почек; в приоритете опять же арГПП-1 и глифлозины. Также сохраняет свое приоритетное положение гликлазид МВ из группы препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), поскольку у него есть хорошая доказательная база по положительному влиянию на почки по результатам крупного исследования ADVANCE.

Таблица дополнена данными о препаратах, чьи эффекты безопасны или опасны в отношении развития гипогликемических состояний.

Таким образом, эта важная для практической работы таблица детализирована и расширена.

– *Марина Владимировна, внесены ли изменения в стратификацию лечебной тактики в зависимости от уровня HbA_{1c} в дебюте заболевания?*

– Мы несколько перефразировали наши схемы сахароснижающей тактики при диабете 2-го типа, начиная с его дебюта. Если ранее мы ориентировались на усредненный уровень HbA_{1c} в дебюте (диапазон 6,5–7,5% – начинали с монотерапии, выше 7,5 и

Таблица 2. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}*,**
Tab. 2. Algorithm of individualized selection of treatment goals by HbA_{1c}

Клинические характеристики/риски	Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилые возраст			
				Функционально независимые	Функционально зависимые		
					без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний*** и/или риска тяжелой гипогликемии****		<6,5%	<7,0%	7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии		<7,0%	<7,5%	<8,0%			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими.							
*Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам. **Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%. ***Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой). ****Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность сахарного диабета, ХБП III–V стадии, деменция. Следует учитывать, что биологический и паспортный возраст часто не совпадают, поэтому определения молодого, среднего и пожилого возраста относительно условны. В то же время существует понятие «ожидаемой продолжительности жизни», которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить общее состояние пациента и клиническую значимость развития у него осложнений. Следует учесть, что даже в пожилом возрасте ожидаемая продолжительность жизни может быть достаточно высокой, и в этих случаях не следует допускать завышения индивидуальных целей лечения.							

до 9% – начинали с двойной терапии; выше 9% – с тройной терапии или инсулина), то теперь тактика иная. Мы несколько видоизменили обоснование терапии в дебюте заболевания. Теперь рекомендуется следующая тактика:

- если выявленный уровень HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой уровень пациента не более чем на 1% – показана монотерапия;
- если выявленный уровень HbA_{1c} превышает целевой уровень на 1,0–2,5% – показана двойная терапия сразу со старта;
- если выявленный уровень HbA_{1c} превышает целевой уровень больше чем на 2,5%, то можно начать с тройной терапии или инсулинотерапии (см. рисунок).

Эту часть мы видоизменили, поскольку считаем такой персонализированный подход более правильным, чем ориентиры на усредненные параметры.

В Алгоритмах приведена таблица, позволяющая выбрать индивидуальную цель терапии, ориентируясь на уровень HbA_{1c} и исходя из возраста пациента, наличия атеросклеротических осложнений и риска гипогликемии (табл. 2).

Похожая таблица и раньше присутствовала в Алгоритмах, но мы ее расширили. Пожилые возраст мы сейчас разбили на несколько градаций в зависимости от функциональной активности пациента. К функционально независимым пациентам относятся пожилые люди, которые сами себя обслуживают и не нуждаются в посто-

ронной помощи; к пожилым, функционально зависимым, отнесены люди, которые нуждаются в посторонней помощи, которые находятся в состоянии старческой астении, деменции или на завершающем этапе жизни. Для пожилых пациентов предлагается несколько вариантов целевого уровня HbA_{1c}. У пожилых и функционально активных больных целевой уровень может быть почти такой же, как и у среднего возраста – 7,5%. В то же время для пациентов при низкой ожидаемой продолжительности жизни цели лечения становятся менее строгими, а на завершающем этапе жизни нужно стремиться к тому, чтобы не было явных признаков декомпенсации – гипо- или гипергликемии.

– Внесены ли еще какие-то изменения в Алгоритмы?

Да, конечно. Немного обновлены позиции по метаболической хирургии как методу лечения СД с морбидным ожирением. Эта глава была в прошлом выпуске от 2017 г. В обновленные Алгоритмы мы ввели информацию о том, как вести пациентов после хирургического вмешательства. В предыдущем выпуске были описаны показания к хирургическому лечению, выбор варианта операции. Однако было недостаточно информации по тому, как вести пациентов после хирургического лечения. Ведь у пациентов существенно меняется образ жизни, меняется анатомическое строение желудочно-кишечного тракта, по-другому усваивается пища, может развиваться синдром мальаб-

сорбции, не усваиваются витамины. Мы расширили соответствующий раздел Алгоритмов, дополнили рекомендациями о том, как вести себя после операции, чем лечиться, как замещать витаминную и минеральную недостаточность.

Обновлены позиции по целевым значениям уровня артериального давления (АД). Учитывая накопленные масштабные данные по факторам риска, в частности по АД при СД, и следуя европейским рекомендациям, мы ужесточили требования к контролю АД при СД. Как вы помните, несколько лет назад мы придерживались таких параметров целевого АД у пациентов с диабетом: систолическое АД 130 мм рт. ст. и не выше, диастолическое АД – 80 мм рт. ст. и не выше. Затем все страны мира, мотивируясь недоказанностью пользы, сделали ошибочный шаг: эта жесткая планка была поднята до 140 и 90. В результате мы увидели негативные последствия такого решения. Нужно отметить, что мы старались удержаться на прежних позициях и все-таки сделали в предыдущих российских рекомендациях шаг навстречу европейским рекомендациям: мы не указали строго 140, но рекомендовали придерживаться диапазона от 120 до 140 мм рт. ст. Теперь мы, как и наши европейские коллеги, вновь вернулись к прежним, более жестким параметрам целевого АД для пациентов с диабетом – до 130 и 80 мм рт. ст., но оговариваем нижний порог: ниже 130, но не ниже 120 мм рт. ст. по систолическому АД; ниже 80, но не ни-

же 70 мм рт. ст. по диастолическому АД, поскольку иначе оно будет чрезмерно низким, особенно для пожилых людей.

В Алгоритмах теперь присутствуют градации по пожилым в отношении АД. Для пожилых целевые уровни АД несколько выше, чем для общей популяции больных. Это обусловлено необходимостью обеспечения достаточной перфузии мозга и почек, поэтому для пожилых пациентов с диабетом старше 65 лет целевой уровень систолического АД <140 мм рт. ст. считается допустимыми.

Внесены изменения в раздел Алгоритмов, который касается дислипидемии при диабете. Выделена группа больных сверхвысокого риска повторных атеросклеротических заболеваний, у которых прогрессирование

атеросклеротического поражения артерий, развитие острого коронарного синдрома или критической ишемии нижних конечностей сохраняется, несмотря на достижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ниже 1,8 ммоль/л. У таких больных целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности должен быть не выше 1,5 ммоль/л.

В Алгоритмы добавлены рекомендации по диагностике и лечению синдрома гипогонадизма у мужчин с СД 2. Это клинический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам. Этой главы ранее в Алгоритмах не было, она введена впервые. Появление этой главы связано с получением результатов Российского межрегио-

нального исследования. Для уточнения распространенности этого состояния пациенты в разных регионах страны на амбулаторном этапе проходили лабораторную диагностику гипогонадизма. Оказалось, что почти каждый третий (32%) мужчина с диабетом 2-го типа в возрасте старше 45 и до 70 лет страдает гипогонадизмом, подтвержденным результатами гормонального обследования. И, конечно, таких людей можно и нужно лечить препаратами тестостерона. В соответствующей главе мы указываем, как выявлять гипогонадизм, что нужно исследовать, какими препаратами можно помочь скорректировать это состояние.

– Марина Владимировна, благодарим Вас за интервью.

Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат)

Г.А.Мельниченко, Е.А.Трошина✉, Н.М.Платонова, Е.А.Панфилова, А.А.Рыбакова, Ф.М.Абдулхабилова, Ф.А.Бостанова

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

✉troshina@inbox.ru

Аннотация

Российская Федерация относится к странам с доказанным природным дефицитом йода. Йододефицитные заболевания – патологические состояния, развивающиеся в результате дефицита йода в питании, которые могут быть предотвращены нормализацией его потребления. Во многих странах мира удалось добиться существенного снижения заболеваемости тиреопатиями, ассоциированными с дефицитом йода в питании, путем законодательно принятого решения об обязательном йодировании соли, однако в РФ проблема сохраняется. Целью данной работы являлось составление эпидемиологической характеристики тиреопатий, ассоциированных с дефицитом йода, в разных регионах РФ на основании анализа последних публикаций и предоставленных данных официальной статистики (Росстат); сформулированы выводы. В России вновь зарегистрировано нарастание частоты случаев кретинизма (тяжелой умственной отсталости), связанного с выраженным внутриутробным дефицитом йода. Расчеты показывают, что около 1,5 млн жителей России могут иметь умственную отсталость и связанную с этим инвалидизацию вследствие дефицита йода в питании. Таким образом, актуальность и последствия проблемы йододефицита очевидны.

Ключевые слова: йододефицитные заболевания, щитовидная железа, зоб, эпидемиология, профилактика.

Для цитирования: Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М. и др. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат). Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 14–20. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190337

Original Article

Iodine deficiency thyroid disease in the Russian Federation: the current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat)

Galina A. Melnichenko, Ekaterina A. Troshina✉, Nadeжда M. Platonova, Elena A. Panfilova, Anastasia A. Rybakova, Fatima M. Abdulkhairova, Fatima A. Bostanova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

✉troshina@inbox.ru

Abstract

Russian Federation refers to countries with proven natural iodine deficiency. Iodine deficiency disorders are pathological conditions that develop because of iodine deficiency in the diet, which can be prevented by normalization of its intake. Many countries of the world achieved significant decline in the incidence of thyropathies, associated with iodine deficiency, through the legislative of universal salt iodization, but in Russian Federation, this problem remains relevant. The aim of this review was to complain epidemiological characteristics of iodine deficiency-associated thyropathies in various regions of Russia, based on the analysis of the latest publications on this topic and the data provided by official statistics (Rosstat); we formulated conclusions. In Russia again registered an increase in the frequency of cretinism (severe mental retardation), associated with severe intrauterine iodine deficiency. Calculations show that about 1.5 million people in Russia may have mental retardation and related disability due to iodine deficiency in diet. Thus, the relevance and consequences of the iodine deficiency problem are obvious.

Key words: iodine deficiency disorders, thyroid gland, goiter, epidemiology, prevention.

For citation: Melnichenko G.A., Troshina E.A., Platonova N.M. et al. Iodine deficiency thyroid disease in the Russian Federation: the current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat). Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 14–20. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190337

Часть 1. Данные официальной государственной статистики и контрольно-эпидемиологических исследований йододефицитных заболеваний в Российской Федерации

По данным Единой межведомственной информационно-статистической системы, количество заболеваний, связанных с микронутриентной недостаточностью, выросло в России с 2 255 753 в 2005 г. до 2 599 860 в 2011 г. Вся территория России является йододефицитной. Более чем у 1/2 детей средние показатели йодурии остаются ниже нормы – медиана йодурии 82,2 мкг/л (от 17 до 125 мкг/л), а зоб наблюдается у 5,6–38% школьников [1].

Показатели заболеваемости диффузным зобом, связанным с йодной недостаточностью среди всего населе-

ния, регистрировались на уровне выше среднероссийских в 30 субъектах РФ [2].

По данным Росстата (статистические формы №63 Минздравсоцразвития России «Сведения о заболеваниях, связанных с микронутриентной недостаточностью», и №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения, Росстат»), средний показатель распространенности эндемического и других форм нетоксического зоба среди взрослого населения в период с 2009 по 2015 гг. в РФ составил 931 случай на 100 тыс. населения и колебался от 903 (в 2010 г.) до 978 случаев на 100 тыс. человек (в 2015 г.). Проведенный анализ позволил судить о некоем росте распространенности указанной патологии.

Самыми неблагоприятными регионами в отношении распространенности эндемического и других форм нетоксического зоба являлись Брянская область, Алтайский край, Чувашская Республика, республики Карелия, Крым и др. Показатель заболеваемости эндемическим и другими формами нетоксического зоба у **взрослого населения** в среднем составил **144 случая на 100 тыс. человек** и колебался от 133 в 2014 г. до 154 в 2009 г. Заболеваемость **детского населения** в возрасте 0–14 лет эндемическим и другими формами нетоксического зоба составила в среднем **44 случая на 100 тыс. населения**: от 40 в 2013 г. до 48 в 2011 г. Заболеваемость **подростков** в возрасте 15–17 лет эндемическим и другими формами нетоксического зоба за тот же период времени – в среднем **20 случаев на 100 тыс. человек**, колебалась от 17 в 2014 г. до 23 в 2009 г. Заболеваемость детей 0–14 лет синдромом врожденной йодной недостаточности (кретинизм) составила в среднем 1 случай на 100 тыс. населения. При статистической обработке данных отмечена положительная динамика в виде небольшого снижения заболеваемости эндемическим и другими формами нетоксического зоба у взрослого населения и у подростков в возрасте 15–17 лет, что может быть связано с проведением региональных профилактических программ. У детей 0–14 лет, несмотря на проведение региональных программ, предусматривающих обеспечение питания организованных детских коллективов обогащенными йодом продуктами, значимой динамики не выявлено [3].

Следует учитывать, что представленные цифры отражают данные официальной статистики.

При проведении многолетних контрольно-эпидемиологических исследований йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) в России показано, что фактическая распространенность диффузного нетоксического зоба у школьников 8–10 лет превышает регистрируемую в 10 раз [4, 5].

Драматические последствия длительного некомпенсированного дефицита йода зафиксированы к 2015–2016 гг. в регионах с тяжелым природным дефицитом йода. Так, в Республике Тыва отмечена высокая распространенность йододефицитных тиреопатий: 4058,3 на 100 тыс. человек. Для сравнения: на всей территории РФ распространенность йододефицитных тиреопатий составила 2218,7 на 100 тыс. человек. Заболеваемость ЙДЗ в Республике Тыва составила 622,4 на 100 тыс. человек, на всей территории РФ – 357,5 на 100 тыс. человек (Росстат, 2016 г.).

Несколько лет назад Правительством РФ приняты основы политики здорового питания с сильным уклоном на крупномасштабное обогащение пищевых продуктов. Минздравом России активизирована законодательная работа. Доказано, что все ЙДЗ могут быть предотвращены при нормальном потреблении йода.

Тем не менее профилактические мероприятия в стране не носят постоянного и систематического характера, не охватывают все население, а средства для профилактики нередко не соответствуют международным стандартам. На начало 2018 г. из всех стран бывшего СССР только Россия и Украина не имели законодательного регулирования йодной профилактики.

В табл. 1 сведены результаты анализа публикаций, найденных в открытом доступе, за период 2016–2018 гг., а также более ранние сведения для некоторых субъектов РФ. Поиск проводился с использованием научной электронной библиотеки eLibrary (<https://elibrary.ru/>, дата обращения 03.12.2018). Среди данных представлены: медиана йодурии, распространенность/заболеваемость зобом (%), а также сведения о профилактических мероприятиях ЙДЗ (региональных программах).

Таким образом, на основании анализа данных, представленных в публикациях, установлено, что в исследуемых регионах сохраняется дефицит йода в питании. Медиана йодурии находится ниже порогового уровня в 100 мкг/л,

соответствующего нормальному потреблению йода, за исключением Санкт-Петербурга и Тюменской области, а в Иркутске медиана йодурии у школьников соответствует тяжелому йодному дефициту.

Во всех регионах распространенность зоба превышала пороговое значение 5%, за исключением Санкт-Петербурга. В остальных регионах частота зоба среди детей соответствовала средней степени тяжести ЙДЗ, т.е. находилась в пределах от 20 до 29,9%. В Иркутске, Хакасии, Красноярском крае, Республике Мордовии была выявлена тяжелая степень йодной эндемии с частотой выявления увеличенной щитовидной железы среди детей более 30%. Эти данные сопоставимы с наличием или отсутствием в регионе программы профилактических мероприятий ЙДЗ. Проведение санитарно-просветительской работы среди населения улучшает показатели ЙДЗ, однако не позволяет достигнуть оптимальной обеспеченности населения йодом.

Для динамического мониторинга основных эпидемиологических показателей, таких как заболеваемость, распространенность ЙДЗ у детей и взрослого населения РФ, за период 2009–2016 гг., позволяющих оценить эффективность программы ликвидации йодной недостаточности, мы использовали данные статистических форм №63 Минздрава России и №12, Росстат.

На всей территории РФ распространенность зоба (коды Международной классификации болезней – МКБ: E01.0–2+E04) среди всех возрастных групп, по данным Росстата (2016 г.), составила 1,2%, при этом среди детей в возрасте 0–14 лет зафиксировано 181 595 случаев зоба, у подростков 15–17 лет – 102 956, у взрослых – 144 734. Среди отдельно проанализированных регионов особое внимание обращает на себя Республика Алтай, где распространенность зоба достигла 7,4%, при этом 176 зафиксированных случаев зоба – дети 0–14 лет, 876 случаев – подростки 15–17 лет, 71 511 случаев – взрослые. Среди исследуемых регионов минимальное значение распространенности зоба составило 0,6% (Магаданская область и Республика Татарстан).

Следует отметить, что распространенность зоба вычислялась как отношение количества абсолютных случаев, полученных нами из имеющихся данных официальной государственной статистики (форма №12, Росстат), к числу населения субъекта РФ (Росстат) на момент 1 января 2016 г.

В табл. 2 указаны значения распространенности зоба: эндемического зоба, связанного с йодной недостаточностью (код МКБ-10: E01.0–2) и другими формами нетоксического зоба (код МКБ-10: E04) для различных территориальных субъектов РФ за период 2009–2015 гг.

Для статистической обработки данных применялась линейная регрессионная модель, производился расчет угла наклона линии тренда (k ; количественное выражение динамики распространенности/заболеваемости), при помощи t -критерия Стьюдента проводилась оценка значимости k : считался достоверным (наличие динамики) при уровне p value (p) < 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2013, R (version 3.2.3).

Данные динамического мониторинга распространенности зоба у населения РФ за период 2009–2016 гг. подтвердили высокую распространенность йододефицитной патологии щитовидной железы. Показатель распространенности зоба на всей территории РФ, как было сказано, составил 1,2%, наибольшая распространенность зоба зафиксирована в Крымском федеральном округе. Нами выявлен статистически достоверный ($p < 0,05$) рост распространенности зоба в Северо-Западном, Южном и Уральском федеральном округе. Таким образом, проводимые региональные программы следует признать неэффективными. Снижение распространенности отмечено в Дальневосточном федеральном округе.

Таблица 1. Основные показатели оценки степени тяжести йодного дефицита и профилактические мероприятия в различных субъектах РФ [6–29] Table 1. Main parameters of iodine deficiency severity assessment and prevention measures in different subjects of Russian Federation [6–29]					
Регион	Год	Показатели оценки тяжести йодного дефицита			Профилактические мероприятия, проводимые в регионе
		медиана йодурии, мкг/л (норма 100–300 мкг/л)	частота зоба, % (норма – менее 5%)	% семей, использующих ЙС (норма – не менее 90%)	
Чувашская Республика	2013	48–70	5,8	–	2003–2013 гг.: «Региональная программа ликвидации ИДЗ у детей и подростков на территории Чувашской Республики» (применение Йодомарина)
Республика Башкортостан (Уфа)	2016	Сельские жители – 52; городские – 88	–	52	С 2007 по 2016 г. действовала программа «Школьное молоко» (групповая профилактика школьников молоком с йодсодержащим компонентом), остановлена из-за недостаточности финансирования
Тюменская область	2016	106	6,8	32,4 – студенты, 21,7 – школьники	С 1997 г.: «Региональная программа профилактики йодного дефицита в соответствии с постановлением главного государственного санитарного врача по Тюменской области от 15.09.1997 №17 “О профилактике йододефицитных состояний” и распоряжением губернатора Тюменской области от 30.10.1997 №694-р “О профилактике йододефицитных состояний”»
Рязанская область	2016	–	22,4	33% семей не используют ЙС, 93% опрошенных родителей сообщили о том, что профилактика ИДЗ не проводится	Нет
Санкт-Петербург	2015	148	1,6	44,1% женщин репродуктивного возраста используют ЙС	С 1999 г. – выборочная групповая профилактика школьников йодсодержащими продуктами
Москва	2011	104	4,63	–	Нет
Тверская область	2007	62	17	–	Нет
Пермский край	2015	100	8	–	С 2000 г. – «Совершенствование схем терапии и профилактики йододефицитных заболеваний с использованием природных ресурсов края». Групповая профилактика (на основе постановления Правительства РФ от 1999 г.
Республика Мордовия	2016	–	77	54	Региональных профилактических мероприятий нет, регион проводит только образовательные мероприятия
Республика Дагестан	2014	69	29,5	–	2002–2013 гг.: групповая профилактика (прием йодсодержащих препаратов школьниками)
Сибирский федеральный округ	2013				С 1998 г. – выборочная групповая профилактика и альтернативная профилактика: Липиодол
Красноярский край		30–58	41	–	
Народы Севера		30	–	–	
Республика Хакасия		24	39	–	
Республика Алтай	2014	47	28,5	–	Нет
Кемеровская область	2014	97	–	–	Использование ЙС в питании детей и подростков началось с 1999 г., активное проведение – после 2000 г.
Республика Татарстан	2014	–	–	45,8	С 2002 г. в школьных учреждениях обеспечивается 100% использование ЙС
Новосибирск	2009	93	20	–	Нет
Иркутск	2009	8,8	35	–	Региональной программы нет, до 2007 г. добавлялись йодированные дрожжи
Кабардино-Балкарская Республика	2013				С 2000 г. в рамках постановления Правительства Кабардино-Балкарской Республики №286 «О профилактике заболеваний, связанных с дефицитом витаминов и микронутриентов йода и фтора» в республике проводится обеспечение организованных детских учреждений йодированно-фторированной солью
Равнина		78	14–17,4	–	
Горная зона		45	22	–	
Магадан	2012				Нет
Приморские территории		133	28	–	
Территории, далекие от моря		67–71	35	–	
Самара	2014	57,7–64,5	30,4	–	2011–2015 гг. – Программа «Здоровое питание населения Самарской области»

Таблица 2. Распространенность эндемического зоба, связанного с йодной недостаточностью (код МКБ-10: E01.0–2), и других форм нетоксического зоба (E04) у населения РФ на 100 тыс. населения
Table 2. Prevalence rate of hypothyroidism associated with iodine deficiency (ICD-10 code E01.0-2) and other forms of nontoxic goiter (E04) in Russian Federation per 100 000 population

Федеральный округ	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	p value	k	R ²
Центральный	1072,2	1008,8	1038,7	1057,6	1041,2	965,0	1039,3	0,371		0,1619
Северо-Западный	897,4	960,8	949,9	1010,9	995,1	979,10	1143,3	0,022	+	0,6833
Южный	423,5	693,4	655,3	678,8	754, 2	681,90	742,6	0,068	+	0,5181
Северо-Кавказский		1784,7	1729,7	1776,9	1677, 9	1722,5	1771,7	0,647		0,05761
Приволжский	1240,9	1219,6	1245,9	1220,9	1251,2	1210,6	1228,9	0,592		0,06134
Уральский	857,6	845,5	882,6	899,8	878,0	865,2	955,7	0,082	+	0,4859
Сибирский	1506,0	1468,7	1479, 1	1499,2	1519,9	1442,6	1478,1	0,538		0,08024
Дальневосточный	1159,6	1100,6	1078,4	1053,2	1125,6	1037,7	966,5	0,030	–	0,6434
Крымский						2723,1	2075,6	–	–	
РФ	1155,4	1132,5	1141,4	1155,7	1162,0	1137,3	1183,0	0,248		0,2544

Таблица 3. Заболеваемость синдромом врожденной йодной недостаточности (код МКБ-10: E00) у населения РФ на 100 тыс. человек
Table 3. Incidence of congenital iodine deficiency syndrome (ICD-10 code E00) in Russian Federation per 100 000 population

Федеральный округ	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	p value	k	R ²
Центральный	0,115835	0,140524	0,254905	0,129743	0,092909	1,697428	2,068098	0,0328	+	0,6313
Северо-Западный	0,089138	0,022033	0,352274	0,051244	0,079951	0,332757	2,050959	0,107		0,435
Южный	0,078597	0,202103	0,317658	0,316911		1,637503	1,618729	0,00655	+	0,8708
Северо-Кавказский		0,296962	0,476743	0,294957	0,11499	1,288368	0,970245	0,155		0,4332
Приволжский	0,116056	0,17057	0,12383	0,077151	0,010083	1,446432	0,912701	0,0957	+	0,4566
Уральский	0,310078	0,273167	1,290649	1,589336		1,582998	0,740379	0,301		0,2608
Сибирский	0,230232	0,192144	0,238938	0,171331	0,005185	1,890867	2,091487	0,0502	+	0,5685
Дальневосточный	0,108358	0,254246	1,002397	0,351111	0,064115	0,691428	0,548142	0,533		0,08225
Крымский						2,158187	7,269272	–	+	
РФ	0,160672	0,175001	0,375878	0,27961	0,324037	1,497003	1,633952	0,0171	+	0,7116

В табл. 3 представлены данные заболеваемости синдромом врожденной йодной недостаточности (код МКБ-10: E00) у населения РФ.

При статистической обработке данных получены следующие сведения: отмечен статистически достоверный рост заболеваемости синдромом врожденной йодной недостаточности в целом в РФ, в Центральном, Южном, Приволжском, Сибирском и Крымском федеральном округе. На остальной территории РФ динамика отсутствовала. Снижения заболеваемости не зафиксировано.

Часть 2. Профилактика йододефицитных заболеваний

Всеобщее йодирование соли рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения в качестве универсального высокоэффективного метода массовой йодной профилактики. Всеобщее йодирование соли означает, что практически вся соль для употребления человеком (т.е. продающаяся в магазинах и используемая в пищевой промышленности) должна быть йодирована. Для достижения оптимального потребления йода (150 мкг/сут) Всемирная организация здравоохранения и Международный совет по контролю за ЙДЗ рекомендуют добавление в среднем 20–40 мг йода на 1 кг соли.

В качестве йодирующей добавки рекомендовано использовать йодат калия.

Проведение массовой йодной профилактики на постоянной основе приводит к значительному снижению распространенности всех форм зоба у населения.

Групповая и индивидуальная йодная профилактика – использование профилактических доз йода.

Применение йодированной соли (ЙС) во многих случаях способно ликвидировать йодный дефицит. Однако в определенные периоды жизни (беременность, кормление грудью, детский и подростковый периоды) физиологическая потребность в йоде возрастает и организм нуждается в дополнительном поступлении йода. В таких случаях проводится индивидуальная и групповая йодная профилактика.

Профилактика в масштабе определенных групп повышенного риска по развитию ЙДЗ (дети до 2 лет, беременные и кормящие женщины) осуществляется путем приема фармакологических средств, содержащих физиологическую дозу калия йодида. В группах повышенного риска допустимо использовать только фармакологические средства, содержащие точно стандартизированную дозу йода. В этих группах населения особенно высока распространенность эндемического зоба, и, следовательно, прием лекарственных средств с точной дозировкой йодида калия имеет не только профилактическое, но и лечебное значение.

Рекомендуемые дозы калия йодида для проведения профилактики в группах повышенного риска по развитию ЙДЗ [30]:

- 90 мкг – для детей от 0 до 5 лет;
- 250 мкг – для беременных и кормящих женщин.

Опыт многих стран мира свидетельствует, что наиболее эффективным путем решения проблемы дефицита йода являются проведение адекватной массовой, групповой и индивидуальной профилактики дефицита йода, а также объективный контроль эффективности проводимых программ.

Таблица 4. Динамика распространенности зоба в Республике Татарстан
Table 4. Dynamics of goiter prevalence rate in the Republic of Tatarstan

2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	p value	R ²
593,1	589,2	591,3	599,9	570,8	582,7	606,9	0,913	0,002663

Таблица 5. Реализация ЙС в Республике Татарстан
Table 5. Iodised salt sale in the Republic of Tatarstan

Год	2013	2014	2016
% ЙС	68,1	54,5	45,6

Далее приведены примеры йодной профилактики с анализом ее эффективности на примере регионов с разной степенью выраженности природного йодного дефицита.

Республика Татарстан

После постановления Кабинета Министров Республики Татарстан №484 «О профилактике йододефицитных состояний у населения Республики Татарстан», вышедшего 28 июля 2001 г., с 2002 г. в Татарстане налажено производство продуктов, обогащенных йодом и другими микронутриентами.

В школьных учреждениях обеспечивается 100% использование ЙС при организации питания детей и подростков в организованных коллективах, учащихся учреждений начального и среднего образования, а также лиц, проживающих в государственных стационарных учреждениях социального обслуживания населения, что подтверждается при надзорных мероприятиях.

Проанализированы данные о йододефицитных состояниях в Республике Татарстан. Согласно данным официальной государственной статистики (Росстат) за период 2009–2015 гг. не получено статистически значимой динамики в отношении распространенности зоба (данные на 100 тыс. человек представлены в табл. 4).

Несмотря на то что обеспеченность населения йодированными продуктами возросла в 1,6–1,8 раза, потребление ЙС по-прежнему остается на недостаточном уровне. Кроме того, наблюдается снижение динамики потребления ЙС до 45,6% на 2016 г. (табл. 5).

С учетом данной прогностически неблагоприятной тенденции в республике планируется проект нового плана мероприятий, направленных на снижение и профилактику йододефицитных состояний среди населения республики, который проходит сейчас межведомственное согласование.

Республика Северная Осетия – Алания

В табл. 6 представлена динамика распространенности зоба в данном регионе.

Отмечается тенденция к росту распространенности зоба, что диктует необходимость пересмотра существующих региональных постановлений и проведения в широком масштабе образовательных программ среди взрослого и детского населения по профилактике йододефицитных состояний.

Республика Тыва (регион тяжелого йодного дефицита)

В 2000 г. правительство республики инициировало профилактические мероприятия постановлением «Неотложные меры борьбы с йододефицитными заболеваниями в Республике Тыва на 2000–2002 годы», в число которых вошли:

- Завоз ЙС.
- Йодирование мяса животных через кормовую соль.
- Групповая и индивидуальная йодная профилактика детей, беременных и кормящих женщин Антиструмином.
- На средства международной благотворительной организации KIWANIS в 2002 г. был закуплен и поставлен в Республику Тыва минисользавод по йодированию соли для животных, который прекратил свою работу в 2009 г.
- При мониторинге в 2008 г. по результатам анкетирования пищевая поваренная ЙС употребляется в 47% семей. Всем беременным женщинам назначаются препараты йода в женских консультациях. Уровень врожденного гипотиреоза снизился до показателей РФ. В 2009 г. проведен массовый профилактический осмотр «Национальный проект “Здоровье”» – ЙДЗ среди взрослого населения – 38,9% и транзитный гипотиреоз встречался у 20% новорожденных.

Нами также проанализированы данные официальной государственной статистики распространенности зоба среди всех групп населения в данном регионе. Данные на 100 тыс. населения представлены в табл. 7.

Динамики в отношении зоба среди всех возрастных групп не выявлено. Среди всех категорий населения отмечается значительный рост гипотиреоза, особенно среди детей – до 165 в абсолютных числах, 179,1 на 100 тыс. населения.

Указанные значения распространенности зоба оцениваются как высокие: на 67,2% выше среднероссийских показателей. Наиболее высокая заболеваемость зобом отмечается у детей и подростков.

Таким образом, профилактические мероприятия по предупреждению дефицита йода в Республике Тыва проводятся недостаточно, кроме того, очевидно, что в регионе тяжелого йодного дефицита требуются более усиленный контроль и мониторинг по профилактике ЙДЗ.

Заключение

Заболевания, связанные с дефицитом йода, полностью предотвратимы только при проведении популяционной профилактики ЙС (использование ее в питании, в том числе в пищевой промышленности).

Несмотря на принятые многокомплексные меры по профилактике йододефицитных заболеваний и снижение

Таблица 6. Динамика распространенности зоба в Республике Северная Осетия – Алания
Table 6. Dynamics of goiter prevalence rate in the Republic of North Ossetia

2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	p value	R ²
108,8	132,8	115,8	170,9	109,9	172,4	256,5	0,05	0,56

Таблица 7. Динамика распространенности зоба в Республике Тыва
Table 7. Dynamics of goiter prevalence rate in the Republic of Tuva

2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	p value	R ²
3648,5	3509,2	3371,7	3356,4	3395,6	3477,0	3611,2	0,829	0,01

уровня заболеваемости, в том числе врожденного гипотиреоза, в регионах не достигнуты целевые показатели. Кроме того, при снижении контроля за проведением профилактических мероприятий отмечается отрицательная статистическая динамика за короткие сроки наблюдения.

Таким образом, главной причиной отсутствия в России значительного прогресса в деле устранения дефицита йода в питании и связанных с ним заболеваний являются отсутствие закона о профилактике ЙДЗ и централизованной системы (как на федеральном, так и на региональном уровне), осуществляющей контроль за профилактическими мероприятиями. Добровольная модель потребления ЙС не отвечает международным критериям профилактических программ и доказывает отсутствие значимого эффекта в достижении прогресса ликвидации йодного дефицита. Необходимо законодательное внедрение массовой профилактики ЙДЗ.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Часть 1: поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовом обеспечении, выделенном на выполнение НИР «Молекулярно-генетические механизмы развития аутоиммунных и йододефицитных заболеваний щитовидной железы и новые горизонты для таргетной персонализированной терапии», выполняемой в рамках государственного задания 2017–2019 гг.

Financing source. Part 1. The research and analytical work at the manuscript preparation was performed under the financial support provided for research scientific work “Molecular and genetic mechanisms of autoimmune and iodine deficiency thyroid gland disorders and new frontiers of targeted personalized therapy” performed under the state assignment for years 2017–2019.

Благодарности. Выражаем благодарность главным внештатным эндокринологам Республики Татарстан, Республики Северная Осетия–Алания, Республики Тува.

Acknowledgement. We thank the leading non-staff endocrinologists of the Republic of Tatarstan, the Republic of North Ossetia–Alania, and the Republic of Tuva.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2015; 11 (1): 12–21.
[Platonova N.M. Iodnyi defitsit: sovremennoe sostoianie problemy. Klinicheskai i eksperimental'naia tireoidologiya. 2015; 11 (1): 12–21 (in Russian).]
2. О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом микронутриентов, развитию производства пищевых продуктов функционального и специализированного назначения. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ №31 от 14 июня 2013 г. Москва.
[O merakh po profilaktike zabolevani, obuslovlennykh defitsitom mikronutrientov, razvitiu proizvodstva pishchevykh produktov funktsional'nogo i spetsializirovannogo naznachenii. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF №31 ot 14 iunia 2013 g. Moscow (in Russian).]
3. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор по результатам мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. Проблемы эндокринологии. 2018; 64 (1): 21–37.
[Troschina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A., Panfilov K.O. Analiticheskii obzor po rezul'tatam monitoringa osnovnykh epidemiologicheskikh kharakteristik iodefitsitnykh zabolevani u naseleniia Rossiiskoi Federatsii za period 2009–2015 gg. Problemy endokrinologii. 2018; 64 (1): 21–37 (in Russian).]
4. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. Под. ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М., 2012.

[Troschina E.A., Platonova N.M., Abdulkhabirova F.M., Gerasimov G.A. Iodefitsitnye zabolevaniia v Rossiiskoi Federatsii: vremia priniatiia reshenii. Pod. red. I.I.Dedova, G.A.Melnichenko. Moscow, 2012 (in Russian).]

5. Платонова Н.М. Йододефицитные заболевания (профилактика, диагностика, лечение и мониторинг). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010.
[Platonova N.M. Iodefitsitnye zabolevaniia (profilaktika, diagnostika, lechenie i monitoring). Avto-ref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2010 (in Russian).]
6. Пешкова Г.П., Кирушин В.А., Ключникова Н.М., Акишин С.В. Питание и микронутриентная недостаточность населения Рязанской области. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2017; 70: 49–53.
[Peshkova G.P., Kiriushin V.A., Kliuchnikova N.M., Akishin S.V. Pitanie i mikronutrientnaia nedostatochnost' naseleniia Riazanskoi oblasti. Nauchno-meditsinskii vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ia. 2017; 70: 49–53 (in Russian).]
7. Кучма В.Р., Белякова Н.А., Ларева А.В. и др. Эффективность групповой йодной профилактики у детей, проживающих в йододефицитном регионе. Вопросы современной педиатрии. 2007; 6 (6): 28–30.
[Kuchma V.R., Belyakova N.A., Lareva A.V. i dr. Effektivnost' gruppovoi iodnoi profilaktiki u detei, prozhivaiushchikh v iodefitsitnom regione. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2007; 6 (6): 28–30 (in Russian).]
8. Краснов М.В., Краснов В.М., Будылина М.В. Проблема йодного дефицита на территории Чувашской республики. Педиатрия. 2015.
[Krasnov M.V., Krasnov V.M., Budylnina M.V. Problema iodnogo defitsita na territorii Chuvashskoi respublikii. Pediatriia. 2015 (in Russian).]
9. Соболева Д.Е. Йодное обеспечение взрослого населения Санкт-Петербурга. Инновационные технологии в эндокринологии Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». М., 2017; с. 530–1.
[Soboleva D.E. Iodnoe obespechenie vzroslogo naseleniia Sankt-Peterburga. Innovatsionnye tekhnologii v endokrinologii Sbornik tezisev III Vserossiiskogo endokrinologicheskogo kongressa s mezhduнародnym uchastiem. FGBU "Endokrinologicheskii nauchnyi tsentr" Minzdrava Rossii; OO "Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov". Moscow, 2017; p. 530–1 (in Russian).]
10. Камалов К.Г., Солтаханов Э.М., Газимагомедов Г.А. Распространенность эндемического зоба и йододефицита в популяции мальчиков в возрасте 11–13 лет в различных эколого-географических зонах республики Дагестан. Исследования и практика в медицине. 2018; 5 (3): 10–9.
[Kamalov K.G., Soltakhanov E.M., Gazimagomedov G.A. Rasprostranennost' endemicheskogo zoba i iodefitsita v populatsii mal'chikov v vozraste 11–13 let v razlichnykh ekologo-geograficheskikh zonakh respublikii Dagestan. Issledovaniia i praktika v meditsine. 2018; 5 (3): 10–9 (in Russian).]
11. Алимтеева К.А., Абушев С.А., Асельдерова З.М. Проблема йододефицита у детей на территории г. Махачкалы. Science prospect. Биотехнологии и медицина. 2015; 64 (1): 7–12.
[Alimiteva K.A., Abushev S.A., Asel'derova Z.M. Problema iodefitsita u detei na territorii g. Makhachkaly. Science prospect. Biotehnologii i meditsina. 2015; 64 (1): 7–12 (in Russian).]
12. Захохов Р.М., Узденова З.Х., Шогенова Ф.М. и др. Дифференцированная профилактика йодного дефицита у девочек Кабардино-Балкарии. Вестник новых медицинских технологий. 2013; 20 (2): 413.
[Zakhokhov R.M., Uzdеноva Z.Kh., Shogenova F.M. i dr. Differentsirovannaia profilaktika iodnogo defitsita u devochek Kabardino-Balkarii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2013; 20 (2): 413 (in Russian).]
13. Степанова Е.М., Морюгова Т.В., Авзалетдинова Д.Ш., Денисова С.А. Оценка эффективности йодной профилактики в г. Уфе. Медицинский вестник Башкортостана. 2016; 11 (6): 71–5.
[Stepanova E.M., Morugova T.V., Avzaletdinova D.Sh., Denisova S.A. Otsenka effektivnosti iodnoi profilaktiki v g. Ufe. Meditsinskii vestnik Bashkortostana. 2016; 11 (6): 71–5 (in Russian).]
14. Ямашкина Е.И., Мишарова А.П., Потапова А.С. и др. Образовательные мероприятия по профилактике йододефицитных заболеваний в республике Мордовия. Здоровье и образование в XXI веке. 2018; 20 (7): 70–5.
[Iamashkina E.I., Misharova A.P., Potapova A.S. et al. Obrazovatel'nye meropriatiia po profilaktike iodefitsitnykh zabolevani v respublikhe Mordovia. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2018; 20 (7): 70–5 (in Russian).]
15. Герасимов Г.А. Россия – страна контрастов. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2017; 13 (2): 6–12.
[Gerasimov G.A. Rossiia – strana kontrastov. Klinicheskai i eksperimental'naia tireoidologiya. 2017; 13 (2): 6–12 (in Russian).]
16. Краснов М.В., Краснов В.М., Григорьева М.Н. Динамика йодного дефицита и йододефицитных заболеваний на территории Чувашской Республики. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6: 10.
[Krasnov M.V., Krasnov V.M., Grigor'eva M.N. Dinamika iodnogo defitsita i iodefitsitnykh zabolevani na territorii Chuvashskoi Respubliki. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2016; 6: 10 (in Russian).]

17. Софронова Л.В., Кошечев С.Е., Трефилов Р.Н. Мониторинг тяжести йодного дефицита в Пермском регионе. Актуальные вопросы педиатрии материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. 2016; с. 106–10.
[Sofronova L.V., Koshcheev S.E., Trefilov R.N. Monitoring tiazhesti iodnogo defitsita v Permskom regione. Aktual'nye voprosy pediatrii materialy mezhtionalnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. 2016; p. 106–10 (in Russian).]
18. Сазонова О.В., Березин И.И., Бородин Л.М. и др. Йододефицитные состояния среди детей школьного возраста города Самара. Фундаментальные исследования. 2014; 10: 170–3.
[Sazonova O.V., Berezin I.I., Borodina L.M. et al. Iododefitsitnye sostoiianiia sredi detei shkol'nogo vozrasta goroda Samara. Fundamental'nye issledovaniia. 2014; 10: 170–3 (in Russian).]
19. Макарова О.Б., Суплотова Л.А., Шарух Г.В., Ковальжина Л.С. Эффективность программы профилактики йодного дефицита в Тюменской области. Медицинская наука и образование Урала. 2017; 18 (4): 159–61.
[Makarova O.B., Suplotova L.A., Sharukh G.V., Koval'zhina L.S. Effektivnost' programmy profilaktiki iodnogo defitsita v Tiimenskoi oblasti. Meditsinskaiia nauka i obrazovanie Urala. 2017; 18 (4): 159–61 (in Russian).]
20. Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Шарух Г.В., Ковальжина Л.С. Роль питания в профилактике и коррекции йододефицитных состояний на эндемичной территории. Вопросы питания. 2018; 87 (5): 27–36.
[Suplotova L.A., Makarova O.B., Sharukh G.V., Koval'zhina L.S. Rol' pitaniia v profilaktike i korrektsii iododefitsitnykh sostoianii na endemichnoi territorii. Voprosy pitaniia. 2018; 87 (5): 27–36 (in Russian).]
21. Осокина И.В. Йодный дефицит в Центральной Сибири. Исследования, профилактика, мониторинг. Saarbrücken: Palmarium academic publishing, 2013.
[Osokina I.V. Iodnyi defitsit v Tsentral'noi Sibiri. Issledovaniia, profilaktika, monitoring. Saarbrücken: Palmarium academic publishing, 2013 (in Russian).]
22. Елизарьева Л.А., Лобанов Ю.Ф. Оценка йодного дефицита по результатам неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз по Алтайскому краю и Республике Алтай. Современные проблемы науки и образования. 2014; 2.
[Elizar'eva L.A., Lobanov Yu.F. Otsenka iodnogo defitsita po rezul'tatam neonatal'nogo skринinga na vrozhdennyi gipotireoz po Altaiskomu kraiu i Respublike Altai. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2014; 2 (in Russian).]
23. Папушина А.Ю., Максимова Н.Б. География проявления йодной недостаточности по природным зонам Алтайского края. География и природопользование Сибири. 2016; 21: 136–9.
[Papushina A.Yu., Maksimova N.B. Geografiia proiavleniia iodnoi nedostatochnosti po prirodnyim zonom Altaiskogo kraia. Geografiia i prirodopol'zovanie Sibiri. 2016; 21: 136–9 (in Russian).]
24. Квиткова Л.В., Зинчук С.Ф., Затолокина Е.Н. Проблема йодного дефицита у жителей сельского региона. Сибирский медицинский журнал. 2009; 1: 70–2.
[Kvitkova L.V., Zinchuk S.F., Zatolokina E.N. Problema iodnogo defitsita u zhitelei sel'skogo regiona. Sibirskii meditsinskii zhurnal. 2009; 1: 70–2 (in Russian).]
25. Решетник Л.А., Гармаева С.Б., Самчук Д.П. и др. Современное состояние йодной эндемии в Иркутской области. Сибирский медицинский журнал. 2011; 1: 141–3.
[Reshetnik L.A., Garmayeva S.B., Samchuk D.P. et al. Sovremennoe sostoiianie iodnoi endemii v Irkutskoi oblasti. Sibirskii meditsinskii zhurnal. 2011; 1: 141–3 (in Russian).]
26. Тепешкина Н.В., Перевалов А.Я. Оценка эффективности профилактики йодного дефицита среди детского населения города Междуреченска Кемеровской области. Гигиена и санитария. 2016; 95 (5): 471–6.
[Tepeshkina N.V., Perevalov A.Ya. Otsenka effektivnosti profilaktiki iodnogo defitsita sredi detskogo naseleniia goroda Mezhdurechenska Kemerovskoi oblasti. Gigiena i sanitaria. 2016; 95 (5): 471–6 (in Russian).]
27. Суханов А.В., Рымар О.Д., Мустафина С.В., Денисова Д.В. Показатели когнитивной функции у подростков, проживающих в регионе с легким йодным дефицитом. Мир науки, культуры, образования. 2013; 38 (1): 267–71.
[Sukhanov A.V., Rymar O.D., Mustafina S.V., Denisova D.V. Pokazateli kognitivnoi funktsii u podrostkov, prozhivaiushchikh v regione s legkim iodnym defitsitom. Mir nauki, kul'tury, obrazovaniia. 2013; 38 (1): 267–71 (in Russian).]
28. Захаренко Р.В., Ножнова Л.П., Ковальский Ю.Г. и др. О качестве профилактики йододефицитных заболеваний у беременных женщин г. Хабаровска. Здравоохранение Дальнего Востока. 2014; 2 (60): 18–21.
[Zakharenko R.V., Nozhnova L.P., Koval'skii Yu.G. et al. O kachestve profilaktiki iododefitsitnykh zabolevaniy u beremennykh zhenshchin g. Khabarovska. Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka. 2014; 2 (60): 18–21 (in Russian).]
29. Горбачев А.Л., Луговая Е.А., Пермьякова И.Ю. и др. Йодный дефицит и эндемический зоб у детей различных районов Магаданской области. 2012.
[Gorbachev A.L., Lugovaia E.A., Permyakova I.Yu. et al. Iodnyi defitsit i endemicheskii zob u detei razlichnykh raionov Magadanskoi oblasti. 2012 (in Russian).]
30. World Health Organization, UNCSF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мельниченко Галина Афанасьевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института клинической эндокринологии, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: teofrast2000@mail.ru

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

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, глав. науч. сотр., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: doc-platonova@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6388-1544>

Панфилова Елена Александровна – врач-эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: e4erepanova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2770-1205>

Рыбакова Анастасия Андреевна – врач-эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: aamamykina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1248-9099>

Абдулхабилова Фатима Магомедовна – канд. мед. наук, зав. лаб. цитологии и цитогенетики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: a-fatima@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8580-2421

Бостанова Фатима Аслановна – клинический ординатор, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: fabostanova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-9536>

Galina A. Melnichenko – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full. Prof., Endocrinology Research Centre. E-mail: teofrast2000@mail.ru

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

Nadegda M. Platonova – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: doc-platonova@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6388-1544>

Elena A. Panfilova – endocrinologist, Endocrinology Research Centre. E-mail: e4erepanova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2770-1205>

Anastasia A. Rybakova – endocrinologist, Endocrinology Research Centre. E-mail: aamamykina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1248-9099>

Fatima M. Abdulkhabirova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: a-fatima@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8580-2421

Fatima A. Bostanova – Clinical Resident, Endocrinology Research Centre. E-mail: fabostanova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-9536>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Субклинический гипотиреоз и эссенциальная артериальная гипертензия: особенности суточной динамики артериальной жесткости у коморбидных больных

Л.А.Андреева^{✉1,2}, Л.А.Панченкова¹, Е.А.Трошина³, Х.А.Хамидова¹, А.М.Гагиева²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

[✉]arfelia_marnessa@mail.ru

Аннотация

Цель. Выявить особенности суточной динамики артериальной жесткости у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) и субклиническим гипотиреозом (СГ).

Материал и методы. Обследованы 78 пациентов с ЭАГ в возрасте 50 [42; 54] лет, разделенных на 2 группы: артериальная гипертензия (АГ) – 48 (61,5%) и АГ+СГ – 30 (38,5%). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Всем обследуемым проводилось 24-часовое суточное мониторирование артериального давления (BPLab Vasotens, Россия) с регистрацией показателей артериальной жесткости: скорость пульсовой волны (СПВ), PWVao (м/с); время распространения отраженной волны – RWTT (мс); индекс жесткости артерий – ASI (мм рт. ст.). Индекс времени нормальной СПВ (Pulse Time Index of Norm – PTIN) рассчитывали как процент от 24-часового периода, в течение которого СПВ не превышает 10 м/с. Расчет сосудистого возраста осуществляли по Фремингемской шкале риска SCORE, модифицированной по D'Agostino. Индекс коморбидности определяли по шкале Charlson.

Результаты. Анализ суточной динамики показателей артериальной жесткости у пациентов с ЭАГ и наличием эндокринной патологии продемонстрировал, что СГ оказывает отрицательное влияние на упруго-эластические свойства артерий, что подтверждается достоверно более высокими значениями СПВ, PWVao и ASI, в том числе в ночные часы, а также более низкими показателями индекса PTIN по сравнению с пациентами с изолированной АГ. Также можно предположить, что ухудшение артериальной жесткости в группе больных АГ+СГ более выражены, учитывая достоверно высокий сосудистый возраст в данной группе, связанный с возрастанием числа коморбидной патологии по сравнению с группой АГ.

Заключение. Выявленные в ходе исследования наиболее выраженные ухудшения суточных показателей артериальной жесткости в группе коморбидных больных ЭАГ и СГ, а также превышение сосудистого возраста над хронологическим и наличие достоверной корреляционной связи с индексом коморбидности позволяют рекомендовать оценку данных показателей у пациентов с кардиоэндокринной патологией для оценки истинного риска сердечно-сосудистых осложнений и подбора адекватной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, коморбидность, артериальная жесткость, скорость пульсовой волны, время отраженной волны, индекс жесткости артерий, сосудистый возраст.

Для цитирования: Андреева Л.А., Панченкова Л.А., Трошина Е.А. Субклинический гипотиреоз и эссенциальная артериальная гипертензия: особенности суточной динамики артериальной жесткости у коморбидных больных. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 21–25. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190362

Original Article

Subclinical hypothyroidism and essential arterial hypertension: features of daily profiles of arterial stiffness in comorbid patients

Liaisn A. Andreeva^{✉1,2}, Liudmila A. Panchenkova¹, Ekaterina A. Troshina³, Khadizhat A. Khamidova¹, Aida M. Gagieva²

¹A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Polyclinic №1 Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

[✉]arfelia_marnessa@mail.ru

Abstract

Aim. To identify the features of the daily dynamics of arterial stiffness in patients with essential arterial hypertension (EAH) and subclinical hypothyroidism (SH).

Material and methods. The study involved 78 patients with EAH aged 50 [42; 54] years, divided into 2 groups: AH – 48 (61.5%) and AH+SH – 30 (38.5%). The control group (CG) consisted of 30 healthy individuals, comparable in age and sex. All subjects underwent 24-hour daily monitoring of blood pressure (BPLab Vasotens, Russia) with recording daily arterial stiffness indicators: pulse wave velocity, PWVao; reflected wave transit time, RWTT; arterial stiffness index, ASI. The time index of the normal PWV (Pulse Time Index of Norm – PTIN) was calculated as a percentage of the 24-hour period during which the PWV does not exceed 10 m/s. The calculation of vascular age was carried out according to the Framingham SCORE risk scale modified according to D'Agostino. The comorbidity index was determined on a Charlson scale.

Results. Analysis of the daily dynamics of arterial stiffness in patients with EAH and the presence of endocrine pathology showed that SH have a negative effect on elastic properties of the arteries, which is confirmed by significantly higher values of PWVao and arterial stiffness index, ASI, including at night, as well as lower PTIN indices compared with patients with isolated EAH. It can also be assumed that the worsening of arterial stiffness in the group of patients with AG+SH is more pronounced, given the significantly higher vascular age in this group of patients, associated with an increase in the number of comorbid pathology, compared with the AH group.

Conclusion. The most pronounced deterioration of diurnal arterial stiffness indicators in the group of comorbid patients with EAH and SH, as well as the excess of vascular age over chronological and reliable correlation with the comorbidity index, revealed during the study, suggests an assessment of these indicators in patients with cardioendocrine pathology to assess the true risk cardiovascular complications and the selection of adequate therapy.

Key words: arterial hypertension, comorbid, arterial stiffness, pulse wave velocity, reflected wave transit time, arterial stiffness index, vascular age.

For citation: Andreeva L.A., Panchenkova L.A., Troshina E.A. Subclinical hypothyroidism and essential arterial hypertension: features of daily profiles of arterial stiffness in comorbid patients. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 21–25. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190362

Введение

Изучение артериальной гипертензии (АГ) как основной причины фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по-прежнему остается актуальным в

силу ее широкого распространения во всем мире [1]. Кроме того, суммарный риск ССО зависит также от поражения органов-мишеней, в том числе и от упруго-эластических свойств артерий. Известно, что АГ ассоциируется с

Таблица 1. Распределение обследованных лиц по полу и антропометрическим показателям (Ме [Q25%; Q75%])
Table 1. Distribution of examined study participants by gender and anthropometric measures (Me [Q25%; Q75%])

Показатель	КГ (n=30)	АГ (n=48)	АГ+СГ (n=30)
Мужчины, n (%)	19 (63%)	29 (60%)	11 (38%) * **
Женщины, n (%)	11 (37%)	19 (40%)	19 (62%) * **
Индекс массы тела, кг/м ²	26 [24; 27]	26 [25; 27]	32 [31; 35] * **
Объем талии, см	85 [82; 88]	87 [84; 92]	102 [99; 108] * **

Здесь и далее в табл. 2, 3: *различие с КГ ($p<0,05$); **различие с группой АГ ($p<0,05$).Here and throughout tables 2 and 3: *difference in comparison with control group – CG ($p<0.05$); **difference in comparison with arterial hypertension group – AH ($p<0.05$).**Таблица 2. Лабораторные данные обследованных пациентов (Ме [Q25%; Q75%])**
Table 2. Laboratory data of the examined patients (Me [Q25%; Q75%])

Показатель	КГ (n=30)	АГ (n=48)	АГ+СГ (n=30)
Холестерин, ммоль/л (n=3,5–6,2)	4,8 [4,6; 5,1]	5,0 [4,9; 5,4]*	5,7 [4,9; 5,5]* **
Триглицериды, ммоль/л (n=0,11–2)	1,4 [1,4; 1,6]	1,2 [1,1; 1,6]*	1,7 [1,0; 1,7]**
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л ($n\geq 1,15$)	1,2 [1,3; 1,5]	1,5 [1,4; 1,6]	1,4 [1,4; 1,7]
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л (n=0–3,8)	2,6 [1,1; 3,4]	2,8 [2,6; 2,9]*	3,5 [2,5; 3,0]* **
Глюкоза, ммоль/л (n=4–6,1)	5,0 [4,8; 5,2]	5,1 [4,9; 5,2]	5,1 [4,8; 5,2]
ТТГ, мкМЕ/мл (n=0,23–3,4)	1,5 [1,3; 1,9]	1,4 [1,3; 1,6]	7,1 [6,4; 8,8]* **
Тироксин свободный (Т4), пмоль/л (n=10,0–23,2)	–	–	11,4 [9,8; 13,9]

прогрессивным увеличением жесткости артерий, что, с точки зрения теории P.Nilson и соавт. (2009 г.), трактуется как раннее сосудистое старение [2, 3]. Кроме того, на снижение эластичности сосудистой стенки могут оказывать влияние патофизиологические аспекты сопутствующей коморбидной патологии [4–6].

АГ может существенно усугубляться при заболеваниях щитовидной железы, прежде всего за счет эндотелиальной дисфункции и нарушения расслабления гладкомышечных клеток сосудов на фоне дефицита тиреоидных гормонов, что приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления [7, 8]. Так, гипотиреоз сопровождается развитием атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности, гиперкоагуляции, гипергомоцистеинемии и повышением уровня С-реактивного белка, что вносит вклад в развитие ССО [9]. При СГ нередко отмечается развитие инсулинорезистентности, поскольку тиреоидные гормоны оказывают влияние на процессы глюконеогенеза в печени (транслокация фермента печени глюкозного транспортера 4-го типа) и метаболизм гликогена, а также передачу инсулинового сигнала за счет воздействия на ряд генов в гепатоцитах [10, 11]. В нескольких исследованиях показано, что дисфункция эндотелия обнаруживается даже при нормальном уровне тиреотропного гормона (ТТГ) и ухудшается по мере его возрастания [12, 13]. В литературе описано влияние СГ на раннее развитие ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от пола, возраста и предшествующей патологии сердечно-сосудистой системы [14, 15].

В настоящее время в качестве маркера поражения сосудистой стенки и независимого фактора сердечно-сосудистого риска утверждена скорость пульсовой волны (СПВ) >10 м/с (Всероссийское научное общество кардиологов, 2010; ESH/ESC, 2013) [16, 17]. Большое значение отводится оценке артериальной жесткости по данным СПВ в аорте (выше 8,3 м/с – предиктор поражения органов-мишеней) [18]. Исследовательский интерес смещается в сторону изучения ее суточной динамики. Так, выявлено, что у нормотензивных лиц отмечается снижение ночной СПВ, в то время как у лиц с нелеченой АГ и АГ в составе метаболического синдрома и ИБС такого снижения не наблюдается [19]. Помимо традиционных измерений артериаль-

ной ригидности в последнее время изучается роль индекса РТИН, отражающего процентное соотношение времени суток, в течение которого СПВ не превышала 10 м/с [20, 21].

Таким образом, суточная динамика артериальной жесткости и ее влияние на сосудистый возраст у гипертензивных пациентов с сопутствующими коморбидными заболеваниями остается малоизученной, в том числе у пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ).

Цель – выявить особенности суточной динамики артериальной жесткости у пациентов с эссенциальной АГ (ЭАГ) и СГ.

Материал и методы

Обследованы 78 пациентов с ЭАГ в возрасте 50 [42; 54] лет, разделенных на 2 группы: АГ – 48 (61,5%) и АГ+СГ – 30 (38,5%). Контрольную группу (КГ) составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

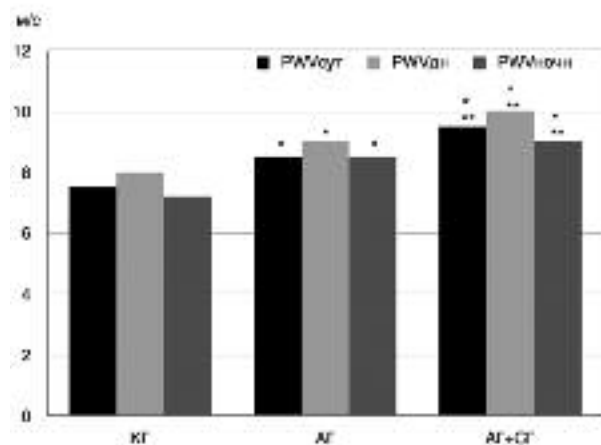
Из исследования исключались пациенты с симптоматической АГ, ассоциированными клиническими состояниями (ИБС, цереброваскулярная болезнь, заболевания периферических артерий, гипертоническая ретинопатия), а также с тяжелыми нарушениями ритма и проводимости (мерцание и трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени), пороками сердца, некоронарогенными заболеваниями миокарда (миокардиты, дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия), сахарным диабетом.

АГ диагностировали при повышении систолического артериального давления (АД) ≥ 140 мм рт. ст., диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст., зафиксированного врачом более 3 раз (Всероссийское научное общество кардиологов, 2013) [22]. СГ определяли согласно критериям Американской тиреологической ассоциации (American thyroid association) и Европейской тиреологической ассоциации (European thyroid association) при уровне ТТГ от 4 до 10 мкМЕ/мл при нормальных значениях тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) [23].

Всем пациентам проведены оценка биохимических показателей крови, ультразвуковое исследование щитовидной железы, оценка артериальной ригидности с помощью 24-часового суточного мониторирования АД (BPLab v.3.2., «Петр Телегин», Россия). В исследование включались протоколы суточного мониторирования АД с валидностью более 70% (не менее 20 валидных измерений в дневное время и не менее 7 – в ночное время), индивидуальным определе-

Рис. 1. Суточная динамика СПВ.

Fig. 1. Pulse-wave velocity (PWV) 24-hour dynamics.

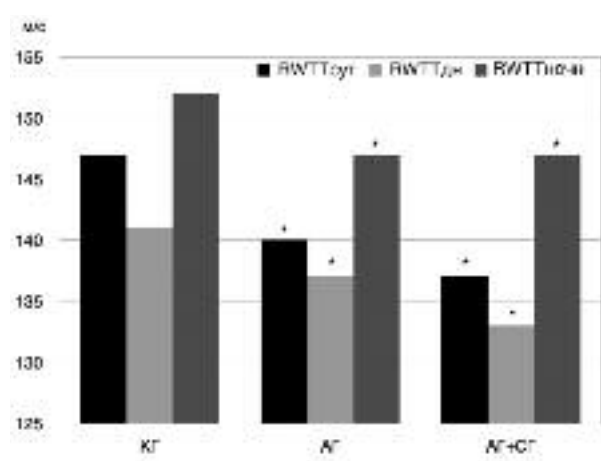


*Здесь и далее в рис. 2–4: различия с КГ ($p < 0,05$); **различия с группой АГ ($p < 0,05$).

*Here and throughout fig. 2–4: difference in comparison with CG ($p < 0.05$); ** difference in comparison with AH group ($p < 0.05$).

Рис. 2. Суточная динамика времени отраженной волны.

Fig. 2. Timing of the reflected waves 24-hour dynamics.



нием дневного и ночного времени согласно дневнику активности пациента. Для оценки 24-часовой СПВ рассчитывали индекс времени нормальной СПВ (Pulse Time Index of Norm, PTIN), определяемый как процент от 24-часового периода, в течение которого СПВ не превышает 10 м/с. Расчет сосудистого возраста проводили по Фремингемской шкале риска SCORE, модифицированной по D'Agostino. Индекс риска SCORE необходимо определяли по шкале Charlson.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов программ Statistica 10.0 (StatSoft, 2012). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Во всех группах преобладали пациенты с длительностью АГ менее 5 лет и отягощенной наследственностью по заболеванию. Распределение пациентов по степени и длительности АГ были сопоставимы во всех исследуемых группах. Участники исследуемых групп также были сопоставимы по классам и дозировкам антигипертензивной терапии, а уровень АД находился в пределах референсных значений.

Всем пациентам проведена оценка биохимических показателей крови (табл. 2^{##}).

Результаты

Анализ среднесуточных, среднедневных и средненочных (PWV_{ао} сут/дн/ноч) показателей СПВ выявил статистически значимо более высокие цифры во всех исследуемых

Рис. 3. Суточная динамика индекса ригидности в исследуемых группах.

Fig. 3. Rigidity index 24-hour dynamics in studied groups.

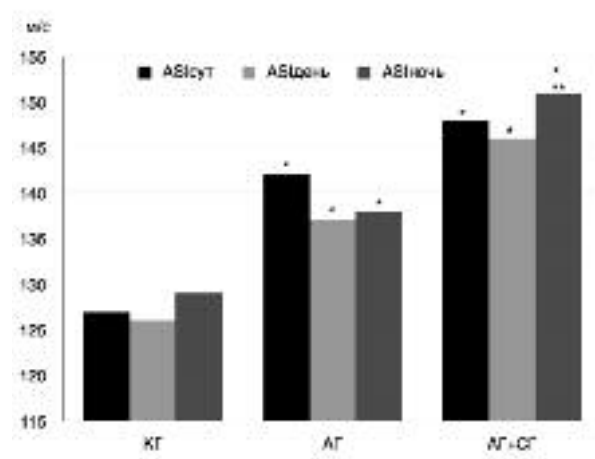
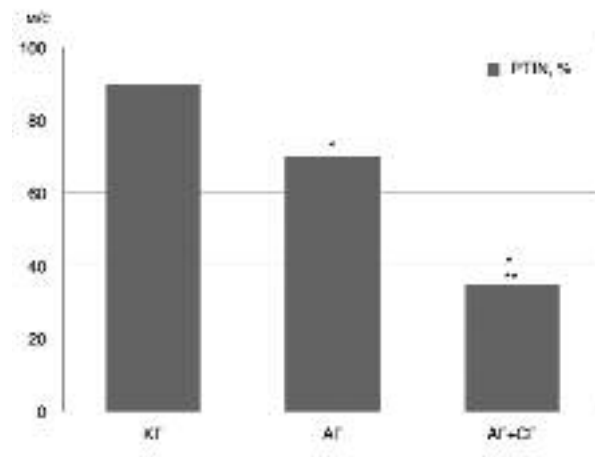
**Рис. 4. Показатели индекса PTIN в исследуемых группах.**

Fig. 4. PTIN index values in studied groups.



группах по сравнению с КГ (7,9 [7,6; 8,1]; 8,4 [7,8; 9,3]; 7,8 [7,1; 8,2]) – АГ (9,2 [8,1; 9,7]; 9,5 [8,75; 10,1]; 9,0 [8,4; 9,8]; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$), АГ+СГ (10,3 [9,4; 10,7]; 10,5 [9,6; 11,2]; 9,6 [8,7; 10,4]; $p < 0,001$; $p < 0,002$; $p < 0,002$). Также отмечены достоверно более высокие показатели СПВ (PWV_{ао}) в течение суток в группе АГ+СГ по сравнению с группой АГ соответственно ($p < 0,001$; $p < 0,001$); рис. 1.

При анализе суточных показателей времени отраженной волны (RWT_{сут/дн/ноч}) во всех исследуемых группах выявлены достоверно более низкие показатели только по сравнению с КГ (149 [139; 163]; 147 [137; 157]; 152 [144; 168]) – АГ (141 [134; 147]; 138 [130; 146]; 144 [137; 150]; $p < 0,01$; $p < 0,004$; $p < 0,004$), АГ+СГ (139 [134; 149]; 135 [132; 144]; 147 [141; 158]; $p < 0,002$; $p < 0,01$; $p < 0,002$); рис. 2.

Анализ показателя индекса ригидности в течение суток (AS_{сут/дн/ноч}) в исследуемых группах выявил его достоверное увеличение во всех исследуемых группах по сравнению с КГ (128 [118; 147]; 128 [120; 133]; 130 [115; 142]) – АГ (143 [124; 165]; 138 [125; 170]; 139 [121; 157]; $p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$), АГ+СГ (149 [143; 167]; 148 [133; 161]; 152 [138; 191]; $p < 0,01$; $p < 0,009$; $p < 0,005$). Наибольший интерес представляли изменения этого показателя в ночное время. Он оказался достоверно выше в группе АГ+СГ по сравнению с КГ ($p < 0,01$) и группой АГ ($p < 0,005$); рис. 3.

При сравнительном анализе индекса PTIN выявлены достоверно наиболее низкие его значения в группах коморбидных больных, в том числе и после поправки на рост –

Таблица 3. Сосудистый возраст и индекс коморбидности у обследованных пациентов
Table 3. Vascular age and comorbidity index in examined patients

Показатель	КГ (n=30)	АГ(n=48)	АГ+СГ (n=30)
Хронологический возраст, лет	50 [41; 53]	50 [43; 53]	53 [42; 56]
Сосудистый возраст, лет	52 [43; 55]	52 [44; 56]*	61 [50; 69]* **
Индекс коморбидности по Charlson, баллы	1 [0,5; 2]	2 [1; 3]	3 [2; 4]* **

*Различие между биологическим и сосудистым возрастом внутри группы ($p < 0,05$).*Difference between biological and vascular age in studied group ($p < 0,05$).**Таблица 4. Корреляционный анализ показателей сосудистого и хронологического возраста и индекса коморбидности у пациентов с ЭАГ (n=48)**
Table 4. Correlation analysis of vascular and chronological age numbers and comorbidity index in patients with EAH (n=48)

Показатели	Сосудистый возраст по D'Agostino, лет	Хронологический возраст, лет
	r	r
Индекс коморбидности по Charlson, баллы	0,79	0,69

Примечание. Здесь и далее в табл. 5: r – теснота связи.

Note. Here and throughout table 5: r – correlation ratio.

Таблица 5. Корреляционный анализ показателей сосудистого и биологического возраста и индекса коморбидности у коморбидных больных ЭАГ и СГ (n=30)
Table 5. Correlation analysis of vascular and chronological age numbers and comorbidity index in comorbid patients with essential AH and subclinical hypothyroidism (n=30)

Показатели	Сосудистый возраст по D'Agostino, лет	Хронологический возраст, лет
	r	r
Индекс коморбидности по Charlson, баллы	0,58	0,46

36% в группе АГ+СГ против 86% (90%) в КГ и 74% в группе АГ (рис. 4).

В группе АГ+СГ сосудистый возраст был выше по сравнению с группами АГ и АГ+МС (метаболический синдром). Кроме того, сосудистый возраст в группе больных СГ достоверно превышал хронологический (паспортный) возраст (табл. 3).

Корреляционный анализ, проведенный в группе больных АГ, выявил статистически значимую корреляционную связь сосудистого возраста с индексом коморбидности ($r=0,79$); табл. 4.

В группе АГ+СГ сосудистый и хронологический возраст были достоверно связаны с индексом коморбидности ($r=0,58$ и $r=0,46$ соответственно); табл. 5.

Обсуждение

Оценка динамики суточных показателей артериальной жесткости в нашем исследовании продемонстрировала наиболее выраженные изменения у коморбидных больных, о чем свидетельствуют достоверно более высокие значения СПВ (PWVao) в дневные и ночные часы в группе АГ+СГ по сравнению с группами АГ и КГ. Процент значений СПВ, не превышающих 10 м/с (индекс РТИН), также оказался статистически значимо ниже в группах АГ+МС и АГ+СГ по сравнению с КГ и группой АГ. В то же время оценка ASI продемонстрировала достоверно более высокие его значения в группе АГ+СГ в ночные часы по сравнению с КГ и группой АГ. Причем в ночные часы отмечались статистически значимо наиболее высокие цифры индекса ригидности артерий в группе АГ+СГ что, скорее всего, обусловлено преобладанием патологического суточного профиля «найт-пикер» у пациентов с СГ и может быть связано с более высоким риском развития ИБС у данной группы коморбидных больных. Изменения времени отраженной волны (RWTT) в течение суток было достоверно ниже во всех исследуемых группах (АГ, АГ+СГ) по сравнению с КГ, что косвенно может указывать на ухудшение эластических свойств артериальной стенки. Однако внутригрупповых различий этого показателя не отмечалось.

В нашем исследовании пациенты всех исследуемых групп сопоставимы по хронологическому возрасту, однако

сосудистый возраст в группах АГ и АГ+СГ достоверно выше, чем в группе контроля. Кроме того, внутри группы достоверно наиболее высокий сосудистый возраст отмечен в группе АГ+СГ, что, вероятно, связано с более высоким значением индекса коморбидности, что подтверждается прямой достоверной связью повышения сосудистого возраста при увеличении индекса коморбидности во всех исследуемых группах (АГ – $r=0,79$; АГ+СГ – $r=0,58$).

Заключение

С учетом полученных данных можно предположить, что наличие коморбидной патологии даже на доклинической стадии способно повлиять на ухудшение упруго-эластических свойств сосудистой стенки и стать причиной более высокого риска ССО. Таким образом, тщательный анализ показателей артериальной жесткости в течение суток, а также расчет индекса коморбидности у пациентов с кардиоэндокринной патологией позволит своевременно направить усилия врача и пациента на предупреждение развития необратимой патологии артериальных сосудов и будет способствовать дифференцированной фармакотерапии.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении данного исследования.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» (№01-06 от 28.01.2016).

Дополнительная информация

**Фрагмент исследования выполнен в рамках госзадания «Молекулярно-генетические механизмы развития аутоиммунных и йододефицитных заболеваний щитовидной железы и новые горизонты для таргетной персонализированной терапии» на 2017–2019 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 4: 4–14. [Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. Arterial'naia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE-RF. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 4: 4–14 (in Russian).]
- Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. Hypertension 2009; 54: 3–10.
- Арутюнов А.Г., Ноздрин А.В., Шавгулидзе К.Б. и др. Различия паспортного и биологического (фактического) возраста в популяции российских пациентов, страдающих артериальной гипертонией (анализ регистра «ГИПЕРИОН»). Терапевтический архив. 2018; 4: 21–8. [Arutunov A.G., Nozdrin A.V., Shavgulidze K.B. et al. Razlichia pasportnogo i biologicheskogo (fakticheskogo) vozrasta v populiatsii rossiskikh patsientov, stradiushchikh arterial'noi gipertenziei (analiz registra "GIPERION"). Therapeutic archive. 2018; 4: 21–8 (in Russian).]
- Андреева Л.А., Панченкова Л.А., Хамидова Х.А. и др. Артериальная жесткость, центральная гемодинамика у пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с коморбидной патологией. III съезд Уральского федерального округа. Екатеринбург, 2016; с. 42–3. [Andreeva L.A., Panchenkova L.A., Khamidova Kh.A. et al. Arterial'naia zhestkost', tsentral'naia gemodinamika u patsientov s gipertonicheskoi bolezniu, assotsirovannoi s komorbidnoi patologiei. III s'ezd Ural'skogo federal'nogo okruga. Ekaterinburg, 2016; p. 42–3 (in Russian).]
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Бюника Медиа, 2015. [Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. Arterial'naia gipertoniiia v XXI veke: dostizheniia, problemy, perspektivy. 2-e izd., pererab. i dop. M.: Bionika Media, 2015 (in Russian).]
- Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. Кардиология. 2018; 58 (9S): 29–38. [Tarlovskaya E.I. Komorbidnost' i polimorbidnost' – sovremennaya traktovka i nasushchnye zadachi, stoiaschie pered terapevicheskimi soobshchestvom. Kardiologiya. 2018; 58 (9S): 29–38 (in Russian).]
- Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. I.I.Dedova, G.A.Mel'nikhenko. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
- Бланкова, З.Н., Агеев Ф.Т., Середина Е.М. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ. 2014; 13: 980. [Blankova, Z.N., Ageev F.T., Seredenina E.M. Gipotireoz i serdechno-sosudistye zabolevaniia. RMZh. 2014; 13: 980 (in Russian).]
- Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid Hormones and the Metabolic Syndrome. Eur Thyroid J 2013; 2 (2): 83–92.
- Zayed EA, Ainschok AA, Elshazly KA et al. Improvement of insulin resistance via increase of GLUT4 and PPARγ in metabolic syndrome-induced rats treated with omega-3 fatty acid or l-carnitine. J Biochem Mol Toxicol 2018; 26: e22218.
- Бобрин М.И. Взаимное влияние тиреоидного и углеводного обмена. Парадигмы и парадоксы. Междунар. эндокринологич. журн. 2015; 3 (67): 127–32. [Bobrik M.I. Vzaимnoe vliianie tireoidnogo i uglevodnogo obmena. Paradigmy i paradoksy. Mezhdunar. endokrinologich. zhurn. 2015; 3 (67): 127–32 (in Russian).]
- Tudoran M, Tudoran C. Particularities of endothelial dysfunction in hypothyroid patients. Kardiolog Pol 2015; 73 (5): 337–43.
- Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В. и др. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе. Клини. и эксперимент. тиреология. 2014; 10 (2): 16–21. [Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V. et al. Vzaимosviaz' mezhdu urovnem TTG i nekotoryimi faktorami serdechno-sosudistogo riska pri autoimmunnom tireoide i subklinicheskom gipotireoze. Klin. i eksperiment. tireologiya. 2014; 10 (2): 16–21 (in Russian).]
- Le TN, Celi FS, Wickham EP. Thyrotropin Levels Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Euthyroid Adolescents. Thyroid 2016; 26 (10): 1441–9.
- Волкова А.Р., Красильникова Е.И., Дора С.В. и др. Тиреоидный статус и выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. Вестн. Рос. военно-медицинской академии. 2014; 2 (46): 32–5. [Volkova A.R., Krasil'nikova E.I., Dora S.V. et al. Tireoidnyi status i vyrazhennost' koronarnogo ateroskleroza u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa. Vestn. Ros. voenno-meditsinskoi akademii. 2014; 2 (46): 32–5 (in Russian).]
- Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 6 (Прил. 2). [Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG), Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (treti peresmotr). Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2010; 6 (Pril. 2) (in Russian).]
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 European Society of Hypertension-European of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.
- Jin Tan, Yinghua Pei, Qi Hua et al. Aortic pulse wave Velocity is associated with measures of subclinical target organ damage in patients with mild hypertension. Cell Biochem Biophys 2014; 70: 167.
- Панченкова Л.А., Хамидова Х.А., Шелковникова М.О. и др. Суточное мониторирование артериальной ригидности у коморбидных больных с сердечно-сосудистой патологией. Казанский мед. журн. 2016; 97 (1): 5–12. [Panchenkova L.A., Khamidova Kh.A., Shelkovnikova M.O. et al. Sutocnoe monitorirovanie arterial'noi rigidnosti u komorbidnykh bol'nykh s serdechno-sosudistoi patologiei. Kazanskii med. zhurn. 2016; 97 (1): 5–12 (in Russian).]
- Андреева Л.А. Связь индекса «Pulse Time Index of Norm» с массой миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертонией в составе метаболического синдрома и гипотиреозом. XXXIX Итоговая научная конференция молодых ученых 3–4 апреля 2017 г. на базе МГМСУ им А.И.Евдокимова; с. 181–2. [Andreeva L.A. Sviaz' indeksa "Pulse Time Index of Norm" s massoi miokarda levogo zheludochka u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei v sostave metabolicheskogo sindroma i gipotireozom. XXXIX Itogovaia nauchnaia konferentsiia molodykh uchenykh 3–4 aprilia 2017 g. na baze MGMSU im A.I.Evdokimova; p. 181–2 (in Russian).]
- Posokhov IN, Kulikova NN, Starchenkova IV et al. The "Pulse Time Index of Norm" highly correlates with the left ventricular mass index in patients with arterial hypertension. Vascular Health Risk Management 2014; 10: 139–44.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Порожа А.Н. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клини. рекомендации. 2013. [Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Rogozha A.N. et al. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klin. rekomendatsii. 2013 (in Russian).]
- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2015; 4 (3): 149–63.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Андреева Ляйсан Альбертовна – аспирант каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», участковый терапевт ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ. E-mail: arfelia_marnessa@mail.ru

Панченкова Людмила Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: lapanchenkova@mail.ru

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

Хамидова Хадиджат Ахмедовна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: k.khamidova@mail.ru

Гагиева Аида Маирбековна – врач-терапевт, врач-гастроэнтеролог ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ. E-mail: aida133@mail.ru

Liaisn A. Andreeva – Graduate Student, A.I. Yevdokimov Moscow State University, medicine physician, Polyclinic №1 Administration of the President of the Russian Federation. E-mail: arfelia_marnessa@mail.ru

Liudmila A. Panchenkova – D. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University. E-mail: lapanchenkova@mail.ru

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

Khadizhat A. Khamidova – Cand. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University. E-mail: k.khamidova@mail.ru

Aida M. Gagieva – medicine physician, gastroenterologist, Polyclinic №1 Administration of the President of the Russian Federation. E-mail: aida133@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Результаты первого российского многоцентрового неинтервенционного исследования глюкометра Контур ТС

М.В.Шестакова^{✉1}, Л.Л.Болотская¹, М.В.Вербовая², М.Р.Лукина³, Е.Г.Рыкова⁴, Е.О.Тен⁵, Н.В.Куприянова-Ашина⁶, Е.С.Тиунова⁷, Е.А.Жданова⁸, Л.Ю.Шабанова⁹, Н.Ю.Тарадайко¹⁰, А.С.Малишевская¹¹, А.А.Вачугова¹², К.В.Согомонян¹³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ООО «Центр "Диабет"», Самара, Россия;

³БМУ «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области, Курск, Россия;

⁴ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия;

⁵СПбГБУЗ «Городская поликлиника №94», Санкт-Петербург, Россия;

⁶АУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

⁷ООО «Частная клиника-салон "Роден"», Пермь, Россия;

⁸АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», Воронеж, Россия;

⁹НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный» ОАО «РЖД», Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁰ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко», Нижний Новгород, Россия;

¹¹ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

¹²ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1», Волгоград, Россия;

¹³ГБУЗ «Городская поликлиника №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ nephro@endocrincentr.ru

Аннотация

Цель. Оценка пригодности глюкометра Контур ТС (Contour® TS, Ascensia Diabetes Care*) – системы контроля уровня глюкозы крови и его характеристик при повседневном использовании российскими пациентами с инсулинозависимым сахарным диабетом (СД) 1 и 2-го типа и врачами-эндокринологами.

Дизайн исследования. Согласно критериям включения, в программе были зарегистрированы 3759 пациентов, из них закончили исследование по 3 визитам 3599 пациентов. Неинтервенционное исследование было проведено в 84 медицинских центрах Российской Федерации в период с октября 2013 г. по июнь 2015 г. Возраст пациентов на инсулине и комбинированной сахароснижающей терапии составил 18 лет и старше.

Результаты. В наблюдательную программу были включены 1126 (31,29%) пациентов с СД 1-го типа и 2473 (68,71%) пациента с СД 2-го типа. После перехода на использование глюкометра Контур ТС при сохраненных режимах инсулинотерапии было отмечено увеличение частоты измерения глюкозы крови ($p < 0,0001$). При оценке удовлетворенности прибором практически на все вопросы более 90% пациентов и 95% врачей-исследователей дали ответы «хорошо» и «отлично». При оценке качества жизни пациентов по шкале EQ-5D отмечен рост этого показателя через 6 мес ($p < 0,0001$). В течение проведения исследования не было зарегистрировано ни одного связанного с глюкометром инцидента. В ходе исследования были получены дополнительные данные из общей клинической практики каждого пациента, которые позволили установить достоверное снижение показателя гликированного гемоглобина и препрандиальной глюкозы крови уже через 3 мес на 2-м визите, достоверное снижение зарегистрированных эпизодов гипогликемии в расчете на одного пациента. В ходе исследования были получены дополнительные данные по виду пероральной сахароснижающей терапии и распространенности макро- и микрососудистых осложнений. Наибольший процент составили непролиферативная ретинопатия и нефропатия на стадии альбуминурии. В сопутствующих заболеваниях преобладали артериальная гипертензия, дислипидемия и ишемическая болезнь сердца.

Выводы. Использование пациентами глюкометра Контур ТС при сохраненных режимах инсулинотерапии привело к увеличению частоты измерений глюкозы крови до 4–6 раз в течение дня и статистически значимому улучшению контроля глюкозы крови.

Ключевые слова: неинтервенционное исследование, сахарный диабет, инсулинотерапия, глюкометр, контроль гликемии.

Для цитирования: Шестакова М.В., Болотская Л.Л., Вербовая М.В. и др. Результаты первого российского многоцентрового неинтервенционного исследования глюкометра Контур ТС. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 26–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190308

Original Article

Results of the first Russian multicenter non-interventional study of Contour® TS glucometer

Marina V. Shestakova^{✉1}, Liubov L. Bolotskaya¹, Mariia V. Verbovaia², Marina R. Lukina³, Elena G. Rykova⁴, Ekaterina O. Ten⁵, Nina V. Kupriyanova-Ashina⁶, Ekaterina S. Tiunova⁷, Elena A. Zhdanova⁸, Lala lu. Shabanova⁹, Natalia lu. Taradaiko¹⁰, Anna S. Malishevskaya¹¹, Alla A. Vachugova¹², Karine V. Sogomonian¹³

¹National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia;

²Center "Diabetes", Samara, Russia;

³Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia;

⁴Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia;

⁵City Polyclinic №94, Saint Petersburg, Russia;

⁶Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

⁷Private Clinic Salon "Roden", Perm, Russia;

⁸Voronezh Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Voronezh, Russia;

⁹Road Clinical Hospital at station Rostov-Glavnyj, Rostov-on-Don, Russia;

¹⁰N.A.Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia;

¹¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg, Russia;

¹²Volgograd Regional Clinical Hospital №1, Volgograd, Russia;

¹³City Polyclinic №52, Moscow, Russia

✉ nephro@endocrincentr.ru

Abstract

Aim. To evaluate fitness of Contour® TS glucometer (Contour® TS, Bayer/Ascensia*) – a system for blood glycemia level control, and its characteristics in everyday use for Russian patients with insulin dependent diabetes mellitus (DM) types 1 and 2 and endocrinologists.

*На момент исследования глюкометр Contour® TS производился Bayer Diabetes Care. В 2016 г. в результате приобретения подразделения Bayer Diabetes Care компанией Panasonic Healthcare Holdings была образована компания Ascensia Diabetes Care. В настоящее время глюкометр Contour® TS производится компанией Ascensia Diabetes Care.

Study design. According to the inclusion criteria, 3759 patients were registered in the program, of which 3599 patients have completed the study as per 3 visits. The non-interventional study was conducted in 84 medical centers in RF during the period from October 2013 to June 2015. Age of insulin-dependent patients and patients on hypoglycaemic therapy was 18 years and older.

Results. Observational program included – 1126 (31.29%) patients with type 1 diabetes mellitus and 2473 (68.71%) patients with type 2 diabetes mellitus. Following switch to Contour® TS, while insulin therapy regimens were maintained, it was noted that the rate of blood glucose measurement increased compared with Visit 1 ($p < 0.0001$). Upon assessment of satisfaction with the device, virtually all questions were answered as “good” and “perfect” by more than 90% patients and 95% study doctors. Upon assessment of the quality of life by EQ-5D, increase of this parameter was noted in 6 months, at Visit 3 ($p < 0.0001$). No glucometer-associated malfunction were registered during the study. Additional data from general clinical experience of each patient that allowed to establish significant reduction of the levels of glycosylated haemoglobin and pre-prandial blood glucose just in 3 months at Visit 2, significant reduction of reported hypoglycaemia episodes as calculated per one patient have been obtained during the study. Additional data on the prevalence of macro- and microvascular complications were obtained during the study, and the highest per cent was for non-proliferative retinopathy and nephropathy at the stage of albuminuria. The most common among concomitant diseases were arterial hypertension, dyslipidemia and coronary artery disease.

Conclusion. Use of Contour® TS glucometer by the patients, while insulin therapy regimens were maintained, led to increase in the rate of blood glucose measurements by up to 4–6 times during the day and statistically significant improvement in blood glucose control.

Key words: non-interventional study, diabetes mellitus, insulin therapy, glucometer, glycaemic control.

For citation: Shestakova M.V., Bolotskaya L.L., Verbovaia M.V. et al. Results of the first Russian multicenter non-interventional study of Contour® TS glucometer. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 26–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190308

Введение

Самостоятельный мониторинг глюкозы крови (ГК) признан одним из важных компонентов в лечении пациентов с сахарным диабетом (СД), требующих непрерывного медицинского наблюдения, обусловленного многофакторными стратегиями для достижения целевых значений гликемии. Данное определение опубликовано в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД в Российской Федерации: сделан акцент на персонализированный подход при выборе целей контроля углеводного обмена [1]. С помощью современных методов экспресс-анализа больные диабетом самостоятельно могут оценить важнейшие параметры обмена веществ с точностью, близкой к лабораторной. Поскольку эти показатели определяются в повседневных, привычных человеку условиях, они имеют гораздо большую ценность для назначения оптимального лечения по сравнению с так называемыми гликемическими профилями, полученными в стационаре или поликлинике [2].

В последние десятилетия во всем мире большое значение уделяется структурированному контролю гликемии как одному из основных профилактических направлений снижения риска сосудистых осложнений. Исследования DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) и EDIC (Diabetes Interventions and Complications) доказали, что формирование мотивации пациентов к самоконтролю ГК снижает риск развития как острых, так и долгосрочных осложнений диабета [3].

Для каждого пациента самоконтроль глюкозы с использованием портативного глюкометра является доступным инструментом в управлении диабета и оценке эффективности и безопасности получаемой сахароснижающей терапии [4]. Краткосрочные и отдаленные результаты самоконтроля зависят от ежедневных действий, выполняемых пациентами. Важно рассматривать характеристики систем мониторинга уровня ГК в контексте информированности, навыков и знаний пациентов о том, как наиболее эффективно проводить самостоятельный мониторинг ГК, чтобы принимать обоснованные решения по коррекции сахароснижающей терапии. В свою очередь, эндокринологам и врачам общей клинической практики необходим постоянный доступ к получению новой или дополнительной информации о глюкометрах, например, об их точности и дополнительных инновационных опциях для персонализированного обучения пациентов.

Проведение сравнительных исследований по использованию глюкометров выявляет несомненные преимущества определенных типов этих приборов. Органы надзора различных стран, такие как Управление по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), Европейское агентство лекарственных средств (EMA), Европейское медицинское агентство (EMA), не рекомендуют доверять таким исследованиям по ряду причин [5]. Главная из них – это возможность субъективной

или фактической погрешности, особенно если работа спонсируется заинтересованной стороной, т.е. производителем. Поэтому в ряде европейских стран (Германия, Польша, 2012) для объективной оценки характеристики использования системы мониторинга уровня ГК были проведены многоцентровые неинтервенционные исследования в условиях амбулаторно-поликлинической практики по применению глюкометров пациентами с СД 1-го (СД 1) и 2-го типа (СД 2) [6]. Однако публикации о проведении многоцентровых неинтервенционных исследований по использованию индивидуальных средств самоконтроля в рутинной практике врача-эндокринолога сегодня встречаются редко.

В связи с этим в Российской Федерации в период с октября 2013 г. по июнь 2015 г. проведено первое российское проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование по использованию глюкометра Контур ТС (Contour® TS) для мониторинга уровня ГК (RUSCON).

Критерии включения: пациенты 18 лет и старше на монотерапии инсулином (СД 1 и СД 2) или комбинированной сахароснижающей терапии (СД 2).

Критерии исключения:

- гемофилия или любое другое нарушение свертываемости крови;
- беременность;
- одновременное участие в другом исследовании;
- пациенты, которые использовали Контур ТС до визита включения в программу.

Дизайн программы

До включения в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

После скрининга пациентам, соответствующим критериям включения, было предложено самостоятельно приобрести глюкометр Контур ТС и тест-полоски для проведения самостоятельного мониторинга в домашних условиях с последующими визитами к врачу-эндокринологу – через 3 и 6 мес соответственно.

Исследователь на очередном визите каждого пациента заполнял индивидуальную регистрационную карту, которая включала следующую информацию: возраст, пол, семейное положение, профессиональная деятельность, особенности питания, масса тела, рост, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ), уровень физической активности, диабетический анамнез: анамнез микро- и макрососудистых осложнений, частоту гипогликемических случаев, наличие сопутствующих заболеваний, вид получаемой сахароснижающей терапии, показатель уровня ГК натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в случае наличия данных планового обследования, вид ранее используемого глюкометра, количество измерений глюкозы в сутки, причину выбора глюкометра Контур ТС. Каждый пациент перед включением в исследование прошел обучение по использованию глюкометра с технологией «Без ко-

Таблица 1. Демографические данные пациентов в исследовании RUSCON							
Table 1. Patient demographic data in RUSCON study							
Возраст и антропометрические характеристики включенных в исследование пациентов							
Характеристика		Женщины (n=2195)		Мужчины (n=1404)		Всего (n=3599)	
Возраст (M±SD)		60,10±14,63		52,20±15,74		57,10±15,49	
Масса тела, кг (M±SD)		80,00±16,73		85,00±17,56		82,00±17,33	
Рост, см (M±SD)		163,00±6,10		176,00±6,85		167,00±9,09	
ОТ, см (M±SD)		93,00±16,18		92,00±15,81		93,00±16,04	
ИМТ, кг/м² (M±SD)		30,49±6,25		27,72±5,42		29,36±6,06	
Демографические характеристики пациентов (подробные статистики)							
Характеристика		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Раса	Европеоидная	2166	98,68	1364	97,15	3530	98,08
	Монголоидная	27	1,23	36	2,56	63	1,75
	Другая	2	0,09	4	0,28	6	0,17
Семейное положение	Женат/замужем	1385	63,10	1032	73,50	2417	67,16
	Холост/не замужем	271	12,35	268	19,09	539	14,98
	Вдовец/вдова	372	16,95	47	3,35	419	11,64
	Разведен	167	7,61	57	4,06	224	6,22
Профессио- нальная занятость	Полная занятость	412	18,77	470	33,48	882	24,51
	На пенсии	578	26,38	160	11,40	738	20,53
	Не работает	357	16,29	154	10,98	511	14,22
	Инвалидность	277	12,62	158	11,25	435	12,09
	Другое	290	13,22	179	12,74	469	13,04
Характеристика		Женщины (n=2192)		Мужчины (n=1402)		Всего (n=3594)	
Физическая активность	Регулярная (2–3 раза в неделю)	344	15,69	364	25,96	708	19,70
	Нерегулярная	1100	50,18	762	54,35	1862	51,81
	Отсутствует	748	34,12	276	19,69	1024	28,49
Характеристика		Женщины (n=2192)		Мужчины (n=1403)		Всего (n=3595)	
Употребление алкоголя	Нет	1 919	87,55	732	52,17	2 651	73,74
	<10 единиц в неделю	269	12,27	626	44,62	895	24,90
	≥10 единиц в неделю	4	0,18	45	3,21	49	1,36
Характеристика		Женщины (n=2195)		Мужчины (n=1404)		Всего (n=3599)	
Курение	Не курит	2006	91,39	799	56,91	2805	77,94
	Курил(а) в прошлом	95	4,33	249	17,74	344	9,56
	Курит	94	4,28	356	25,36	450	12,50
	Количество сигарет (M±SD)	10,00±5,42		10,00±6,44		10,00±6,45	

дирования». На каждом визите пациенту было предложено заполнить опросник по оценке качества жизни (опросник EQ-5D) и на визитах 3 и 6 – анкету удовлетворенности глюкометром.

До начала программы протокол ее проведения (программа проведения наблюдательного исследования), версия 6.0 от 19.07.2013, был в письменном виде одобрен междисциплинарным комитетом по этике, протокол №08-11 заседания от 25.10.2013. Исследование было проведено под контролем этического комитета в соответствии с требованиями руководства ICH GCP по организации проведения клинического исследования, законодательства Российской Федерации и в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. Неинтервенционные наблюдательные программы (наблюдательные исследования) не попадают под определение клинических исследований, что изложено в директиве 2001/20/ЕС. В связи с этим для проведения настоящей наблюдательной программы было получено письменное одобрение междисциплинарного этического комитета и в тех центрах, где это было необходимо, одобрение локального этического комитета. Получения разрешения других регуляторных

органов РФ на проведение данной программы неинтервенционного исследования не требовалось.

Статистический анализ

Результаты считались статистически достоверными при двустороннем уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Проверка данных для общей популяции была проведена с использованием теста Шапиро–Уилка. При распределениях, близких к нормальному, тестирование значимости различий проводилось с помощью парного t-теста для связанных и несвязанных выборок. В случае иных распределений были использованы тесты Манна–Уитни и Вилкоксона.

Для дискретных переменных были рассчитаны показатели частоты, процентное содержание и 95% доверительный интервал. Для проверки несвязанных выборок был использован точный критерий Фишера или критерий χ^2 , для проверки связанных выборок – критерий Мак-Немара.

Удовлетворенность пациентов оценивалась по опросникам, где каждый вопрос содержал варианты ответов от 1 до 5 и вариант 0 («воздержусь от ответа»), который не учитывался в анализе.

Таблица 2. Режимы инсулинотерапии
Table 2. Insulin therapy regimens

	Женщины (n=2195)		Мужчины (n=1404)		Всего (n=3599)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Базально-болюсный	1076	49,02	841	59,90	1917	53,26
Базальная терапия + пероральные сахароснижающие препараты	330	15,03	154	10,97	484	13,45
Базал +	641	29,20	301	21,44	942	26,17
Готовые смеси	148	6,74	108	7,69	256	7,11

Таблица 3. Пероральные сахароснижающие препараты
Table 3. Oral antihyperglycemic medications

	Визит 1		Визит 2		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аналоги глюкагоноподобного пептида-1	40	1,1	24	0,67	30	0,8
Бигуаниды	1566	43,5	1558	43,29	1538	42,7
Тиазолидиндионы	17	0,5	13	0,36	14	0,4
Ингибиторы α -глюкозидазы	17	0,5	5	0,14	13	0,4
Препараты сульфонилмочевины	740	20,6	681	18,92	663	18,4
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	256	7,1	250	6,95	251	7
Другое	230	6,4	205	5,7	207	5,8
Нет	1461	40,6	1517	42,15	1543	42,9

Рис. 1. География исследования RUSCON.
Fig. 1. RUSCON study geography.

Принимая во внимание дизайн исследования и определение неинтервенционного исследования, пропущенные данные не были заменены, а анализ был проведен с использованием эпидемиологических методов.

При необходимости поправка на множественность рассматривалась по Бонферрони.

Результаты наблюдательного исследования RUSCON

Демография исследования и анамнестические данные

География исследования RUSCON представлена на рис. 1. В итоговый анализ по исследованию были включены 3599 пациентов: 2195 (61%) женщин и 1404 (39%) мужчины. Средний возраст пациентов составил $57,10 \pm 15,49$ года ($60,10 \pm 14,63$ у женщин и $52,20 \pm 15,74$ у мужчин), включенные в исследование женщины были значимо старше ($p < 0,0001$). К европеоидной расе принадлежали 98% пациентов ($n=3530$). СД 2 был у 2473 (68,71%) пациентов, СД 1 – у 1126 (31,29%). Демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Все включенные в исследование пациенты получали сахароснижающую терапию в рамках действующих клинических рекомендаций. В табл. 2, 3 указаны виды и режимы введения инсулина, а также пероральные сахароснижающие препараты, которые пациенты использовали в качестве терапии во время исследования. Базально-болюсный интенсифицированный режим инсулинотерапии был зарегистрирован у 53,26% пациентов ($n=1917$) с СД 1, которые преимущественно использовали аналоги инсулина че-

Таблица 4. Модели глюкометров, которые использовались пациентами до начала включения в исследование RUSCON (n=3596)
Table 4. Glucometer models that patients used before RUSCON study entry (n=3596)

	Абс.	%
ACCU-CHECK Active	1236	34,37
Satellite plus	769	21,38
OneTouch Select	569	15,82
OneTouch Select Simple	128	3,56
Другое	489	13,60
Не использовался	478	13,29

ловека ультракороткого и пролонгированного действия в 34,3 и 47,6% случаев.

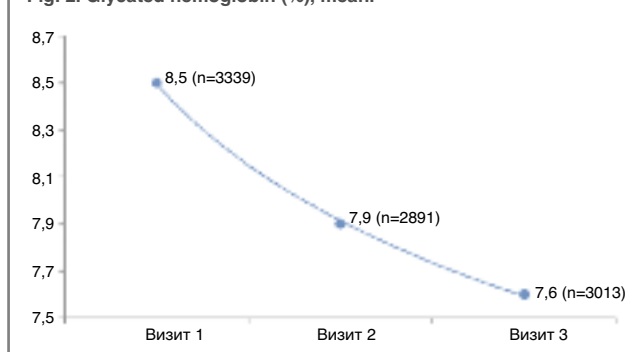
Традиционный режим введения инсулина (ежедневные фиксированные дозы пролонгированного инсулина и инсулин короткого действия) был зарегистрирован у 26,17% пациентов ($n=942$), которые использовали инсулины среднего и короткого действия в 28,5% ($n=1027$) в 23,3% ($n=840$) соответственно. В режиме базальная терапия + пероральные сахароснижающие препараты терапию получали 13,45% пациентов ($n=484$), большее число которых использовали для комбинации бигуаниды (43,5%) и препараты сульфонилмочевины (20,6%), аналоги глюкагоноподобного пептида-1, дипептидилпептидазы-4 и тиазолидиндионы (0,5–1,1%). Режим введения готовых смесей пациенты использовали в 7,11% случаях ($n=256$); см. табл. 2, 3.

До включения в программу пациенты ($n=2629$) использовали разные виды глюкометров; 478 (13,29%) пациентов не имели глюкометр для определения ГК в домашних условиях; 489 (13,6%) пациентов использовали для контроля ГК лабораторные приборы в городских поликлиниках по месту жительства (табл. 4).

Каждому пациенту в условиях амбулаторного приема было предложено приобрести глюкометр Контур ТС и тест-полоски для ежедневного определения ГК самостоятельно, объяснив, что единственным фактором для использования прибора является необходимость для пациента с диабетом ежедневного контроля гликемии. Стоит заметить, что рекомендация приобрести и использовать глюкометр Контур ТС как медицинский прибор в домашних условиях была четко отделена от решения включения

Таблица 5. Показатели глюкозы крови и гликированного гемоглобина
Table 5. Blood glucose and glycated hemoglobin levels

	HbA _{1c} , %			Глюкоза, ммоль/л		
	Визит включения	3 мес	6 мес	Визит включения	3 мес	6 мес
Число пациентов	3339	2891	3013	3544	3327	3361
Минимум	3	4	4,1	2,6	3,5	3,1
25%	7,3	7	7	7	6,5	6,3
Медиана	8,2	7,8	7,5	8,2	7,4	7
75%	9,4	8,5	8,1	10	8,4	7,9
Максимум	20	16	16	25	24	19
Среднее	8,5	7,9*	7,6*	8,8	7,6*	7,2*
Стандартное отклонение	1,7	1,2	1,1	2,7	1,7	1,5

* $p < 0,0001$ (ANOVA с учетом попарных сравнений).* $p < 0,0001$ (ANOVA considering pair-wise comparison).**Рис. 2. Гликированный гемоглобин (%), среднее.**
Fig. 2. Glycated hemoglobin (%), mean.

пациента в исследование. Все пациенты были информированы, что в ходе наблюдательной программы не будут назначаться какие-либо дополнительные обследования или диагностические процедуры, кроме тех, которые обусловлены «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российской ассоциации эндокринологов [2].

Определение безопасности использования прибора Контур ТС. В качестве параметра безопасности в исследовании выступала частота зарегистрированных инцидентов с исследуемым прибором Контур ТС. За время наблюдательной программы сообщений об инцидентах не поступало.

Анализ гликемического контроля

На 1-м визите (визит включения) лечащий врач (исследователь) проводил опрос пациентов по количеству измерений глюкозы в сутки. Большинство пациентов (1935, 61,68%) выполняли менее 4 измерений глюкозы в день, 1016 (32,39%) – от 4 до 6 и 186 (5,93%) – более 6. В ходе исследования рекомендации врачей были направлены в сторону более частого проведения измерений глюкозы пациентами в течение дня. После перехода на использование глюкометра Контур ТС при сохраненных режимах инсулинотерапии было отмечено увеличение частоты измерений ГК в домашних условиях: число пациентов с контролем ГК от 4–6 и более 6 раз увеличилось через 3 и 6 мес от начала наблюдательной программы ($p < 0,0001$).

На визите включения у пациентов ($n=3339$) зарегистрирован показатель HbA_{1c} 8,5 (1,7) %. Через 3 мес у 2891 пациента этот показатель был ниже исходного на 0,6–7,9 (1,2) %, что обусловлено увеличением частоты измерений ГК от начала использования прибора Контур ТС (рис. 2) и самостоятельным принятием решения пациентом о коррекции инсулинотерапии в зависимости от приема пищи. Через 6 мес наблюдательной программы у пациентов ($n=3013$) сохранилась тенденция к снижению уровня HbA_{1c} до 7,6 (1,1) %, измене-

Таблица 6. Показатели препрандиальной глюкозы
Table 6. Preprandial glucose levels

	Глюкоза (ммоль/л)		
	Визит включения	3 мес	6 мес
Число пациентов	3544	3327	3361
Минимум	2,6	3,5	3,1
25%	7	6,5	6,3
Медиана	8,2	7,4	7
75%	10	8,4	7,9
Максимум	25	24	19
Среднее	8,8	7,6*	7,2*
Стандартное отклонение	2,7	1,7	1,5

* $p < 0,0001$ (ANOVA с учетом попарных сравнений).* $p < 0,0001$ (ANOVA considering pair-wise comparison).

ние по сравнению с исходным уровнем показателя было статистически значимым и составило 0,9% ($p < 0,001$). Кроме того, зарегистрировано статистически значимое снижение уровня глюкозы по представленным дневникам самоконтроля врачу-исследователю на визите включения, через 3 и 6 мес на 1,2 и 1,4 ммоль/л соответственно ($p < 0,0001$); табл. 5. Позитивные изменения отмечены и при оценке уровня препрандиальной глюкозы (ППГ). Зарегистрировано снижение среднего уровня ППГ крови с 8,8 ммоль/л на визите включения до 7,2 ммоль/л к 6-му месяцу наблюдения ($p < 0,0001$); табл. 6.

Эффективность и безопасность терапии СД

Частота гипогликемий

Анализ частоты зарегистрированных гипогликемических состояний показал, что через 3 и 6 мес число пациентов, у которых встречались эпизоды гипогликемических состояний, имело статистически значимое снижение. Кроме того, уменьшилось среднее количество гипогликемических эпизодов в расчете на одного пациента, за исключением случаев тяжелых гипогликемий. В связи с относительно небольшой частотой встречаемости этого параметра на одного пациента статистически значимых различий в ходе наблюдения не установлено (табл. 7).

Масса тела, ИМТ, ОТ

В результате проведенного анализа определена тенденция в снижении массы тела (на 470 г в среднем) и ИМТ (на 0,16 в среднем); $p < 0,0001$. Однако клиническое значение таких изменений отсутствует.

ОТ пациентов на визите включения составляла 93,29 ($\pm 16,04$) см и достоверно не изменилась через 6 мес от начала исследования – 92,56 ($\pm 15,63$). За время всего периода наблюдения и лечения показатель ОТ пациентов был стабильным, медиана составила 92,0 см ($p = 0,1471$); табл. 8.

Таблица 7. Гипогликемические состояния (включены только пациенты, у которых они были зарегистрированы)
Table 7. Hypoglycemic state (including only those patients in whom it was registered)

	Бессимптомные			Симптоматические			Ночные симптоматические			Тяжелые		
	Визит исключения	3 мес	6 мес	Визит исключения	3 мес	6 мес	Визит исключения	3 мес	6 мес	Визит исключения	3 мес	6 мес
Число пациентов	811	847	749*	1719	1664	1600*	773	639	580*	79	42*	42*
Минимум	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
25%	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Медиана	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
75%	4	3	2	4	3	3	2	2	2	2	1,25	1
Максимум	30	12	13	45	30	20	20	20	20	10	8	10
Среднее	2,851	2,203**	1,963**	3,338	2,721**	2,694**	2,056	1,615**	1,602**	1,481	1,81	1,595
Стандартное отклонение	2,557	1,562	1,395	3,197	2,532	2,35	1,781	1,479	1,453	1,28	1,798	1,683

* $p < 0,0001$ (тест Макнемара); ** $p < 0,003$ (тест Краскела–Уоллиса).

* $p < 0,0001$ (McNemar test); ** $p < 0,003$ (Kruskal–Wallis test).

Таблица 8. Динамика массы тела, ИМТ и ОТ
Table 8. Body weight, BMI, and WC dynamics

	Масса тела			ИМТ			ОТ**		
	Визит включения	3 мес	6 мес	Визит включения	3 мес	6 мес	Визит включения	3 мес	6 мес
Число пациентов	3599	3599	3599	3599	3599	3599	3596	3593	3599
Минимум	34	34	33,5	15,17	15,43	15,43	44	44	44
25%	71,1	71	71	25,25	25,28	25,31	82	82	82
Медиана	82	82	82	29,36	29,3	29,07	93	92	92
75%	94	93,7	93	33,33	33,25	33,15	103	102	102
Максимум	187,2	182,7	182	65,38	59,12	59,62	180	180	178
Среднее	83,39	83,15*	82,92*	29,7	29,62*	29,54*	93,29	92,9	92,56
Стандартное отклонение	17,33	16,85	16,56	6,062	5,892	5,786	16,04	15,74	15,63

* $p < 0,0001$ (ANOVA с учетом попарных сравнений); **статистически значимые различия при проведении ANOVA отсутствуют ($p = 0,1471$).

* $p < 0,0001$ (ANOVA considering pair-wise comparison); **no statistically significant differences in ANOVA ($p = 0,1471$).

Таблица 9. Причина выбора глюкометра Контур ТС пациентами и мотивация использования в дальнейшем (n=3596)
Table 9. The reason for choice of Contour® TS glucometer and motivation for further use (n=3596)

Причина выбора глюкометра Контур ТС	Абс.	%
Простота использования	2501	69,5
Технология без кодирования	1821	50,6
Точность	2180	60,6
Другое	185	5,14
<i>Желание использовать Контур ТС в дальнейшем</i>		
Да	3585	99,6
Нет	14	0,4

Оценка использования глюкометра Контур ТС

В большинстве случаев выбор глюкометра Контур ТС пациентами был обусловлен простотой использования (69,5%) и точностью прибора (60,6%) с технологией «Без кодирования». Тренинг по использованию прибора был проведен врачами-исследователями в 3549 (98,6%) случаях. В остальных случаях тренинг проводился медицинскими сестрами. В ходе тренинга с 3440 (95,6%) пациентами были обсуждены температурные ограничения по использованию прибора. В 2253 (62,6%) случаях был выполнен тест с конт-

рольным раствором. Продолжительность тренинга занимала в 460 (12,8%) случаях 1–4 мин, 1582 (44,0%) – 5–9 мин, 1305 (36,3%) – 10–20 мин, 232 (6,4%) – более 20 мин. Врачами-исследователями 301 (8,4%) пациенту было рекомендовано делать 4 измерения в день, 2365 (65,7%) – 5–6 и 933 (25,9%) – более 6 раз в сутки. Рекомендации по количеству измерений ГК в сутки были определены в зависимости от степени компенсации углеводного обмена и зарегистрированных сосудистых осложнений.

Больше 1/2 пациентов – 54,5% (n=1960) – не использовали контрольный раствор в течение всего периода наблюдения. Основными причинами пациенты назвали: отсутствие раствора в продаже, достаточную точность прибора и нежелание выполнять излишние действия (табл. 9).

Анализ результатов через 6 мес от начала программы показал, что 3585 (99,6%) пациентов остались довольны использованием глюкометра Контур ТС и хотели бы его использовать в дальнейшем. Процент пациентов, которые остались недовольны прибором, был минимальным и составил 0,4% (n=14). Среди причин отказа в 9 случаях – «слишком дорогие тест-полоски», в остальных 5 случаях объяснений получено не было.

Оценка степени удовлетворенности использованием глюкометра через 3 и 6 мес показала, что единственным параметром, по которому частота ответов «отлично» и «хорошо» оказалась меньше 90%, был ответ на вопрос об удобстве извлечения тестовой полоски из футляра. При

Таблица 10. Качество жизни. Оценка по шкале EQ-5D
Table 10. Quality of life according to EQ-5D score

	Визит включения	3 мес	6 мес
Число пациентов	3607	3598	3577
Среднее	67,84	71,84*	74,26*
Стандартное отклонение	16,98	15,41	15,38
Минимум	10,00	10,00	10,00
Максимум	100,00	100,00	100,00
Медиана	70,00	73,00	75,00
Процентиль 25	58,00	60,00	65,00
Процентиль 75	80,00	82,00	85,00

* $p < 0,0001$.**Рис. 3. Оценка качества жизни пациентов.**
Fig. 3. Patients' quality of life.

этом через 6 мес 239 (6,73%) пациентов дали ответ «удовлетворительно» и еще 15 (0,42%) – «плохо» и «очень плохо». При сопоставлении частоты встречаемости ответа «удовлетворительно» на указанный вопрос по сравнению с другими тестовыми вопросами, например «удобство открывания и закрывания футляра с тест-полосками», выявлена статистически значимая разница ($p < 0,0001$).

Оценка качества жизни пациентов

При оценке качества жизни по шкале EQ-5D отмечен средний рост этого показателя среди пациентов (табл. 10), начиная с визита включения до завершения программы наблюдения: $67,84 \pm 16,98$, $71,84 \pm 15,413$, $74,26 \pm 15,38$ соответственно. Полученные различия статистически значимы ($p < 0,0001$).

Анализ результатов оценки качества жизни по шкале EQ-5D позволяет обнаружить сопоставление объективных лабораторных данных и субъективных, полученных с помощью опроса участников исследования через 3 и 6 мес.

С большой долей вероятности можно предполагать, что отмеченные у незначительного числа пациентов – увеличенные показатели «я прикован к постели», «я не в состоянии сам мыться и одеваться», «не в состоянии заниматься своей деятельностью», «я испытываю сильную тревогу и депрессию», «я испытываю сильную боль и дискомфорт» – связаны между собой и преимущественно наблюдаются у одних и тех же пациентов и не связаны с проведением исследования RUSCON по использованию глюкометра Контур ТС для мониторинга ГК (рис. 3).

Оценка степени удовлетворенности врачей-исследователей и рекомендации по усовершенствованию функционирования глюкометра Контур ТС

При оценке прибора врачами-исследователями оценки «хорошо» и «отлично» составили более чем 95% для всех вопросов опросника.

Наиболее частыми (более 30%) пожеланиями пациентов по улучшению прибора были: добавление функции голосового сообщения результата, возможности добавления капли крови на тест-полоску и возможности чтения результата в темноте.

Около 50% всех врачей порекомендовали те же возможности по улучшению функционирования прибора. Дополнительными рекомендациями были: возможность считывания результатов через USB-порт (34,4%) и оценка среднего значения параметров гликемии за 90 дней (25,5%). Увеличение точности измерений было рекомендовано 20,9% врачей.

Менее 10% как пациентов, так и врачей высказали рекомендации по улучшению дизайна прибора и уменьшению футляра для тест-полосок (рис. 4, 5).

Обсуждение

Правильность использования глюкометров для повседневного контроля уровня гликемии пациентами, получающими терапию инсулином, является одним из условий эффективного и безопасного лечения диабета. В проведенной наблюдательной программе, в отличие от многих неинтервенционных исследований, выполненных у пациентов с СД [7], основной задачей была оценка удобства и удовлетворенности конкретным прибором для контроля ГК глюкометром Контур ТС в домашних условиях. Кроме того, проводилась оценка удовлетворенности прибором Контур ТС врачей-эндокринологов, осуществляющих наблюдение и ведение пациентов в общей клинической практике.

Анализ данных опросников был составлен таким образом, чтобы выявить какие-либо аспекты работы прибора, которые вызывают озабоченность или нуждаются в даль-

Рис. 4. Оценка удовлетворенности глюкометром Контур ТС врачами-исследователями.
Fig. 4. Medical researchers satisfaction score of Contour® TS glucometer.



нейшем улучшении (за критическую величину была принята частота оценочных суждений «удовлетворительно» и ниже в 10% случаев и более). При анализе данных, полученных от 3599 пациентов, установлено, что единственным недостатком прибора, который отметили 10,5% пациентов, было неудобство вынимания тест-полосок из флакона. В остальном и пациенты, и врачи-исследователи более чем 90% случаев отмечали «хорошо» и «отлично» для оцениваемых параметров глюкометра. Обращает на себя внимание тот факт, что более 99% пациентов после завершения наблюдательной программы заявили о своем желании продолжать использовать исследуемый глюкометр.

Более 50% пациентов не пользовались контрольным раствором для дополнительного контроля, мотивируя это достаточно высокой точностью прибора и отсутствием контрольного раствора. Несмотря на это, в течение исследования количество жалоб со стороны пациентов на неудовлетворительную точность измерений прибора было менее 10, что при выборке более 3 тыс. наблюдений составляет пределы статистической погрешности данных.

Рис. 5. Результаты опроса врачей по усовершенствованию функционирования глюкометра Контур ТС
Fig. 5. Results of survey of doctors on Contour® TS glucometer functioning improvement.



Анализ вторичных целей программы RUSCON показал, что при регулярном посещении врача-исследователя (пациентам было определена дата следующего визита) и контроле ГК в домашних условиях была отмечена положительная динамика в отношении снижения уровня HbA_{1c} и ППГ. По мнению ряда авторов, именно самоконтроль ГК связан с улучшением контрольных результатов у людей, больных диабетом [8, 9]. Для обеспечения эффективности самоконтроля ГК больной СД и его лечащий врач должны использовать достоверные и точные приборы измерения ГК, чтобы правильно выбирать тактику в коррекции инсулинотерапии или определять вид сахарониающей терапии [10, 11].

У пациентов было также зарегистрировано увеличение частоты измерений ГК в течение месяца по сравнению с частотой измерения, предшествующей наблюдательной программе. Вероятно, это определили два факта: первый – более жесткая рекомендация со стороны врача, второй – относительная простота использования прибора (что было отмечено большинством пациентов при опросе). Увеличение частоты контроля ГК привело к статистически значимому улучшению углеводного обмена. Через 3 мес было отмечено снижение показателя HbA_{1c} и ППГ, при этом на визите 3 (через 6 мес) эти показатели были достоверно ниже визита включения и визита 2.

Анализ структуры и частоты зарегистрированных гипогликемических состояний продемонстрировал статистиче-

ски значимое снижение этого показателя, за исключением частоты случаев тяжелых гипогликемий.

Большинство пациентов с СД 2 использовали в комбинации с инсулинами среднего и пролонгированного действия такие сахароснижающие препараты, как бигуаниды и препараты сульфонилмочевины. Аналоги глюканоподобного пептида-1, дипептидилпептидазы-4 и тиазолидиндионы были зарегистрированы только у 0,5–1,1% пациентов.

Полученная при оценке уровня качества жизни значимая положительная динамика достоверно подтверждает суждение о том, что состояние наблюдаемых пациентов имело тенденцию к улучшению на протяжении 6 мес участия в программе.

Необходимо учитывать, что данное исследование проводилось эпидемиологическими методами [12], не предусматривающими включение группы контроля. Сравнение состояния пациентов велось «до» и «после» включения в исследование. При анализе данных не было выявлено каких-либо подгрупп или факторов, которые обладали бы самостоятельным значимым влиянием на полученный результат.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом в Российской Федерации. Вып. 8. М., 2017; с. 42–4.
[Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom v Rossiiskoi Federatsii. Вып. 8. Moscow, 2017; p. 42–4 (in Russian).]

2. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Мельникова О.Г. Сахарный диабет 1 типа. Руководство для пациентов. М., 2016; с. 21–3.
[Maiorov A.Iu., Surkova E.V., Mel'nikova O.G. Sakharnyi diabet 1 tipa. Rukovodstvo dlia patsientov. Moscow, 2016; p. 21–3 (in Russian).]
3. Nathan DM, for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study at 30 years: overview. Diabetes Care 2014; 37: 9–16.
4. The journal of clinical and applied research and Education. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2017. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1): 548–56. DOI: 10.2337 / dc175009 2009
5. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS et al. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocr Pract 2007; 13 (Suppl. 1): 1–68.
6. Frank J, Wallace JF, Pardo S et al. Performance of the CONTOUR® TS Blood Glucose Monitoring System. J Diabetes Sci Technol 2011; 5 (1).
7. Caswell M, Frank J, Viggiani MT et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System DTT 2015; 17 (Suppl. 3): 152–8.
8. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F et al. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. Diabet Med 2011; 28: 789–96.
9. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH et al. Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes. Results from the Structured. Testing Program study. Diabetes Care 2011; 34 (2): 262–7.
10. Fera T, Bluml BM, Ellis WM. Diabetes ten city challenge: final economic and clinical results. J Am Pharm Assoc 2009; 49: 383–91.
11. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Am J Med 2001; 111: 1–9.
12. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. Министерство здравоохранения и социального развития России Федерации, ФГБУ «Научный центр эндокринологии». 2008.
[Suntsov Iu.I., Dedov I.I., Shestakova M.V. Skrining oslozhnenii sakharnogo diabeta kak metod otsenki kachestva lechebnoi pomoshchi bol'nym. Ministerstvo zdravookhraneniia i sotsial'nogo razvitiia Rossii Federatsii, FGBU "Nauchnyi tsentr endokrinologii". 2008 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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/0000-0002-5057-127X>

Болотская Любовь Леонидовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., врач-эндокринолог КДО ЛПО, отд-ния Федерального регистра диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-9029>

Вербовая Мария Вячеславовна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог первой категории, Центр «Диабет». E-mail: mverbovaya@rambler.ru

Лукина Марина Рудольфовна – врач-эндокринолог МБУ КОКБ. E-mail: lukinamr@mail.ru

Рыкова Елена Григорьевна – врач-эндокринолог, Центр медицинской реабилитации ОГБУЗ «БОКБ Святытеля Иоасафа». E-mail: elena_belgorod@bk.ru

Тен Екатерина Олеговна – зав. отд-нием эндокринологии, врач-эндокринолог СПбГБУЗ «ГП №94». E-mail: Tenek@mail.ru

Куприянова-Ашина Нина Валентиновна – врач-эндокринолог, поликлиническая служба, Диабетологический центр, ГАУЗ РКБ. E-mail: kupriyanova-ashina@mail.ru

Тиунова Екатерина Сергеевна – врач-эндокринолог ООО «Частная клиника-салон "Роден"». E-mail: jigalova.ek@mail.ru

Жданова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог, зам. глав. врача по мед. части АУЗ ВО ВОКДЦ. E-mail: zhdanova@vdc.ru

Шабанова Лала Юрьевна – канд. мед. наук, зав. эндокринологическим отд-нием, врач-эндокринолог высшей квалификационной категории эндокринологического отд-ния СКУД НУЗ «ДКБ на ст. Ростов-Главный» ОАО «РЖД». E-mail: creklandir100@mail.ru

Тарадайко Наталья Юрьевна – врач-эндокринолог высшей категории эндокринологического отд-ния, дир. Диабетологического центра на базе НОКБ им. Н.А.Семашко. E-mail: 127natalya127@gmail.com

Малишевская Анна Сергеевна – зав. отд-нием, врач-эндокринолог высшей категории ГБУЗ СО СОКБ №1. E-mail: avine@mail.ru

Вачугова Алла Анатольевна – врач высшей категории, зав. эндокринологическим отд-нием ГБУЗ ВОКБ №1. E-mail: Avachugova@yandex.ru

Согомонян Карине Вагаршаковна – окружной эндокринолог ЮАО, зав. отд-нием эндокринологии ГБУЗ ГП №52

Marina V. Shestakova – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre. E-mail: nephro@endocrincentr.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5057-127X>

Liubov L. Bolotskaya – Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Federal Diabetes Register, Endocrinology Research Centre. E-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-9029>

Mariia V. Verbovaia – Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Center "Diabetes". E-mail: mverbovaya@rambler.ru

Marina R. Lukina – Endocrinologist, Kursk Regional Clinical Hospital. E-mail: lukinamr@mail.ru

Elena G. Rykova – Endocrinologist, Medical Rehabilitation Center, Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph. E-mail: elena_belgorod@bk.ru

Ekaterina O. Ten – Endocrinologist, City Polyclinic №94. E-mail: Tenek@mail.ru

Nina V. Kupriyanova-Ashina – Endocrinologist at Outpatient Department of Diabetes Center, Republican Clinical Hospital. E-mail: kupriyanova-ashina@mail.ru

Ekaterina S. Tiunova – Endocrinologist, Private Clinic Salon "Roden". E-mail: jigalova.ek@mail.ru

Elena A. Zhdanova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Voronezh Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center. E-mail: zhdanova@vdc.ru

Lala lu. Shabanova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Road Clinical Hospital at station Rostov-Glavnyi. E-mail: creklandir100@mail.ru

Natalia lu. Taradaiko – Endocrinologist, N.A.Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital. E-mail: 127natalya127@gmail.com

Anna S. Malishevskala – Endocrinologist, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1. E-mail: avine@mail.ru

Alla A. Vachugova – Endocrinologist, Volgograd Regional Clinical Hospital №1. E-mail: Avachugova@yandex.ru

Karine V. Sogomonian – Endocrinologist, City Polyclinic №52

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Нефропротективные свойства сахароснижающих препаратов

Е.В.Покровская[✉], Н.П.Трубицына, Н.В.Зайцева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
✉ pokrovskaya.93@mail.ru

Аннотация

Диабетическая нефропатия – одно из микрососудистых осложнений сахарного диабета, которое является основной причиной развития терминальной стадии хронической болезни почек, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация почки). Качество и продолжительность жизни пациентов на диализе очень низкие, а лечение требует большого количества материальных затрат, поэтому важное значение уделяется предупреждению развития и прогрессирования диабетической нефропатии. Первичная профилактика включает в себя поддержание целевого уровня гликемии и гликированного гемоглобина, артериального давления, липидного спектра, для вторичной профилактики помимо перечисленных показателей используются препараты из группы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Также в течение последних лет появилось несколько классов новых сахароснижающих препаратов (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – иНГЛТ-2, агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа), влияющих не только на уровень гликемии и метаболические показатели, но и на функцию почек. В данном обзоре проанализированы результаты крупных международных рандомизированных исследований с оценкой нефропротективных свойств сахароснижающих препаратов из групп иНГЛТ-2, агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа и ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа. В исследованиях препаратов группы иНГЛТ-2 можно говорить о класс-эффекте по снижению сердечно-сосудистых и почечных рисков и рекомендовать их применение при доказанных сердечно-сосудистых заболеваниях и хронической болезни почек. Говоря о группе препаратов инкретинового ряда, можно сделать вывод об их сердечно-сосудистой безопасности, а в некоторых исследованиях и положительном влиянии на функцию почек в виде снижения альбуминурии. Исходя из полученных данных возникает большой интерес к изучению прямого нефропротективного действия данных препаратов, который может иметь принципиальную роль в профилактике развития и прогрессирования диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая нефропатия, нефропротекция, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, инкретины, агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа.

Для цитирования: Покровская Е.В., Трубицына Н.П., Зайцева Н.В. Нефропротективные свойства сахароснижающих препаратов. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 35–39. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190332

Review

Nephroprotective properties of glucose-lowering drugs

Elena V. Pokrovskaya[✉], Natalia P. Trubitsyna, Natalia V. Zaytseva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
✉ pokrovskaya.93@mail.ru

Abstract

Diabetic nephropathy is one of microvascular complications of diabetes mellitus, which is the leading cause of end-stage renal disease, requiring renal replacement therapy (dialysis, kidney transplantation). The quality and life expectancy of patients on dialysis is very low, and treatment requires significant material costs, therefore, a high priority is accorded to the prevention of the development and the progression of diabetic nephropathy. Primary prophylaxis is aimed at maintaining the target level of glycemia and glycosylated hemoglobin, blood pressure, lipid spectrum, for the secondary prevention, in addition to the above-mentioned indicators, drugs from RAAS blockers group are used. Also, in recent years, several classes of new glucose-lowering drugs (iSGLT-2, aGLP-1, iDPP-4) have appeared, affecting not only glycemia and metabolic parameters, but also renal function.

In this review, we analyzed the results of large-scale international randomized trials designed to assess the nephroprotective properties of glucose-lowering drugs from the iSGLT-2, aGLP-1 and iDPP-4 groups. In studies with iSGLT-2 group, it is possible to speak of a class effect on the reduction of cardiovascular and renal risks and recommend their use for proven CVD and CKD. In the group of incretin drugs, one may infer, that they are cardiovascular safe, and in some studies, a positive effect on renal function in the form of reduced AU has been shown. Based on the data obtained, there is great interest in the study of the direct nephroprotective effect of these drugs, which may have a fundamental role in preventing the development and the progression of diabetic nephropathy.

Key words: diabetes mellitus type 2, diabetic nephropathy, nephroprotection, incretins, SGLT-2 inhibitors, GLP-1 agonists, DPP-4 inhibitors.

For citation: Pokrovskaya E.V., Trubitsyna N.P., Zaytseva N.V. Nephroprotective properties of glucose-lowering drugs. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 35–39. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190332

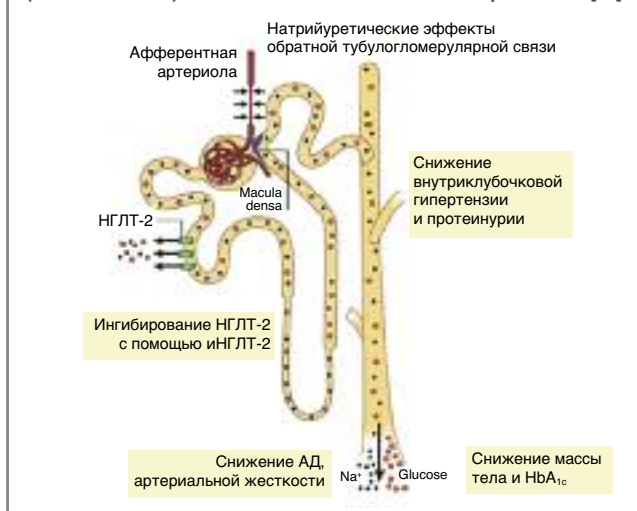
Введение

Сахарный диабет (СД) – хроническое неинфекционное заболевание, темпы роста распространенности которого приобрели масштаб мировой эпидемии [1]. По оценкам экспертов, в 2017 г. во всем мире насчитывалось 451 млн человек (в возрасте 18–99 лет) с СД. Ожидается, что к 2045 г. эти показатели возрастут до 693 млн [2]. Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из тяжелых хронических осложнений СД, повышающее инвалидизацию и смертность. ДН является основной причиной развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) в развитых странах и со временем затрагивает около 30% пациентов [3, 4]. По данным Федерального регистра СД, в России в 2016 г. частота регистрации ХБП составила 23% всех пациентов с СД 1-го типа и 6,9% при СД 2-го типа (СД 2) [5].

ХБП – понятие, принятое нефрологическим сообществом для определения поражения почек независимо от первичного диагноза, характеризующееся такими диагностическими критериями, как экскреция альбумина с мочой

(альбуминурия – АУ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которые выступают в качестве маркеров повреждения почек. Для постановки диагноза ХБП требуется дважды подтвержденное снижение СКФ, сохраняющееся в течение как минимум 3 мес или дважды подтвержденное повышение соотношения альбумин/креатинин в течение 1 мес [5, 6]. Методы предупреждения прогрессирования ДН включают в себя общие мероприятия по изменению образа жизни, контроль гликемии и артериального давления (АД), блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, соблюдение низкохолестериновой диеты и поддержание нормального уровня мочевой кислоты [7, 8]. Несмотря на большие достижения в области контроля гликемии и АД, диабетическая болезнь почек признана независимым фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эквивалентом ишемической болезни сердца по риску осложнений. Кроме того, в классификации кардиоренальных взаимоотношений выделен хронический нефрокардиальный синдром 4-го типа, отражающий иницирующую роль хро-

Рис. 1. Механизм действия иНГЛТ-2 и влияние на клинические параметры [17].
Fig. 1. Mechanism of sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) action and their influence on clinical parameters [17].



нической почечной патологии в снижении коронарной функции, развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и повышении риска серьезных кардиоваскулярных событий посредством общих гемодинамических, нейрогормональных и иммунобиохимических обратных связей [9].

Потенциально новыми нефропротективными препаратами, такие как антагонисты рецептора эндотелина и парикальцитол, на разных стадиях ХБП не доказали своей эффективности и безопасности. Поэтому основой фармакологического лечения ХБП остаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина 2-го типа [10]. Появление сахароснижающих препаратов с принципиально новыми механизмами действия, к которым относятся ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа (аГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, может позволить выработать оптимальную лечебную тактику для предупреждения возникновения и лечения ДН [10, 11].

В настоящее время иНГЛТ-2 представляют собой новую группу сахароснижающих препаратов, рекомендованных Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциацией по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) как препараты 2-й линии после метформина для достижения целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) или при непереносимости метформина у пациентов с ХБП и/или хронической сердечной недостаточностью [12]. Почки играют значительную роль в гомеостазе глюкозы, их ключевое влияние заключается в реабсорбции отфильтрованной глюкозы в проксимальных почечных канальцах, где в сутки фильтруется около 180 г глюкозы [13]. Реабсорбция глюкозы из просвета почечного канальца обеспечивается с помощью белков-переносчиков семейства НГЛТ 1-го (SGLT1) и 2-го (SGLT2) типов, осуществляющих транспорт глюкозы, сопряженный с натрием внутрь клетки канальца. НГЛТ-2 представляет собой низкоаффинный транспортер с высокой пропускной способностью, с помощью которого около 90% глюкозы реабсорбируется в сегменте S1 проксимального почечного канальца (рис. 1). Оставшиеся 10% реабсорбируются через переносчик НГЛТ-1 с высокой аффинностью и низкой емкостью в сегменте S3 проксимального канальца, обуславливая отсутствие глюкозы или ее минимальное количество в моче здоровых людей [13, 14]. Аглюкозурия поддерживается до тех пор, пока не будет превышен почечный порог в 11 ммоль/л. Однако при СД 2 экспрессия транспортера

Рис. 2. Потенциальные положительные эффекты иНГЛТ-2 на почечную функцию на примере эмпаглифлозина [16].
Fig. 2. Potential positive effects of SGLT2 inhibitors on renal function by the example of empagliflozin [16].



НГЛТ-2 повышается, почечный порог увеличивается, и глюкоза в моче отсутствует и при более высоком ее уровне в крови, таким образом транспорт НГЛТ-2 работает контрпродуктивно. Ингибирование НГЛТ-2 у таких пациентов приводит к снижению порога реабсорбции глюкозы в моче и как следствие – к коррекции гипергликемии [14].

Кроме того, в настоящее время активно обсуждаются потенциальные прямые почечные эффекты медикаментозного ингибирования НГЛТ-2 (рис. 2). К ним относят уменьшение гиперфильтрации и снижение активности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: предполагается, что снижение доставки натрия к области macula densa приводит к подавлению тубулогломерулярной обратной связи, что, в свою очередь, способствует афферентной вазодилатации, усилению почечного кровотока и гиперфильтрации, которая является потенциальным фактором риска развития ДН. Ингибиторы НГЛТ-2 снижают реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, вызывая посредством тубулогломерулярной обратной связи вазоконстрикцию афферентных артериол и уменьшение гиперфильтрации. Клинически это проявляется в снижении СКФ примерно на 4–6 мл/мин/1,73 м², которое полностью обратимо и в большинстве случаев интерпретируется как признак эффективности. Следует учитывать, что у больных со значительным снижением почечной функции более высокий риск развития нежелательных эффектов (повышения концентраций креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона, гиповолемии и артериальной гипотензии) [3, 14, 15]. В качестве еще одного положительного эффекта рассматривается уменьшение тубулооточности глюкозы и тубулярной гипертрофии (вследствие снижения образования конечных продуктов гликирования и активных форм кислорода) [14].

Кардио- и нефропротективные эффекты ингибирования НГЛТ-2 продемонстрированы в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (см. таблицу).

Исследование EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), включавшее 7020 пациентов с СД 2 и установленными ССЗ, целью которого стало изучение сердечно-

Почечные исходы клинических исследований ингибиторов SGLT-2 [19, 24] Renal outcomes in SGLT2 inhibitors clinical studies [19, 24]			
Исследование	Препарат	Критерии включения	Почечные исходы
EMPA-REG OUTCOME	Эмпаглифлозин	СД 2, СКФ $\geq$ 30, высокий ССР	44% снижение удвоения креатинина (1,5% против 2,6%) 38% снижение прогрессирования соотношения альбумин/креатинин >300 (11,2 против 16,2) 55% снижение начала ЗПТ (0,3% против 0,6%) Замедление снижения СКФ (годовое снижение на $0,10\pm 0,11$ против $1,67\pm 0,13$; $p<0,001$)
CREDENCE	Канаглифлозин	СД 2, HbA _{1c} (6,5, 12%), высокий ССР, соотношение альбумин/креатинин (300, 5000), СКФ (30, 90)	Результаты ожидаются в июне 2019 г. Оцениваемые исходы: время до наступления комбинированной конечной почечной точки (снижение СКФ, удвоение креатинина, смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин)
CANVAS, CANVAS-R	Канаглифлозин	СД 2, HbA _{1c} (7, 10,5%). Высокий ССР, средний показатель соотношения альбумин/креатинин 12,3, средняя СКФ 76,5	Снижение прогрессирования АУ (ОР 0,73; 95% ДИ 0,67–0,79) Комбинированная конечная точка (снижение СКФ $\geq$ 40%, начало ЗПТ, смерть от почечных причин; ОР 0,60; 95% ДИ от 0,47 до 0,77)
DECLARE-TIMI-58	Дапаглифлозин	СД 2, высокий ССР	Комбинированная конечная почечная точка (снижение СКФ $\geq$ 40% до <60 , достижение терминальной почечной недостаточности, смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин; 4,3% против 5,6%, ОР 0,76; 95% ДИ от 0,67 до 0,87)
Примечание. ССР – сердечно-сосудистый риск, ДИ – доверительный интервал.			

сосудистой безопасности эмпаглифлозина и его влияния на первичную конечную точку (3-Р MACE: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) и смерть от любой причины, показало, что их частота на фоне приема препарата ниже по сравнению с группой плацебо [16–18]. Результаты исследования вторичных почечных исходов представлены Американским обществом нефрологов в 2015 г. Лечение эмпаглифлозином значительно сокращало начало или прогрессирование микроальбуминурии (снижение риска на 39 и 38% соответственно). В группе приема эмпаглифлозина отмечено снижение частоты случаев удвоения уровня сывороточного креатинина на 46%, частоты начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) на 55% по сравнению с плацебо. Последующее наблюдение пациентов продемонстрировало долгосрочную стабилизацию почечной функции в группе приема эмпаглифлозина [3, 12, 17].

В исследовании CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), объединившем данные 2 исследований (CANVAS и CANVAS-R), в которых участвовали 10 142 человека с СД 2 и высоким риском ССЗ с целью оценки влияния канаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы, показано снижение 3-Р MACE аналогично исследованию EMPA-REG OUTCOME [17]. Несмотря на то что на основании заранее определенного дизайна исследования почечные исходы не рассматривались, результаты показали положительные эффекты в снижении прогрессирования АУ (снижение на 27%) в группе приема канаглифлозина. Достижение комбинированной почечной конечной точки (снижение СКФ на 40%, потребность в ЗПТ или смерти от почечных причин) было снижено на 40% [18, 20, 21].

В 2018 г. в связи с достижением установленных конечных точек досрочно завершилось крупное международное проспективное рандомизированное исследование CREDENCE (Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) по оценке влияния канаглифлозина на время до наступления конечной почечной точки по сравнению с плацебо, включающее 4401 человека с СД 2 и установленной ХБП (соотношение альбумин/креатинин в моче 300–5000 мг при СКФ 30–90 мл/мин/1,73 м²), которые получали максимальную дозу блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3, 22, 23]. Исследование предназначено для оценки влияния канаглифлозина на риск почечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 с уже установленной ХБП по сравнению с плацебо в допол-

нение к стандартному лечению, результаты исследования ожидаются в 2019 г. [19].

По результатам недавно завершившегося исследования DECLARE-TIMI-58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) по влиянию дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы у разнородных групп пациентов (как с уже установленными ССЗ, так и с факторами риска) прием препарата не приводил к достоверному снижению 3-Р MACE по сравнению с плацебо, однако показал положительные результаты по снижению летальности от ССЗ и хронической сердечной недостаточности. При оценке почечных исходов выявлено значимое снижение прогрессирования нарушения функции почек при приеме препарата, что согласуется с ранее описанными исследованиями [24, 25].

В целом все описанные исследования демонстрируют значительное снижение АУ, которая является маркером наличия и прогрессирования ДН. При ингибировании НГЛТ-2 эффект проявляется практически сразу после начала лечения и сохраняется длительное время. Таким образом, полученные данные подтверждают нефропротективный класс-эффект ингибиторов НГЛТ-2 [3].

аГПП-1 – класс сахароснижающих препаратов, представляющих собой аналоги человеческого ГПП-1, которые улучшают гликемический контроль с помощью многих механизмов, основные из которых усиление секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и подавление выработки глюкагона посредством стимуляции рецепторов ГПП-1, ответ на поступление в кишечник углеводов, замедление эвакуации пищи из желудка, уменьшение чувства голода [26]. Последние годы активно обсуждаются благоприятные плейотропные воздействия препаратов этой группы на сердечно-сосудистую систему и почки [27] (рис. 3).

Представитель этого класса препаратов лираглутид в исследовании LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), заключавшемся в оценке влияния препарата на 3-Р MACE, показал уменьшение сердечно-сосудистых событий на 13%, смертности от всех причин на 15%, а смертности от ССЗ на 22%. Лираглутид стал первым из этого класса препаратов, доказавшим преимущества в снижении сердечно-сосудистых событий и смертности. В исследовании оценены почечные исходы в дополнение к сердечно-сосудистым конечным точкам. Комбинированный показатель частоты развития микрососудистых осложнений заболеваний почек и глаз был статистически значимо ниже в группе лираглутида

Рис. 3. Потенциальные механизмы агонистов рецепторов ГПП-1 [27].
Fig. 3. Potential mechanisms of GLP-1 receptor agonists action [27].



Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

(отношение риска – ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,73 до 0,97; $p=0,02$). Причем такое снижение в основном обусловлено более низкой частотой развития нефропатии в группе лираглутида по сравнению с группой плацебо (1,5 и 1,9 случая на 100 человеко-лет наблюдения соответственно; ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,67 до 0,92; $p=0,003$). Частота развития ретинопатии была статистически незначимо ниже в группе лираглутида по сравнению с группой плацебо (0,6 и 0,5 случая на 100 человеко-лет; ОР 1,15 при 95% ДИ от 0,87 до 1,52; $p=0,33$) [18, 28, 29]. В исследовании SUSTAIN-6 (Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) у пациентов, получавших семаглутид, риск первичного комбинированного исхода смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта был на 26% ниже, чем у пациентов, получавших плацебо. Так же как и в LEADER, был более низкий риск возникновения или ухудшения нефропатии преимущественно за счет макроальбуминурии, но более высокий риск осложнений диабетической ретинопатии, чем у пациентов в группе плацебо [29].

В исследовании HARMONY (Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease) с дизайном, сходным с предыдущими исследованиями, были включены почти 9500 пациентов, получающих альбиглутид или плацебо в течение 1,6 года. В группе приема препарата наблюдалось снижение риска 3-P MACE на 22%. Особый интерес представляла оценка некоторых параметров, таких как медуллярный рак щитовидной железы, рак поджелудочной железы и гематологические злокачественные новообразования, панкреатит, тяжелая гипогликемия, реакции в месте инъекции, иммунологические реакции, диабетическая ретинопатия, ухудшение почечной функции и смерть от любой причины, которые не показали статистически значимой разницы между группами [30, 31].

В более раннем исследовании ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) применение аГПП-1 ликсенатида, представляющего собой препарат с меньшей продолжительностью действия, чем у лираглутида, но сходный с ним по структуре, не приводило к каким-либо преимуществам у больных СД и с недавно перенесенным острым коронарным синдромом. На данный момент неясно, является ли улучшение прогнозов ССЗ следствием класс-эффекта аГПП-1 или это происходит только благодаря специфическим свойствам конкретных препаратов. Будущие результаты клинических испытаний, таких как REWIND (Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes) по эффектам дулаглутида и PIONEER

6 по эффектам семаглутида на первичные и вторичные конечные точки помогут ответить на этот вопрос [28, 30].

Препараты класса ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа, как и аГПП-1, относятся к группе инкретинов, их механизм действия основан на блокировании фермента ДПП-4, который обеспечивает деградацию ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида. Исследования показали, что фермент ДПП-4 помимо ДПП-4 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида имеет множество субстратов, один из них – фактор стромальных клеток-1 α (SDF-1 α), широко экспрессирующийся в клетках дистальных канальцев, повышение активности которого приводило к повышенной натрийуретической активности [10, 32]. Ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали эффективность в снижении уровня гликемии с низким риском гипогликемий во многих исследованиях. Помимо сахароснижающих свойств оценивались эффекты алоглиптина, линаглиптина и ситаглиптина на сердечно-сосудистую безопасность и функцию почек. По результатам исследований эти препараты показали свою безопасность в отношении ССЗ, а при оценке функции почек наблюдалось снижение АУ в течение 3–6 мес, тогда как СКФ оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения [6].

В исследовании CARMELINA (Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk) по долгосрочному влиянию линаглиптина на ССЗ, смертность и функцию почек у пациентов с СД и доказанной сердечно-сосудистой патологией и/или ХБП, несмотря на наблюдаемую сердечно-сосудистую безопасность по сравнению с группой плацебо, явных преимуществ выявлено не было, однако в группе приема препарата наблюдалось положительное влияние на снижение АУ на 14% [10, 33]. В настоящее время проводится исследование MARLINA-T2D (Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction), цель которого в оценке влияния линаглиптина на эффективность, безопасность и прогрессирование нефропатии у пациентов с СД 2 и подтвержденной ХБП. В исследование включены пациенты с микро- или макроальбуминурией, получающие лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина 2-го типа [10].

Заключение

Таким образом, влияние новых классов сахароснижающих препаратов на функцию почек не вызывает сомнений.

В группе иНГЛТ-2 уже можно говорить о класс-эффекте по снижению сердечно-сосудистых и почечных рисков и рекомендовать их применение при доказанных ССЗ и ХБП. Проанализировав полученные результаты исследований по препаратам инкретинового ряда, можно сделать вывод об их сердечно-сосудистой безопасности, а в некоторых исследованиях и положительном влиянии на функцию почек в виде снижения АУ. О так называемом класс-эффекте можно будет судить после завершения ряда текущих исследований, так как большинство полученных результатов по почечной функции и клиническим почечным исходам скорее представляют собой данные по безопасности, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований с конечными точками, сосредоточенными на почечных аспектах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20 (1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiologia sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: kliniko-statisticheskii otechet po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664 (in Russian).]
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045/2018; 138: 271–81. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
- Fioretto P, Zambon A, Rossato M et al. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. Diabetes Care 2016; 39 (2): 165–71. DOI: 10.2337/dcS15-3006
- Modafferi S, Ries M, Calabrese V et al. Clinical Trials on Diabetic Nephropathy: A Cross-Sectional Analysis. Diabetes Ther 2019; 10 (1): 229–43.
- 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/DM9687 [Shamkhalova M.Sh., Vikulova O.K., Zhelezniakova A.V. et al. Epidemiologia 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/DM9687 (in Russian).]
- Prischl FC, Wanner C. Renal Outcomes of Antidiabetic Treatment Options for Type 2 Diabetes-A Proposed MARE Definition. Kidney Int Rep 2018; 3 (5): 1030–8. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.04.008
- Górriz JL, Nieto J, Navarro-González JF et al. Nephroprotection by Hypoglycemic Agents: Do We Have Supporting Data? J Clin Med 2015; 4 (10): 1866–89. DOI: 10.3390/jcm4101866
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter (Suppl.) 2013; 3 (1): 1–150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73
- Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Прек-Мартынова И.Я. и др. Клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом. 2014. <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/pohki.pdf> [Shestakova M.V., Shamkhalova M.Sh., Iarek-Martynova I.Ya. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, skriningu, profilaktike i lecheniiu khronicheskoi bolezni pochek u bol'nykh sakharnym diabetom. 2014. <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/pohki.pdf> (in Russian).]
- Penno G, Garofolo M, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. Nutrit, Metab Cardiovasc Dis 2016; 26 (5): 361–73. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.01.001
- Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Байрамов А.А. и др. Перспективы нефропротекции при сахарном диабете 2-го типа с использованием ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина. Мед. совет. 2017; 3: 8–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-3-8-16

- [Bairasheva V.K., Babenko A.Yu., Bairamov A.A. et al. Perspektivy nefroproteksii pri sakharnom diabete 2-go tipa s ispol'zovaniem ingibitora DPP-4 vildagliptina. Med. sovet. 2017; 3: 8–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-3-8-16 (in Russian).]
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018; 61 (12): 2461–98. DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5
- Moses RG, Colagiuri S, Pollock C. SGLT2 inhibitors: New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes. Australas Med J 2014; 7 (10): 405–15. DOI: 10.4066/AMJ.2014.2181
- Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов. Клин. фармакология и терапия. 2016; 25 (2): 65–71. [Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Glifloziny: osobennosti sakharnosnizhaiushchego deistviia i neglikemicheskie efekty novogo klassa preparatov. Klin. farmakologiya i terapiia. 2016; 25 (2): 65–71 (in Russian).]
- Dekkers CCJ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. Curr Diab Rep 2018; 18 (5): 27. DOI: 10.1007/s11892-018-0992-6
- Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете. Сахарный диабет. 2017; 20 (1): 75–84. DOI: 10.14341/DM8005 [Korbut A.I., Klimontov V.V. Empagliflozin: novaia strategiya nefroproteksii pri sakharnom diabete. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (1): 75–84. DOI: 10.14341/DM8005 (in Russian).]
- Heerspink Hiddo JL, Kosiborod M, Inzucchi Silvio E et al. Kidney International. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Kidney Int 2018; 94 (1): 26–39. DOI: 10.1016/j.kint.2017.12.027
- Yehya A, Sadhu AR. New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes. Methodist Debaque Cardiovasc J 2018; 14 (4): 281–8. DOI: 10.14797/mcdj-14-4-281
- Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. SGLT2 Inhibition for the Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Review. J Kidney Dis 2017; 72 (2): 267–77. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.03.022
- Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Circulation 2018; 137 (4): 323–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038
- Jakher H, Chang TI, Tan M, Mahaffey KW. Canagliflozin review – safety and efficacy profile in patients with T2DM. Diabetes Metab Syndr Obes 2019; 12: 209–15. DOI: 10.2147/DMSO.S184437
- Herrington WG, Preiss D, Haynes R et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. Clin Kidney J 2018; 11 (6): 749–61. DOI: 10.1093/ckj/sfy090
- Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDESCENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. Am J Nephrol 2017; 46 (6): 462–72. DOI: 10.1159/000484633
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380 (4): 347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019; 393: 31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)32590-X
- Standl E, Schnell O, McGuire DK et al. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. Lancet Diabet Endocrinol 2017; 5 (5): 391–402. DOI: 10.1016/S2213-8587 (17)30033-5
- Lim S, Kim KM, Nauck MA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: Class Effects versus Individual Patterns. Trends Endocrinol Metab 2018; 29 (4): 238–48. DOI: 10.1016/j.tem.2018.01.011
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
- Prischl FC, Wanner C. Renal Outcomes of Antidiabetic Treatment Options for Type 2 Diabetes-A Proposed MARE Definition. Kidney Int Rep 2018; 3 (5): 1030–8. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.04.008
- Dey AK, Groenendyk J, Mehta NN, Gourgari E. The Effect of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 Agonists on Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. Clin Cardiol 2019; 42 (3): 406–12. DOI: 10.1002/clc.23152
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392 (10157): 1519–29. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)32261-x
- Fioretto P, Frascari A. Role of incretin based therapies in the treatment of diabetic kidney disease. Diabetes Mellitus 2018; 21 (5): 395–8. DOI: 10.14341/DM9845
- Schnell O, Standl E, Catrinioiu D et al. Report from the 1st Cardiovascular Outcome Trial (CVOT) Summit of the Diabetes & Cardiovascular Disease (D&CVD) EASD Study Group. Cardiovasc Diabetol 2016; 15: 33. DOI: 10.1186/s12933-016-0357-x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Покровская Елена Владиславовна – клинический ординатор, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: pokrovskaya.93@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5268-430X>

Трубицына Наталья Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: trubicina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>

Зайцева Наталья Владиславовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: nata.zaec@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9235-5594>

Elena V. Pokrovskaya – Clinical Resident, Endocrinology Research Centre. E-mail: pokrovskaya.93@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5268-430X>

Natalia P. Trubitsyna – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: trubicina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>

Natalia V. Zaytseva – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: nata.zaec@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9235-5594>

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в клинической практике

Т.Б.Моргунова✉, В.В.Фадеев

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

✉tanmorgun@mail

Аннотация

По современным представлениям лечение пациентов с сахарным диабетом направлено не только на достижение целевых значений гликемического контроля, а в целом на предупреждение развития и прогрессирования поздних осложнений сахарного диабета, повышение качества жизни и увеличение продолжительности жизни пациентов. Актуальность исследований по лечению сахарного диабета обусловлена растущей распространенностью заболевания, в том числе среди людей старшей возрастной группы. В последние годы в практике стали использоваться новые классы сахароснижающих препаратов: ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2. Достаточно длительный опыт применения ингибиторов (ИДПП-4) позволяет сделать выводы не только об эффективности этого класса препаратов, но и их безопасности. Проведены исследования, в том числе в реальной клинической практике, по применению ИДПП-4 у пациентов старшего возраста, с сопутствующими заболеваниями, нарушениями функции почек. На сегодняшний день опубликованы результаты исследований по кардиоваскулярной безопасности препаратов из класса ИДПП-4 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В представленной статье обсуждаются вопросы выбора сахароснижающей терапии, место ИДПП-4 в клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, гликированный гемоглобин, эффективность терапии.

Для цитирования: Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в клинической практике. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 40–44. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190349

Review

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors use in clinical practice

Tatiana B. Morgunova✉, Valentin V. Fadeyev

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉tanmorgun@mail

Abstract

According to modern view treatment of patients with diabetes mellitus is aimed not only at reaching target glycemic control levels but also at preventing development and progressing of late diabetes mellitus complications, improvement of quality of life and increase of life expectancy of patients. The relevance of the diabetes treatment research is explained with growing disorder prevalence including its prevalence in older population. Over the last years new classes of antihyperglycemic medications came into use: dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, glucagon-like peptide-1 agonists, and sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors. Long-term experience of DPP-4 inhibitors use allows to conclude not only of effectiveness of medications of this class but also of their safety. Several studies of DPP-4 inhibitors use in older patients with comorbid disorders and renal impairment have been conducted including studies in real clinical practice. Results of studies of cardiovascular safety of medications from DPP-4 inhibitors class in patients with diabetes mellitus type 2 have been published. The article discusses the issues of antihyperglycemic therapy choice and the place of DPP-4 inhibitors in clinical practice.

Key words: diabetes mellitus, treatment, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glyated hemoglobin, therapy effectiveness.

For citation: Morgunova T.B., Fadeyev V.V. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors use in clinical practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 40–44. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190349

Распространенность сахарного диабета (СД), и прежде всего СД 2-го типа (СД 2) в мире неуклонно растет. Так, за последние 10 лет число больных СД увеличилось более чем в 2 раза, достигнув 415 млн человек в 2015 г. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2040 г. число больных СД достигнет 642 млн человек [1]. В Российской Федерации также отмечается рост распространенности СД. К концу 2016 г. в РФ были зарегистрированы 4,35 млн пациентов с СД, из них 92% (4 млн) с СД 2.

Однако реальная распространенность СД 2 значительно выше. Так, по данным первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, при обследовании 26 620 взрослых в возрасте от 20 до 79 лет в 5,4% случаев был установлен диагноз СД 2 (в 2,5% – ранее диагностированный и 2,9% – ранее не диагностированный); у 19,3% участников был диагностирован предиабет [2]. Таким образом, исходя из этих результатов, можно предполагать, что реальная распространенность СД 2 у взрослых выше примерно в 2 раза.

За последние годы, после начала применения новых классов сахароснижающих препаратов, существенно изменились подходы к назначению терапии. Уже более 10 лет назад вошли в клиническую практику ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) – пероральные сахароснижающие препараты, подавляющие деградацию глюкагоно-

подобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, усиливая их биологические эффекты (усиление глюкозозависимой секреции инсулина и подавление высвобождения глюкагона). Представители этого класса – вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, гозоглиптин.

За последние годы, с появлением новых классов сахароснижающих препаратов, существенно изменились подходы к назначению терапии пациентам с СД 2. O.Montvida и соавт. провели анализ базы электронных медицинских карт 1 023 340 пациентов с СД 2 в возрасте 18–80 лет, которым назначали в США сахароснижающую терапию. В период с 2005 по 2016 г. назначение метформина в качестве первого препарата увеличилось с 60 до 77%, а производных сульфонилмочевины (ПСМ) – снизилось с 20 до 8%. Назначение ПСМ в качестве второго препарата в дополнение к метформину значимо снизилось – с 60 до 46%, но в 2016 г. тем не менее эта комбинация оставалась наиболее популярной. Существенно выросло назначение комбинации метформина и ИДПП-4: с 0,4 до 21% [3].

По данным J.Overbeek и соавт. [4], при анализе назначений сахароснижающих препаратов за период с 2007 по 2011 г. в 5 странах Европы (Испании, Франции, Великобритании, Италии и Нидерландах) было отмечено следующее: во всех странах в качестве первого сахароснижающего препарата назначали метформин – от 65% в Италии до

88% в Великобритании. На момент проведения этого исследования в Европе применялись препараты 8 классов: метформин, ПСМ, ингибиторы α -глюкозидазы, тиазолидиндионы, иДПП-4, глиниды, агонисты рецептора ГПП-1 (аГПП-1) и инсулин. В качестве двойной комбинированной терапии наиболее часто назначали комбинацию метформина и ПСМ в Нидерландах (47%) и Великобритании (45%). Комбинацию метформина и иДПП-4 часто назначают во Франции (32%), Испании и Великобритании.

Причем в Великобритании, по данным S.Wilkinson и соавт. [5], в период с 2014 по 2017 г. в качестве второго сахароснижающего препарата при неэффективности монотерапии метформином добавляли в 44% случаев ПСМ, в 37% – иДПП-4, 11% – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и 8% пациентов получали инсулин или другие комбинации. По сравнению с ПСМ иНГЛТ-2 чаще назначали молодым пациентам, людям с избыточной массой тела и ожирением, а также пациентам с более высоким социально-экономическим статусом. Результаты для иДПП-4 были сходными, хотя и менее заметными. ПСМ чаще всего назначали при более выраженной декомпенсации углеводного обмена.

На сегодняшний день выбор сахароснижающего препарата должен базироваться на ряде характеристик лекарственного средства: это эффективность, риск гипогликемии, влияние на массу тела и сердечно-сосудистую систему, стоимость, путь введения (пероральный/парентеральный), почечные эффекты и нежелательные явления.

Хорошо известно, что в рутинной практике пациентам молодого возраста чаще назначают новые сахароснижающие препараты, возможно, из-за большей информированности пациентов и их ожиданий, а отчасти из-за опасений более высокого риска развития нежелательных явлений у пациентов старшего возраста. Хотя очевидно, что назначение ПСМ пациентам старшего возраста нежелательно, поскольку сопряжено с более высоким риском гипогликемии и, как следствие, осложнений.

Более частое назначение иДПП-4 как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами оправдано, поскольку применение препаратов этого класса сопряжено с низким риском гипогликемии и нейтральным влиянием на массу тела. Согласно современным рекомендациям **иДПП-4 можно применять практически на любом этапе лечения** как в двойной, так и в тройной комбинации с другими препаратами [1, 6].

По сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами иДПП-4 обеспечивают умеренное и более медленное снижение гликемии. Это постепенное снижение гликемии компенсируется более **благоприятным профилем безопасности**: глиптины не приводят к прибавке массы тела и, стимулируя секрецию инсулина глюкозависимо, не увеличивают риск гипогликемии. Таким образом, иДПП-4 являются хорошей альтернативой препаратам, стимулирующим секрецию инсулина (ПСМ или глинидам) для назначения в комбинации с метформином [7].

В большинстве исследований по эффективности иДПП-4 сравнивали с плацебо или другими сахароснижающими препаратами при добавлении к стандартной терапии, как правило, к метформину. Были опубликованы результаты нескольких систематических обзоров и метаанализов, сравнивающих иДПП-4 с ПСМ. В одной из работ B.Mishriky и соавт. был проведен анализ 16 рандомизированных клинических исследований иДПП-4 (алоглиптина, вилдаглиптина, ситаглиптина и саксаглиптина) в сравнении с ПСМ при неэффективности монотерапии метформином. На фоне применения ПСМ через 12 нед было отмечено более выраженное снижение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) от исходного по сравнению с иДПП-4 [CO (95% доверительный интервал – ДИ) 0,21% (0,06, 0,35)], но через 52 и 104 нед значимых отличий не было. Вместе с тем прием ПСМ со-

провождался прибавкой массы тела, а иДПП-4 – снижением. Частота возникновения гипогликемии через 12, 52 и 104 нед была значительно выше при добавлении ПСМ (20, 24 и 27% соответственно) по сравнению с иДПП-4 (6, 3 и 4% соответственно). Доля пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ без гипогликемии, была значительно выше через 52 и 104 нед среди пациентов на терапии иДПП-4 [относительный риск – ОР (95% ДИ) 1,20 (1,05; 1,37) и 1,53 (1,16; 2,02)]. Частота развития остальных нежелательных явлений была сопоставимой между группами. Таким образом, и ПСМ, и иДПП-4 позволяют эффективно снижать уровень гликемии при добавлении к метформину, однако прием иДПП-4 сопряжен с меньшим риском гипогликемии и прибавкой массы тела [8].

Помимо достижения целевых значений гликемии очень важно также **удержание гликемического контроля**. Одной из основных причин гипергликемии служит прогрессирующее снижение функции β -клеток. Отчасти этим обусловлены трудности в поддержании целевых значений гликемии. Для многих новых сахароснижающих препаратов проводились такие исследования: сравнение терапии ситаглиптином, саксаглиптином, алоглиптином и глипизидом, линаглиптином, вилдаглиптином в сравнении с глимепиридом [9–13]. В этих работах было показано удержание гликемического эффекта на фоне терапии иДПП-4 в комбинации с метформином на протяжении 2 лет наблюдения. Высказывается предположение, что иДПП-4 характеризуются некоторым протективным влиянием на β -клетки, что является определенным преимуществом назначения этого класса препаратов с позиции устойчивости их сахароснижающего действия. Было показано, что терапия иДПП-4 приводит к улучшению показателей функции β -клеток: индекса НОМА-В и соотношения проинсулин/инсулин натошак. На фоне применения ситаглиптина и вилдаглиптина отмечалось улучшение площади под кривой (AUC) инсулина/глюкозы постпрандиально [14]. В исследованиях на животных, привитых островковыми клетками человека, на терапии алоглиптином отмечено улучшение толерантности к глюкозе, повышение секреции инсулина по сравнению с группой контроля. Кроме того, применение алоглиптина привело к увеличению массы β -клеток и восстановлению морфологии островков [15]. Также в клинических исследованиях было показано устойчивое поддержание соотношения проинсулин/инсулин через 1 год терапии вилдаглиптином, а также соотношения проинсулин/инсулин и НОМА-В через 1 год терапии ситаглиптином в комбинации с метформином [14].

Достаточно хорошо изучена возможность применения иДПП-4 у пациентов **с нарушениями функции почек и пациентов старшего возраста**. Ведение пациентов с СД 2 в возрасте старше 65–70 лет является достаточно трудной задачей, поскольку у них нередко имеются различные сопутствующие заболевания, высокий риск развития тяжелой гипогликемии, в том числе из-за снижения функции почек, наличия сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у пациентов 75 лет и старше по сравнению с пациентами моложе 50 лет 3 и более коморбидных состояния встречаются в 4 раза чаще [16].

В исследованиях по применению алоглиптина (Випидия) было показано, что препарат не уступает глипизиду в отношении снижения уровня гликемии, при этом переносимость и эффективность препарата Випидия не хуже, чем у пациентов более молодого возраста. Терапия алоглиптином не сопровождалась повышением риска гипогликемии или прибавкой массы тела [17, 18]. Саксаглиптин продемонстрировал свою эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами у пациентов старшего возраста [19]. Эффективность и безопасность ситаглиптина были подтверждены у пациентов 75 лет и старше без увеличения риска гипогликемии [20].

Пациенты с СД 2 относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Проблема кардиоваскулярной безопасности является одной из наиболее важных для современной сахароснижающей терапии. В июле 2008 г. Экспертный комитет по эндокринологическим и метаболическим препаратам США (Food and Drug Administration) выпустил руководство по оценке безопасности сахароснижающих препаратов в отношении сердечно-сосудистых рисков («Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes»). В дальнейшем были инициированы ряд исследований по оценке кардиоваскулярных исходов на фоне терапии новыми сахароснижающими препаратами. К настоящему моменту завершены исследования с применением иДПП-4: алоглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, линаглиптина. Проведенные исследования с назначением иДПП-4 в целом продемонстрировали, что применение этих препаратов *не повышает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2*. В исследовании EXAMINE (EXamination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs. Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome) оценивалась безопасность алоглиптина при сравнении с плацебо у пациентов с СД 2, перенесших острый коронарный синдром за 15–90 дней до рандомизации. По результатам данного исследования было показано, что терапия алоглиптином не увеличивает риск развития крупных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2, недавно перенесших острый коронарный синдром (отношение рисков 0,96; верхняя граница 95% одно-стороннего ДИ $\leq 1,16$) [21].

Следует отметить, что помимо безопасности инкретины *потенциально обладают антиатеросклеротическими свойствами*. При изучении атеросклероза на модели грызунов было показано, что ГПП-1 и аГПП-1 ингибируют атеросклероз и воспаление, а иДПП-4, в том числе алоглиптин, ингибируют эти патологические процессы ГПП-1-зависимо и ГПП-1-независимо [22]. Прогрессирующее утолщение комплекса интима-медиа сонной артерии считается суррогатным маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2; данный показатель использовался при оценке влияния различных вмешательств на прогрессирование атеросклероза. В исследовании T.Mita и соавт. изучали влияние алоглиптина на толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) у 341 пациента с СД 2 без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты были рандомизированы в группу терапии алоглиптином ($n=172$) или группу стандартной терапии ($n=169$). Первичными конечными точками в исследовании были изменения показателей среднего общей и максимальной ТКИМ сонной артерии, оцененные через 24 мес терапии. Терапия алоглиптином привела к более выраженному улучшению гликемического контроля по сравнению со стандартной терапией ($-0,3 \pm 0,7\%$ по сравнению с $-0,1 \pm 0,8\%$, $p=0,004$) без увеличения частоты гипогликемий. Изменения среднего общей и максимальной ТКИМ правой и левой сонных артерий были значимо более выраженными в группе терапии алоглиптином по сравнению со стандартной терапией [$-0,026$ мм (СО 0,009) по сравнению с $0,005$ мм (СО 0,009), $p=0,022$; $-0,045$ мм (СО 0,018) по сравнению с $0,011$ мм (СО 0,017), $p=0,025$ и $-0,079$ мм (СО 0,018) по сравнению с $-0,015$ мм (СО 0,018), $p=0,013$ соответственно). Терапия алоглиптином по сравнению со стандартной терапией замедляла прогрессирование ТКИМ сонных артерий у пациентов с СД 2 без установленных ранее сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Более чем 10-летний опыт применения иДПП-4 в клинической практике и имеющиеся данные многочисленных рандомизированных клинических исследований позво-

ляют сделать вывод о том, что иДПП-4 являются ценным классом препаратов в лечении пациентов с СД 2. Хороший сахароснижающий эффект в сочетании с благоприятным профилем безопасности позволяют широко использовать препараты из данного класса, в том числе у пациентов старшего возраста, пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. 8-й вып. Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171S8 [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovo, A.Yu.Maiorova. 8-i vyp. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171S8 (in Russian).]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104–12. DOI: 10.14341/DM2004116-17 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstian G.R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniia Rossii (issledovanie NATION). Sakharnyi diabet. 2016; 19 (2): 104–12. DOI: 10.14341/DM2004116-17 (in Russian).]
- Montvida O, Shaw J, Atherton JJ et al. Long-term Trends in Antidiabetes Drug Usage in the U.S.: Real-world Evidence in Patients Newly Diagnosed With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2018; 41 (1): 69–78. DOI: 10.2337/dc17-1414
- Overbeek JA, Heintjes EM, Prieto-Alhambra D et al. Type 2 Diabetes Mellitus Treatment Patterns Across Europe: A Population-based Multi-database Study. Clin Ther 2017; 39 (4): 759–70. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.02.008
- Wilkinson S, Douglas LJ, Williamson E et al. Factors associated with choice of intensification treatment for type 2 diabetes after metformin monotherapy: a cohort study in UK primary care. Clin Epidemiol 2018; 10: 1639–48. DOI: 10.2147/CLEP.S176142. eCollection 2018.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41 (12): 2669–701. DOI: 10.2337/dci18-0033
- Scheen AJ. The safety of gliptins: updated data in 2018. Exp Opin Drug Saf 2018; 17 (4): 387–405. DOI: 10.1080/14740338.2018.1444027
- Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2015; 109 (2): 378–88. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.05.025
- Seck T, Nauck M, Sheng D et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract 2010; 64 (5): 562–76. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02353.x
- Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2013; 67 (4): 307–16. DOI: 10.1111/ijcp.12119
- 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. Diabetes Obes Metab 2014; 16 (12): 1239–46. DOI: 10.1111/dom.12377
- Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2012; 380 (9840): 475–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60691-6
- Matthews DR, DeJager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. Diabetes Obes Metab 2010; 12 (9): 780–9. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01233.x
- Chon S, Gautier JF. An Update on the Effect of Incretin-Based Therapies on b-Cell Function and Mass. Diabetes Metab J 2016; 40 (2): 99–114. DOI: 10.4093/dmj.2016.40.2.99
- Jurczyk A, DiIorio P, Brostowin D et al. Improved function and proliferation of adult human beta cells engrafted in diabetic immunodeficient NOD-scid IL2ry(null) mice treated with alogliptin. Diabetes Metab Syndr Obes 2013; 6: 493–9. DOI: 10.2147/DMSO.S53154
- Lynch CP, Gebregziabher M, Axon RN et al. Geographic and racial/ethnic variations in patterns of multimorbidity burden in patients with type 2 diabetes. J Gen Intern Med 2015; 30 (1): 25–32. DOI: 10.1007/s11606-014-2990-y

17. Pratley RE, McCall T, Fleck PR et al. Alogliptin use in elderly people: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57 (11): 2011–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02484.x
18. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15 (10): 906–14. DOI: 10.1111/dom.12102
19. Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E et al. Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged ≥ 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 419–30. DOI: 10.2147/CIA.S41246
20. Umezawa S, Kubota A, Maeda H et al. Two-year assessment of the efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ASSET-K study. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 34. DOI: 10.1186/s12902-015-0033-2
21. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889
22. 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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Моргунова Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии №1 ЛФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: tanmorgun@mail; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1500-1586>; eLibrary SPIN: 3705-8599

Фадеев Валентин Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф, зав. каф. эндокринологии №1 ЛФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: walfad@mail; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417

Tatiana B. Morgunova – Cand. Sci. (Med.), I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: tanmorgun@mail; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1500-1586>; eLibrary SPIN: 3705-8599

Valentin V. Fadeyev – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: walfad@mail; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Ведение пациента с сахарным диабетом в амбулаторной практике: профилактика и лечение сосудистых и неврологических осложнений

Т.Е.Морозова✉, Н.А.Коньшко

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

✉temorozova@gmail.com

Аннотация

Сахарный диабет (СД) представляет собой актуальную проблему современной медицины, что определяется, с одной стороны, его большой распространенностью, с другой – высоким риском развития микрососудистых и макрососудистых осложнений. Лечение больных СД должно быть комплексным и включать наряду с индивидуально подобранными схемами сахароснижающих препаратов лекарственные средства, способные влиять на патогенетические механизмы развития микрососудистых осложнений. Микроваскулярная дисфункция и нейропатия являются ключевыми звеньями патогенеза инсулинорезистентности, β -клеточной дисфункции, гипергликемии, клинико-лабораторных проявлений, осложнений и коморбидных взаимоотношений СД. Применение препаратов (дипиридамола, тиоктовая кислота), обладающих антиоксидантными свойствами, оказывающих патогенетическое воздействие, предотвращающих развитие микроваскулярной дисфункции, в стандартных терапевтических дозах патогенетически оправдано у пациентов с СД, осложненным диабетической ангиопатией и нейропатией.

Ключевые слова: сахарный диабет, микрососудистые осложнения, диабетическая микроангиопатия, диабетическая нейропатия, микроваскулярная дисфункция, дипиридамол, тиоктовая кислота.

Для цитирования: Морозова Т.Е., Коньшко Н.А. Ведение пациента с сахарным диабетом в амбулаторной практике: профилактика и лечение сосудистых и неврологических осложнений. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 45–49. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190325

Review

Patient management with diabetes mellitus in outpatient practice: prevention and treatment of vascular and neurological complications

Tatiana E. Morozova✉, Natalia A. Konysheko

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉temorozova@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is an actual problem of modern medicine, which is determined, on the one hand, by its high prevalence, on the other, by a high risk of developing microvascular and macrovascular complications. Treatment of patients with DM should be comprehensive and include, along with individually selected glucose-lowering drugs, drugs that can influence the pathogenetic mechanisms of the development of microvascular complications. Microvascular dysfunction and neuropathy are key links in the pathogenesis of insulin resistance, β -cell dysfunction, hyperglycemia, clinical and laboratory manifestations, complications, and comorbid diabetes relationships. The use of drugs with antioxidant properties (dipyridamole, thioctic acid), having a pathogenetic effect and preventing the development of microvascular dysfunction in standard therapeutic doses is pathogenetically justified in patients with DM complicated by diabetic angiopathy and neuropathy.

Key words: diabetes mellitus, microvascular complications, diabetic microangiopathy, diabetic neuropathy, microvascular dysfunction, dipyridamole, thioctic acid.

For citation: Morozova T.E., Konysheko N.A. Patient management with diabetes mellitus in outpatient practice: prevention and treatment of vascular and neurological complications. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 45–49. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190325

Введение

Проблема сахарного диабета (СД) в настоящее время представляет чрезвычайную актуальность для развитых стран мира, о чем убедительно свидетельствуют данные статистики. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число людей, страдающих СД, увеличилось со 108 млн в 1980 г. до 422 млн в 2014 г. Ожидается, что до 472 млн взрослых людей во всем мире будут иметь нарушение толерантности к глюкозе к 2030 г. Во всем мире расходы на здравоохранение в связи с СД составили 673 млрд дол. США в 2015 г., что эквивалентно 12% от общего объема расходов на здравоохранение [1, 2]. Эти цифры лишней раз подчеркивают, насколько важно использовать рациональные схемы и алгоритмы ведения больных СД на всех этапах оказания медицинской помощи, включать в схемы лечения патогенетически обоснованные лекарственные препараты, позволяющие не только контролировать уровень гликемии, но и оказывать профилактический эффект в отношении возможных осложнений СД, в том числе сосудистых и неврологических.

В современных условиях в первичном звене здравоохранения медицинская помощь пациентам с СД может оказываться как врачами-эндокринологами, так и врачами общей практики, которые должны обладать необходимыми

компетенциями по своевременному выявлению этих пациентов, направлению на консультацию к эндокринологу, диспансерному наблюдению за эффективностью лечения и динамическому контролю за их состоянием [3].

Остановимся на ключевых позициях по СД, таких как основные алгоритмы диагностики и ведения пациентов с СД, возможные осложнения, взаимосвязи между звеньями патогенеза заболевания и такими осложнениями, как микроваскулярная дисфункция (МД), периферическая нейропатия, выбор патогенетически обоснованных лекарственных препаратов у пациентов с СД и его осложнениями [1–11].

СД: основные понятия

СД – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов (табл. 1). Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

СД 2-го типа (СД 2) характеризуется комбинацией резистентности к инсулину и недостаточностью β -клеток, свя-

Таблица 1. Классификация СД (ВОЗ, 1999, с дополнениями) Table 1. Classification of Diabetes Mellitus (WHO, 1999, as supplemented)	
Типы СД	Характеристика
СД 1 иммуноопосредованный идиопатический	Деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2	Протекает с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие специфические типы СД	Причинами могут быть: • генетические дефекты функции β-клеток • генетические дефекты действия инсулина • заболевания экзокринной части поджелудочной железы • эндокринопатии • СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами • инфекции • необычные формы иммунологически опосредованного СД • другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает в период беременности

Таблица 2. Целевые уровни HbA_{1c} , пре- и постпрандиальных уровней глюкозы плазмы [1] Table 2. Target HbA_{1c} levels, pre- and postprandial serum glucose levels [1]				
	Возраст	HbA_{1c} , %	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	Молодой	<6,5	<6,5	<8,0
	Средний	<7,0	<7,0	<9,0
	Пожилрой	<7,5	<7,5	<10,0
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	Молодой	<7,0	<7,0	<9,0
	Средний	<7,5	<7,5	<10,0
	Пожилрой	<8,0	<8,0	<11,0

занных с ожирением (наиболее часто – по абдоминальному типу), и сидячим образом жизни – главными факторами риска для СД 2. В раннюю стадию СД 2 развивается инсулинорезистентность и нарушается первая фаза – секреции инсулина, что приводит к постпрандиальной гипергликемии. Следом нарушается вторая фаза – ответа на инсулин, что приводит к фиксации гипергликемии и натощак. СД 2 обычно развивается в старшем возрасте; его доля составляет 90% всех взрослых больных диабетом. Однако с ростом распространенности ожирения среди европейской молодежи и неевропеидной популяции сформировался тренд к более молодому возрасту начала диабета [1–3].

Диагностика СД основана на выявлении характерных симптомов и повышения в плазме крови глюкозы натощак более 7 ммоль/л или гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) более 6,5%. Из симптомов наибольшее диагностическое значение имеют жажда и сухость во рту, полиурия, зуд кожи, слабость, плохо заживающие раны. Также следует помнить о том, что подавляющее большинство пациентов с СД 2 имеют избыточную массу тела или ожирение.

Лечение СД

Выбор индивидуальных целей зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений, риска тяжелой гипогликемии и коморбидной патологии. Терапия непосредственно СД включает рациональное питание, адекватную физическую активность, обучение и самоконтроль, инсулинотерапию и/или сахароснижающие препараты, профилактику и лечение осложнений, хирургическое лечение (бариатрия) при морбидном ожирении.

Медикаментозное лечение пероральными гипогликемическими препаратами или инсулином назначается и корректируется эндокринологом. Эффективность определяется достижением целевых уровней глюкозы и HbA_{1c} с учетом возраста пациентов и наличия макро- и микрососудистых осложнений (табл. 2).

Инсулинотерапия показана: у лиц с впервые выявленным СД 2 при уровне $HbA_{1c} > 9\%$ и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации (возможно временное назначение инсулинотерапии); у лиц с анамнезом СД 2 при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций; при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов; при кетоацидозе; при необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию). Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самоконтроля гликемии в течение суток и количества углеводов в пище до достижения индивидуальных целевых показателей углеводного обмена. Ограничений в дозе инсулина не существует.

Начинать лечение сахароснижающими препаратами при СД 2 можно с монотерапии. Метформин назначается как препарат первого ряда. При непереносимости (или противопоказаниях к метформину) могут быть назначены в качестве монотерапии средства с минимальным риском гипогликемий (ингибитор дипептидилпептидазы 4-го типа, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 – иНГЛТ-2); при наличии ожирения и артериальной гипертензии предпочтительны агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и иНГЛТ-2 в связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического артериального давления. Сахароснижающий эффект иНГЛТ-2 оказывает независимо от наличия инсулина в крови, однако не должен использоваться при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью. При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов. Эффективным считается темп снижения $HbA_{1c} > 0,5\%$ за 6 мес наблюдения [1–3].

Профилактика микрососудистых осложнений СД

Помимо контроля уровня гликемии лечение пациентов должно быть направлено на профилактику развития осложнений СД:

- диабетических микроангиопатий (ретинопатия, нефропатия);
- диабетической церебральной микроангиопатии, приводящей к когнитивным нарушениям;
- диабетической нейропатии (синдром диабетической стопы, диабетическая нейроостеоартропатия);
- диабетических макроангиопатий (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания артерий нижних конечностей).

Нарушения микроциркуляции и их коррекция

Наиболее частыми осложнениями СД являются микроангиопатии: диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия. В нормальных условиях системные, региональные и местные метаболические и миогенные ауторегуляторные механизмы обеспечивают адекватное развитие метаболической и гемодинамической микроциркуляторных функций. Показана роль МД в развитии инсулинорезистентности, β -клеточной дисфункции, гипергликемии. Эндотелий является мишенью гипергликемического повреждения, поскольку не может регулировать скорость транспорта глюкозы при ее повышенной концентрации, что приводит к внутриклеточной гипергликемии. В данных условиях нарушается активность митохондриального окислительного фосфорилирования, инициируется гиперпродукция активных видов кислорода. В условиях оксидативного стресса развивается эндотелиальная дисфункция: повышаются проницаемость мембран и сосудистой стенки, адгезия лейкоцитов и прокоагулянтная активность, снижаются плотность и эластичность сосудов, опосредованная инсулином утилизация глюкозы в скелетных мышцах, секреция инсулина, возникает дисбаланс вазоактивных факторов [4].

В связи со сказанным целесообразно рассматривать включение препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, в схемы терапии больных СД. Использование антиоксидантов начиная с ранних стадий заболевания позволяет снизить риск развития МД.

Одним из лекарственных препаратов данной группы является дипиридамола (Курантил®). Он начал использоваться с начала 1960-х годов в качестве коронарного вазодилататора, чаще перорально, и в настоящее время

одобрен как антиагрегант для профилактики и лечения дисциркуляторной энцефалопатии, нарушений мозгового кровообращения, тромбоэмболии, транзиторных ишемических атак, инфаркта мозга. В ранних метаанализах с 1994 г. СД был определен как фактор высокого сердечно-сосудистого риска, было продемонстрировано снижение риска в группах, где проводилась антиагрегантная терапия дипиридамолом. Позже данные были уточнены: антитромбоцитарная терапия при СД с использованием ацетилсалициловой кислоты может быть менее эффективной при профилактике сердечно-сосудистого риска, чем у пациентов без диабета [5].

Механизм действия дипиридамола заключается в том, что препарат блокирует фосфодиэстеразу, эффекты простаглицина (простагландина I_2),

образование тромбосана A_2 , внутриклеточное поступление и метаболизм аденозина, через стимуляцию аденилатциклазы и повышение уровня циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах, предотвращая их агрегацию. В дополнение к установленной антитромботической активности имеются научные подтверждения косвенных влияний: об ингибировании пролиферации эндотелия, антиоксидантных и противовоспалительных свойств в отношении последнего, ингибировании обратного поглощения аденозина в тромбоциты, нейропротективном эффекте, стимуляции ангиогенеза с участием эндокринной NO/нитритной системы.

Дипиридамола приводит к увеличению внеклеточной концентрации аденозина в цитозоле и последующей вазодилатации [5]. Сочетание антиагре-

гантного и вазодилатирующего эффектов дипиридамола приводит к улучшению перфузии тканей, уменьшению общего периферического сопротивления сосудов, улучшению микроциркуляции, ангиопротективному действию. Данные эффекты обусловлены усилением активности эндогенного аденозина (аденозин влияет на гладкую мускулатуру сосудов и препятствует высвобождению норэпинефрина). Доказано, что дипиридамола способен стимулировать образование новых капилляров и коллатеральных артерий в сочетании с улучшением венозного оттока. Положительное влияние на микроциркуляцию подтверждено в сетчатке глаза и почечных клубочках.

Как потенциальный окислительный агент, передающий электроны от гидрофильных и гидрофобных молекул, дипиридамола убирает продукты свободнорадикального окисления, повышая васкулярную протекцию. Во многих экспериментальных исследованиях показано, что нейтрализация свободных радикалов предупреждает как развитие патологической вазореактивности, так и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что важно для профилактики церебральной микроангиопатии, улучшения мозгового кровообращения [6, 7].

Проведенные исследования подтвердили антиагрегантное действие различных дозировок дипиридамола (от 75 до 225 мг/сут) у пациентов с СД и его осложнениями, а также продемонстрировали благоприятное действие препарата на основные клинические проявления патологии. Дипиридамола в данных дозировках эффективен, безопасен и может быть рекомендован в качестве средства профилактики нарушений мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца для длительного приема у больных СД [5].

Другим частым осложнением при СД является диабетическая периферическая нейропатия, которая встречается почти у 50% больных СД, а у 20% больных СД 2 она регистрируется в дебюте заболевания. Периферическая нейропатия является основной причиной инвалидности и снижения качества жизни в результате сенсорной потери, боли, нарушения походки, травмы, связанной с падением, а также изъязвления и ампутации стопы. Несмотря на свою распространенность, патогенез демиелинизирующей полинейропатии остается неясным до конца. Механизмы, лежащие в основе нейропатии при СД 1 и СД 2, имеют общие черты. Ожирение и метаболический синдром взаимосвязаны с риском нейропатии как при СД 1, так и при СД 2.

Периферическая нейропатия – это широкий термин, который относится к повреждению различных компонентов периферического нерва, простирающегося от тела клетки (ганглия спинного корня или клетки переднего рога) до самой проекции клетки, с ее наружным покрытием миелина и аксональной проекцией. Периферическая нейропатия может включать моторные, сенсорные или вегетативные волокна. Диабет связан с широким спектром повреждения периферических нервов. Наиболее распространенными являются дистальная симметричная полинейропатия и вегетативная нейропатия. Демиелинизирующая полинейропатия вызывает развитие сенсорной потери по типу «чулок» или «чулок, перчаток». Демиелинизирующая полинейропатия может влиять на миелинизированные α - β -соматические волокна большого диаметра, которые отвечают за положение, вибрацию и сенсорно-защитные реакции.

Клинически пациенты с данным видом нейропатии жалуются на онемение, покалывание, ноющие боли и дискомфорт в конечностях, неустойчивость походки, особенно при ходьбе в темноте или на неровной поверхности. Нейропатия может привести к потере защитных реакций при отсутствии сенсорных симптомов, подвергая пациента значительному риску изъязвления мягких тканей конечностей и в конечном итоге ампутации. Для оценки данной нейропатии обычно используются исследования проводимости нервных волокон. Меньшее число пациентов с демие-

линизирующей полинейропатией имеют преимущественное повреждение тонко миелинизированных α - β -волокон малого диаметра, ответственных за холодовую и механическую чувствительность, и немиелинизированных соматических волокон, передающих информацию о тепловых механических и химических сигналах. Парестезии описываются пациентами с данным повреждением как жжение, покалывание и боль. Диагноз может быть подтвержден с помощью биопсии кожи для оценки внутриэпидермальной плотности нервных волокон. Биопсии обычно проводят на боковой дистальной ножке на 10 см выше медиальной лодыжки и на проксимальном уровне бедра. Биопсия кожи хорошо переносится и может повторяться с течением времени для оценки прогрессирования нейропатии или результативности проводимой терапии. В последнее время для оценки немиелинизированных волокон на поверхности роговицы используется конфокальная микроскопия роговицы *in vivo* [8].

Наиболее очевидной терапевтической стратегией при СД является комплексное патогенетическое лечение основных его метаболических последствий. Нейропатия при СД 2 с трудом поддается курации. Актуальным подходом является целенаправленное лечение пациентов с высоким риском развития нейропатии начиная с этапа профилактики. Важны раннее начало и длительное применение лекарственных средств. При многофакторном подходе к коррекции метаболических, микроваскулярных и нейропатических нарушений (коррекция гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии и прекращения влияния модифицируемых факторов, таких как нерациональное питание, гиподинамия, курение и другие пагубные привычки) выше вероятность снижения уровня HbA_{1c} , систолического и диастолического артериального давления, холестерина и триглицеридов сыворотки, экскреции альбумина с мочой. Указанная стратегия почти на 50% уменьшает риск сердечно-сосудистых и микрососудистых событий и до 83% – проявлений нейропатии. Поскольку дистальная аксональная среда подвержена ремоделированию, благотворно влияние физических упражнений вследствие снижения дегенерации повышения аксональной регенеративной способности в сочетании с медикаментозным лечением [9].

Патогенетическое воздействие, предостерегающее развитие периферической нейропатии, оказывает α -липоевая кислота, также известная как тиоктовая кислота. Она была впервые выделена из печени крупного рогатого скота в 1950 г. Вещество содержит две тиольные группы, которые могут быть окислены или восстановлены. Обе формы тиоктовой кислоты являются антиоксидантами, в отличие от глутатиона, у которого антиоксидантом является только восстановленная форма. Тиоктовая кислота является естественным соединением, которое синтезируется в небольших количествах растениями (шпинат, брокколи, помидоры, горох, брюссельская капуста и рис), наиболее высокие концентрации найдены в организме здорового человека и животных в тканях с активной метаболической деятельностью (сердце, печень, почка). Эндогенно синтезированная тиоктовая кислота ковалентно связана со специфическими белками, которые функционируют как кофакторы для ферментных комплексов митохондриальной дегидрогеназы. Учитывая роль в биохимических процессах, тиоктовая кислота была изначально включена в комплекс витаминов, однако в настоящее время лекарственное средство не считается витамином.

Идеальный терапевтический антиоксидант должен отвечать нескольким критериям, в частности абсорбироваться при приеме внутрь, проявлять различные антиоксидантные свойства (включая взаимодействие с другими антиоксидантами) как в мембранной, так и в водной фазах, иметь низкую токсичность. Тиоктовая кислота сочетает в

себе большинство из этих свойств. Она обладает гидрофильными и гидрофобными свойствами, действуя в водных и липидных средах клеток и сыворотки; воздействует на активные виды кислорода; активизирует эндогенные антиоксиданты (глутатион, витамины Е и С), способна к хелатированию и снижению содержания активных форм кислорода, высокореактивных соединений с потенциалом повреждения ДНК, белков и липидов в клеточных мембранах. Амфифильная характеристика соединения уникальна в отличие от гидрофильного витамина К и гидрофобного витамина Е [10].

Синтез тиоктовой кислоты снижается с возрастом человека и при наличии заболеваний, в частности при СД и связанной с ним нейропатии. Биохимические процессы в условиях гипергликемии при СД (гликирование белка, активация протеинкиназы С, аутоокислация глюкозы) могут привести к увеличению активных форм кислорода. Оксидативный стресс является триггером полинейропатии по механизмам перекисного окисления липидов, мембран нервных клеток, МД путем повреждения эндотелия сосудов и снижения эндоневрального кровотока. Поэтому применение тиоктовой кислоты патогенетически оправдано с профилактической и лечебной целью при СД и его осложнениях.

При применении тиоктовой кислоты наблюдается уменьшение высвобождения оксида азота макрофагами, последствий оксидативного стресса, независимо от уровня гликемического контроля и альбуминурии, и отмечается увеличение утилизации глюкозы в мышцах. В отличие от тиоктовой кислоты, содержащейся в продуктах питания, в лекарственном средстве она не связана с белком и биодоступность ее в 1000 раз превышает таковую из пищевых продуктов [11].

В странах Евросоюза тиоктовая кислота одобрена для лечения СД и его осложнений и доступна по рецепту, в США ее можно приобрести без рецепта в качестве биологически активной пищевой добавки. Прием пищи снижает биодоступность препарата, поэтому тиоктовую кислоту обычно рекомендуется принимать натощак (за 30 мин до или через 2 ч после еды). В целом тиоктовая кислота в дозе 600 мг/сут является эффективным, безопасным и рекомендуемым при СД препаратом [11, 12].

Заключение

Таким образом, СД представляет собой актуальную проблему современной медицины, что определяется, с одной стороны, его большой распространенностью, с другой – высоким риском развития микрососудистых и макрососудистых осложнений.

Лечение пациентов с СД должно быть комплексным и включать наряду с индивидуально подобранными схемами сахароснижающих препаратов лекарственные средства, способные влиять на патогенетические механизмы развития микрососудистых осложнений. МД и нейропатия являются ключевыми звеньями патогенеза инсулинорезистентности, β -клеточной дисфункции, гиперглике-

мии, клинко-лабораторных проявлений, осложнений и коморбидных взаимоотношений СД.

Применение препаратов (дипиридамола, тиоктовая кислота), обладающих антиоксидантными свойствами, оказывающих патогенетическое воздействие и предотвращающих развитие МД, в стандартных терапевтических дозах патогенетически оправдано у пациентов с СД, осложненным диабетической ангиопатией и нейропатией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. Вып. 8. М., 2017. [Algorithmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi, A.Yu.Maiorova. Vyp. 8. Moscow, 2017 (in Russian).]
2. Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям рабочей группы по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD). Рос. кардиол. журн. 2014; 3 (107): 7–61. [Rekomendatsii po diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam rabochei gruppy po diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam Evropeiskogo obshchestva kardiologov (ESC) v sotrudnichestve s Evropeiskoi assotsiatsiei po izucheniui diabeta (EASD). Ros. kardiolog. zhurn. 2014; 3 (107): 7–61 (in Russian).]
3. Хрипун А.И. Алгоритмы ведения пациентов. М., 2018. <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/search.html> [Khripun A.I. Algoritmy vedeniya patsientov. Moscow, 2018. <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/search.html> (in Russian).]
4. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR et al. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. Circulation 2016; 14; 133 (24): 2459–502. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
5. Cognet T, Vervueren P, Dercle L et al. New concept of myocardial longitudinal strain reserve assessed by a dipyrindamole infusion using 2D-strain echocardiography: the impact of diabetes and age, and the prognostic value. Cardiovasc Diabetol 2013; 12: 84. DOI: 10.1186/1475-2840-12-84
6. Nelson CW, Wei EP, Povlishock JT et al. Oxygen radicals in cerebral ischemia. Am J Physiol 1992; 263: H1356–H1362.
7. Weisbrodt-Lefkowitz M, Reuhl K, Perry B et al. Overexpression of human glutathione peroxidase protects transgenic mice against focal cerebral ischemia/reperfusion damage. Brain Res Mol Brain Res 1998; 53: 333–8.
8. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Место дипиридамола в профилактике повторных ишемических инсультов. Consilium Medicum. 2014; 16 (6): 94–6. [Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Mesto dipiridamola v profilaktike povtornykh ishemicheskikh insultov. Consilium Medicum. 2014; 16 (6): 94–6 (in Russian).]
9. Stehouwer CD. A Microvascular Dysfunction and Hyperglycemia: A Vicious Cycle With Widespread Consequences Perspectives. Diabetes 2018; 67 (9): 1729–41. DOI: 10.2337/dbi17-0044
10. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. J Diabetes Investig 2017; 8 (5): 646–55. DOI: 10.1111/jdi.12650
11. Dy SM, Bennett WL, Sharma R et al. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017. Report No.: 17-EHC005-EF.
12. Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. Neurology 2017; 88 (20): 1958–67. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003882

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: temorozova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>

Коньшкова Наталья Александровна – д-р мед. наук, доц., доц. каф. общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: Nkonyshko@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6547-9425>

Tatiana E. Morozova – D. Sci. (Med.), Full Prof., I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: temorozova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>

Natalia A. Konyshko – D. Sci. (Med.), I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: Nkonyshko@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6547-9425>

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Эндокринологические аспекты бариатрической хирургии

Е.А.Трошина[✉], Е.В.Ершова, Н.В.Мазурина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
✉ troshina@inbox.ru

Аннотация

В последние десятилетия во всем мире для лечения тяжелых форм ожирения стали широко применяться хирургические методы, причем очевидна тенденция как к увеличению количества выполняемых операций, так и к расширению числа стран, где бариатрическая хирургия получает все более широкое распространение. В методических рекомендациях обозначены показания и противопоказания к бариатрическим операциям, в том числе специфические – при наличии сахарного диабета 2-го типа (СД 2). Описаны разные виды бариатрических операций и механизмы их воздействия на массу тела, углеводный и липидный обмен, а также основные результаты у пациентов с ожирением, в том числе с СД 2. Представлены требования к бариатрическим операциям и приведены параметры оценки их эффективности, в том числе ремиссии СД 2. Проанализированы причины постбариатрических гипогликемий, а также предикторы послеоперационного прогноза в отношении метаболического контроля у пациентов с ожирением и СД 2.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, бариатрические операции, метаболический контроль.

Для цитирования: Трошина Е.А., Ершова Е.В., Мазурина Н.В. Эндокринологические аспекты бариатрической хирургии. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 50–55. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190336

Review

Endocrinological aspects of bariatric surgery

Ekaterina A. Troshina[✉], Ekaterina V. Ershova, Natalya V. Mazurina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
✉ troshina@inbox.ru

Abstract

In the last decades all over the world surgical methods are used more widely for severe obesity treatment. A tendency is evident both in increase of the amount of operations and in increase of the number of countries where bariatric surgery becomes more widely spread. Indications and contraindications for bariatric surgery are presented in the guidelines including specific ones – in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). Different types of bariatric surgical interventions and mechanisms of influence on body mass, carbohydrate and lipid metabolism as well as main results in obese patients including ones with DM2 are described. The requirements for bariatric surgical interventions and parameters of their effectiveness estimation including DM2 remission are presented. The causes of postbariatric hypoglycemia and predictors of post-operation prognosis in relation to metabolic control in obese patients with DM2 are analyzed.

Key words: obesity, diabetes mellitus type 2, bariatric surgery, metabolic control.

For citation: Troshina E.A., Ershova E.V., Mazurina N.V. Endocrinological aspects of bariatric surgery. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 50–55. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190336

Бариатрические операции (от греч. baros – тяжелый, весомый, грузный) представляют собой хирургические вмешательства, выполняемые на органах пищеварительного тракта с целью снижения массы тела.

Цели хирургического лечения ожирения:

- снижение массы тела;
- воздействие на течение заболеваний, развивающихся по мере нарастания массы тела (сахарного диабета 2-го типа – СД 2, артериальной гипертензии, синдрома ночного апноэ и др.);
- улучшение качества жизни больных с ожирением.

Залогом эффективности и безопасности бариатрических операций является тщательный предоперационный отбор кандидатов мультидисциплинарной командой специалистов (включая эндокринолога, бариатрического хирурга, терапевта, кардиолога, психиатра и др.) в строгом соответствии с принятыми показаниями и противопоказаниями, а также выполнение операций в центрах высокого качества – COE (Centers of Excellence). Основными характеристиками таких центров являются:

- наличие подготовленного персонала, необходимого оборудования для работы с бариатрическими пациентами;
- готовность всех клинических служб к оказанию экстренной помощи в случае возникновения осложнений;
- выполнение не менее 50 операций в год (в том числе повторных);
- ведение регистра пациентов с пожизненным наблюдением не менее 75% пациентов после операции.

При отборе кандидатов на операцию необходимо руководствоваться общепринятыми критериями Всемирной ассоциации хирургии ожирения и метаболических расстройств (IFSO), Европейскими междисциплинарными

рекомендациями по метаболической и бариатрической хирургии, Национальными клиническими рекомендациями по лечению морбидного ожирения у взрослых [1–3].

Показания к бариатрическим операциям

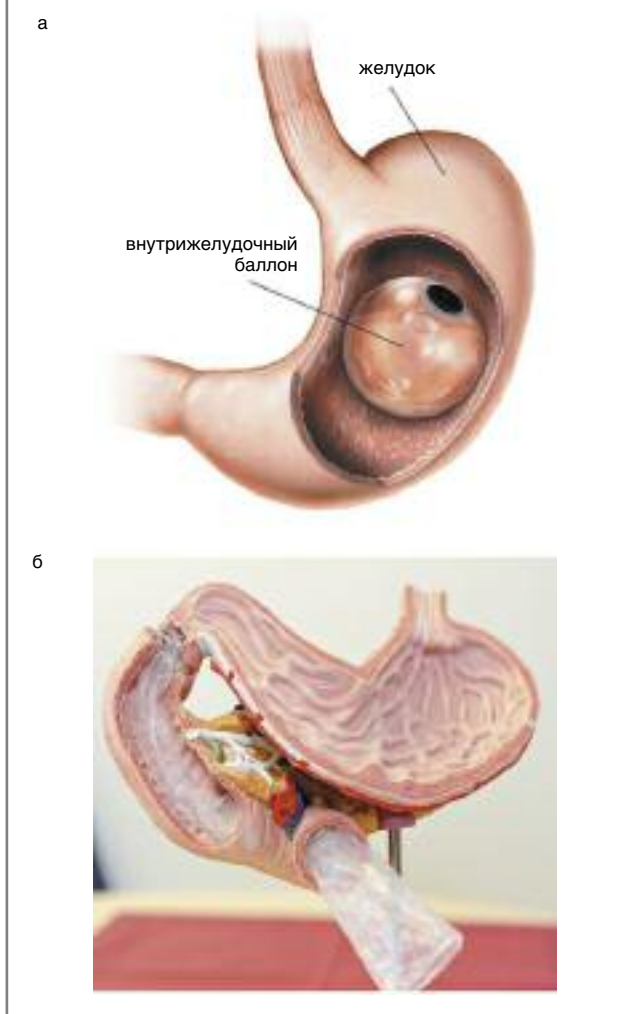
Хирургическое лечение ожирения может выполняться при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий по снижению массы тела у лиц в возрасте от 18 до 65 лет:

- при морбидном ожирении (индекс массы тела – ИМТ ≥ 40 кг/м²);
- ожирении с ИМТ ≥ 35 кг/м² в сочетании с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые неудовлетворительно контролируются изменением образа жизни и медикаментозной терапией;
- в расчет может браться как текущий, так и максимальный ИМТ, имевший место ранее, а запланированная потеря массы тела перед бариатрической операцией и снижение ИМТ < 35 – 40 кг/м² не является противопоказанием для операции и может рассматриваться как этап предоперационной подготовки с целью снижения периоперационного риска;
- рецидив после снижения массы тела консервативными методами (даже в случае, если ИМТ не достиг 35 – 40 кг/м²). При этом стоит обратить внимание, что IFSO допускает выполнение бариатрических операций у больных с ИМТ > 30 кг/м² при наличии медицинских и социально-психологических показаний к снижению массы тела [1–3].

Противопоказания к бариатрическим операциям:

- алкогольная, наркотическая или какая-либо другая зависимость;

Рис. 1. Внутрипросветные (эндоскопические) процедуры:
а – внутрижелудочный баллон; б – эндобарьер.
 Fig. 1. Intraluminal (endoscopic) procedures: a – intragastric balloon, b – endobarrier.



- психические заболевания;
- обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК);
- беременность;
- онкологические заболевания;
- необратимые изменения со стороны жизненно важных органов (хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов, печеночная или почечная недостаточность);
- непонимание рисков, связанных с бариатрическими операциями;
- недостаточная комплаентность для строгого выполнения графика послеоперационного наблюдения [1–3].

Специфическими противопоказаниями при планировании бариатрических операций у пациентов с ожирением и СД являются:

- симптоматический СД;
- положительные антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, тирозинфосфатазе, инсулину или к клеткам островков Лангерганса;
- С-пептид менее 1 нг/мл или отсутствие его повышения в ответ на углеводную нагрузку [1–3].

Типы бариатрических операций и механизм их воздействия

К внутриспросветным (эндоскопическим) процедурам относятся внутрижелудочный баллон (рис. 1, а) и эндобарьер (рис. 1, б). Показания к проведению внутриспросветных процедур:

- при морбидном ожирении ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$) – как промежуточный метод для снижения массы тела и риска сопутствующей патологии перед бариатрической операцией;
- при неморбидном ожирении ($\text{ИМТ} 30\text{--}40 \text{ кг/м}^2$) после безуспешного применения консервативных методов лечения.

Механизм метаболического воздействия:

- уменьшение объема желудка, что способствует быстрому насыщению (внутрижелудочный баллон);
- всасывание пищи в дистальных отделах тонкой кишки (эндобарьер).

Преимущества: эти вмешательства относительно безопасны, просты в выполнении, хорошо переносятся больными, часто выполняются без использования общей анестезии. Основные недостатки: обе процедуры носят временный характер (6–12 мес), существует риск спонтанного сдувания баллона или эндобарьера и обструкции кишечника, результат может быть недолгосрочным [4, 5].

Все бариатрические операции в зависимости от их влияния на анатомию желудочно-кишечного тракта можно разделить на рестриктивные, шунтирующие (мальабсорбтивные) и смешанные. Выбор хирургической тактики зависит от степени ожирения, специфики сопутствующих метаболических нарушений и заболеваний, психологических особенностей пациента, типа пищевого поведения и готовности пациента к лечению и изменению образа жизни. При выборе методики операции большое значение имеет и личный опыт хирурга.

Рестриктивные (гастроограничительные) операции направлены на уменьшение размеров желудка. При рестриктивных операциях осуществляется разделение желудка на две части с оставлением объема верхней части, не превышающего 15 мл. Это может достигаться либо путем вертикального скрепочно-прошивания желудка с оставлением узкого выхода из его малой части (**вертикальная гастропластика**; рис. 2, а), либо посредством наложения специальной силиконовой манжеты (**регулируемое бандажирование желудка**; рис. 2, б). Более современная методика – **продольная (рукавная, вертикальная) резекция желудка – ПРЖ** (рис. 2, в) предусматривает удаление большей части желудка с оставлением узкой трубки в зоне его малой кривизны объемом 60–100 мл [4, 5].

Механизм метаболического воздействия рестриктивных бариатрических операций

В основе метаболического эффекта рестриктивных операций, в том числе при СД 2, лежит:

- форсированный перевод больных в раннем послеоперационном периоде на низкокалорийный рацион;
- лишь в последующем – уменьшение жировой массы, в том числе висцеральной, как источника поступления свободных жирных кислот в систему воротных вены в процессе липолиза, что способствует снижению инсулинорезистентности (ИР);
- в случае ПРЖ – удаление грелинпродуцирующей зоны фундального отдела желудка, что может способствовать подавлению чувства голода и уменьшению аппетита.

Рестриктивные малоинвазивные операции отличаются относительной безопасностью и простотой выполнения, хорошо переносятся больными, но во многих случаях, особенно при сверхожирении (или супержирении, при котором $\text{ИМТ} > 50 \text{ кг/м}^2$), их эффект бывает нестойким. В случае утраты рестриктивного эффекта в отдаленные сроки (например, при реканализации вертикального шва, дилатации малой части желудка или дисфункции бандажа) существует реальная вероятность как рикошетного набора массы тела, так и декомпенсации предшествующих метаболических нарушений, в том числе СД 2 [4, 5].

В основе действия **мальабсорбтивных (шунтирующих) и комбинированных операций** лежит шунтирование раз-

личных отделов тонкой кишки, уменьшающее абсорбцию пищи. При гастрощунтировании (рис. 3, а) из пассажа пищи выключается большая часть желудка, ДПК и начальный отдел тонкой кишки, а при билиопанкреатическом шунтировании – БПШ (рис. 3, б) – практически вся тощая кишка.

Комбинированные операции, сочетающие в себе рестриктивный и шунтирующий компоненты, характеризуются большей сложностью и риском развития нежелательных последствий, тем не менее они обеспечивают более выраженный и стабильный долгосрочный результат, а также эффективно воздействуют на течение сопутствующих ожирению метаболических нарушений и заболеваний, что определяет их основные преимущества.

Механизмы воздействия гастрощунтирования на углеводный обмен при ожирении и СД 2 [4, 5]:

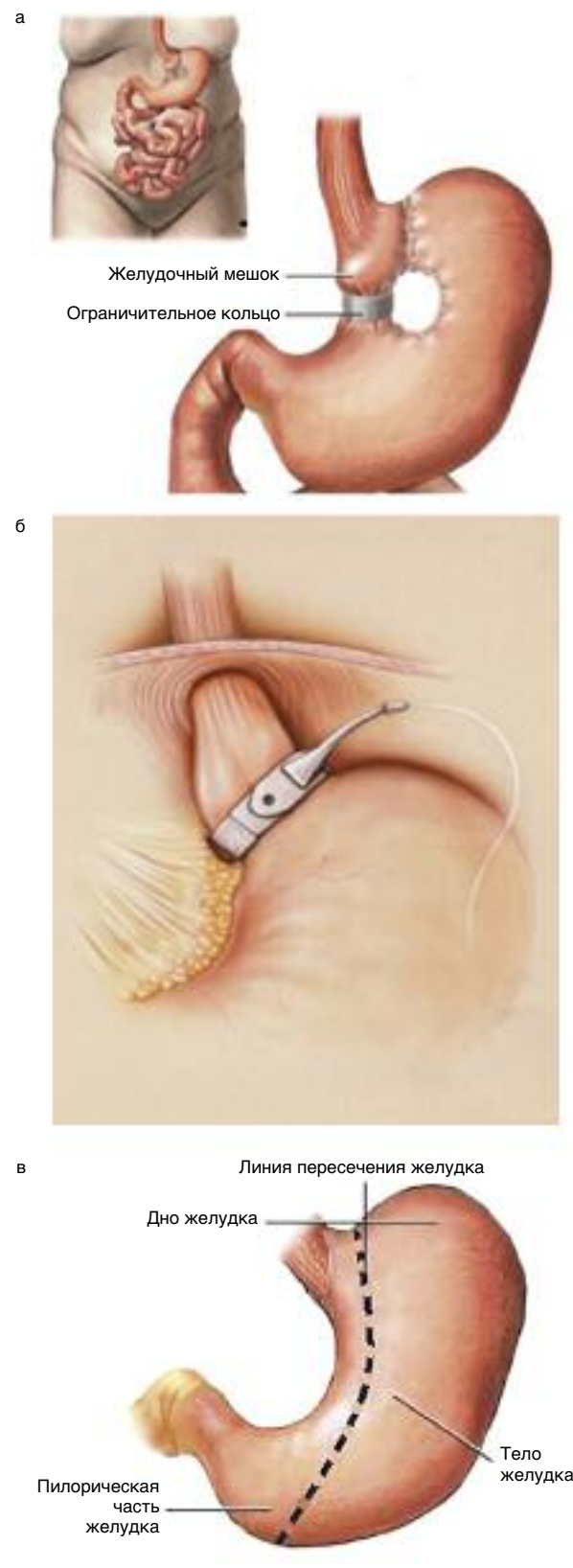
- форсированный переход в раннем послеоперационном периоде на сверхнизкокалорийную диету;
- исключение ДПК из контакта с пищевой массой, что приводит к ингибированию диabetогенных субстанций, так называемых антиинкретинов (возможные кандидаты – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид и глюкагон), высвобождающихся в проксимальной части тонкой кишки в ответ на поступление в нее пищи и противодействующих продукции или действию инсулина;
- ускоренное поступление пищи в дистальную часть тонкой кишки, что способствует быстрому высвобождению глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), обладающего глюкозозависимым инсулиноотропным действием, и так называемому «инкретиновому эффекту», возникающему при раннем достижении химусом уровня L-клеток подвздошной кишки (вероятность развития демпинг-синдрома – наиболее яркой клинической манифестации инкретинового эффекта – ограничивает возможность потребления пациентами легкоусвояемых углеводов);
- торможение секреции глюкагона под влиянием ГПП-1;
- ускорение насыщения за счет воздействия ГПП-1 на соответствующие центры мозга;
- постепенное уменьшение висцеральной жировой массы.

При БПШ в модификации Hess–Marceau, т.е. БПШ с выключением ДПК, производится пилоросохраняющая ПРЖ, а подвздошная кишка анастомозируется не с культей желудка, а с начальным отделом ДПК. Длина кишки, участвующей в пассаже пищи, составляет около 310–350 см, из них 80–100 см отводится на общую петлю, 230–250 см – на алиментарную (см. рис. 3, б). К преимуществам данной операции относятся сохранение привратника и снижение за счет этого вероятности развития демпинг-синдрома и пептических язв в зоне дуоденоилеоанастомоза, чему также способствует значительное уменьшение числа париетальных клеток при выполнении ПРЖ.

В дополнение к описанным при гастрощунтировании механизмам воздействия на метаболические параметры при ожирении и СД 2 при БПШ имеют место [4, 5]:

- селективная мальабсорбция жиров и сложных углеводов за счет позднего включения в пищеварение желчи и панкреатических ферментов, что способствует снижению концентрации свободных жирных кислот в системе воротной вены и, соответственно, уменьшению ИР и является важнейшим фактором, определяющим улучшение течения СД 2;
- селективное уменьшение эктопического отложения липидов в скелетных мышцах и печени, что обеспечивает улучшение чувствительности к инсулину (поскольку перегрузка печени липидами при ожирении связана с ограниченной способностью жировой ткани к накоплению липидов и увеличению своего объема, что, в свою очередь, ведет к эктопическому отложению жиров и липотоксичности, создающей основу дислипидемии и ИР при СД 2).

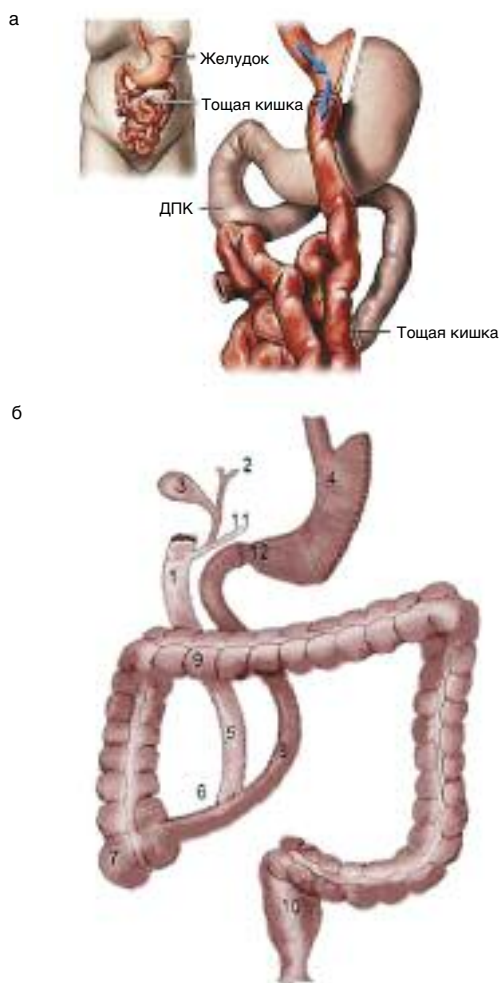
Рис. 2. Рестриктивные бариатрические операции: а – вертикальная гастропластика; б – бандажирование желудка; в – ПРЖ.
Fig. 2. Restrictive bariatric surgical interventions: a – vertical banded gastroplasty; b – gastric banding; c – longitudinal gastric resection.



В целом опыт применения бариатрических операций у больных с ожирением в сочетании с метаболическими нарушениями и заболеваниями позволил Н. Buchwald и R. Varso еще в 1978 г. [6] сформулировать концепцию «метаболической» хирургии в качестве раздела бариатрической хирургии «как хирургическое управление нормальным органом или системой с целью достижения биологического ре-

Рис. 3. Шунтирующие бариатрические операции: а – гастрощунтирование, б – БПШ по Hess–Marceau.

Fig. 2. Bypass bariatric surgical interventions: a – gastric bypass, b – Hess–Marceau biliopancreatic diversion.



Примечание. 1 – ДПК, 2 – общий печеночный проток, 3 – желчный пузырь, 4 – резецированный желудок, 5 – билиопанкреатическая петля, 6 – тощеподвздошный анастомоз, 7 – слепая кишка, 8 – тонкая кишка, 9 – ободочная кишка, 10 – прямая кишка, 11 – панкреатический проток, 12 – гастроэнтероанастомоз.

Note. 1 – duodenum, 2 – hepatic bile duct, 3 – gall bladder, 4 – resected gaster, 5 – biliopancreatic loop, 6 – jejunoileal anastomosis, 7 – intestinum cecum, 8 – jejunum, 9 – colon, 10 – rectum, 11 – pancreatic duct, 12 – gastroenteroanastomosis.

зультата улучшения здоровья». В дальнейшем многолетняя практика применения бариатрических операций у больных с ожирением и ассоциированным с ним СД 2, целью которых изначально являлось снижение массы тела, показала серьезные возможности хирургии в достижении компенсации СД 2, развившегося на фоне ожирения.

Эффективность бариатрических операций при СД 2

Поскольку лечение СД 2 подразумевает управление не только гликемическим контролем, но и сердечно-сосудистыми факторами риска, бариатрические операции могут быть рекомендованы пациентам с ожирением и СД 2, не достигшим целей лечения на медикаментозной терапии, так как они существенно улучшают течение артериальной гипертензии, дислипидемии и т.д., кроме того, влияют на снижение общей смертности.

Рестриктивные операции способствуют компенсации СД 2: улучшение показателей углеводного обмена в первые недели после операции обусловлено переводом пациентов на сверхнизкокалорийную диету, а в дальнейшем, по мере уменьшения жировых депо, возможно наступление компенсации СД 2, однако ее степень пропорциональна величине потери массы тела, в отличие от шунтирующих

операций, после которых нормализация гликемии проявляется еще до значимого снижения массы тела в силу так называемого «инкретинового эффекта» [7–16].

Требованиями, обеспечивающими безопасность и эффективность проведения бариатрических операций, являются [1–3]:

- тщательный предоперационный отбор кандидатов мультидисциплинарной командой специалистов (включая эндокринолога, бариатрического хирурга, терапевта, кардиолога, психиатра и др.) в строгом соответствии с принятыми показаниями и противопоказаниями;
- выполнение операций в СОЕ;
- пожизненное наблюдение за оперированными пациентами: в соответствии с Европейской программой СОЕ не менее 75% больных должны быть прослежены в сроки наблюдения не менее 5 лет;
- сроки контрольного обследования: не реже 1 раза в 3 мес на протяжении 1-го года после операции, не реже 1 раза в 6 мес на протяжении 2-го года после операции, далее – ежегодно;
- после бариатрических операций необходим регулярный мониторинг клинических и биохимических показателей с целью исключения дефицита микро- и макронутриентов;
- пациентам, перенесшим шунтирующие бариатрические операции, показан прием препаратов витамина D и кальция в дозах, рекомендованных квалифицированным специалистом под контролем биохимических показателей крови и минеральной плотности костной ткани;
- у больных СД 2, чтобы минимизировать риск гипогликемии, использование пероральных сахароснижающих препаратов или инсулина должно быть откорректировано в раннем послеоперационном периоде.

Оценка эффективности бариатрических операций у больных с ожирением и СД 2

Международная диабетологическая федерация предложила достижение следующих целей [17]:

- потеря массы тела более 15% от исходной;
- достижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\leq 6\%$;
- отсутствие гипогликемий;
- уменьшение дозы или количества принимаемых сахароснижающих препаратов;
- достижение уровня общего холестерина менее 4 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности – менее 2 ммоль/л, триглицеридов – менее 2,2 ммоль/л;
- поддержание уровня артериального давления менее 135/85 мм рт. ст.;
- улучшение качества жизни и течения сопутствующих ожирению заболеваний.

Согласно Европейским междисциплинарным рекомендациям по метаболической и бариатрической хирургии от 2014 г. при наличии СД 2 хирургическое лечение можно считать эффективным, если [2]:

- уровень HbA_{1c} уменьшился более чем на 0,5% в течение 3 мес или достиг уровня менее 7,0%;
- доза инсулина после операции уменьшилась на 25% и более от предоперационной;
- доза пероральных сахароснижающих препаратов уменьшилась на 50% и более от предоперационной.

Критерии ремиссии СД 2 после бариатрических операций

В соответствии с Европейскими междисциплинарными рекомендациями по метаболической и бариатрической хирургии от 2014 г. [2] предложено считать критериями:

- **частичной ремиссии:**
 - поддержание уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$;
 - поддержание уровня глюкозы плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл) на протяжении по крайней мере 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии;

- **полной ремиссии:**
 - поддержание уровня $HbA_{1c} < 6\%$;
 - поддержание уровня глюкозы плазмы натощак менее 5,6 ммоль/л (менее 100 мг/дл) на протяжении по крайней мере 1 года после операции в отсутствие фармако-терапии;
- **продолжительной ремиссии:**
 - наличие полной ремиссии на протяжении 5 лет наблюдения.

Постбариатрические гипогликемии

Описанные в литературе случаи развития гипогликемических состояний после бариатрических операций порождают определенную настороженность при курации больных в послеоперационном периоде.

Возможных механизмов, которые приводят к развитию гипогликемических состояний после бариатрических шунтирующих операций, может быть несколько:

- наличие гипертрофии и гиперплазии β -клеток, которые имели место до операции и носили компенсаторный характер для преодоления ИР, а после бариатрической операции по мере постепенного уменьшения ИР способствовали гипогликемическим состояниям;
- влияние ГПП-1 (уровень которого значимо увеличивается после шунтирующих бариатрических операций) на пролиферацию β -клеток и уменьшение их апоптоза;
- влияние глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (механизм воздействия пока не ясен);
- влияние грелина (уровень которого значительно снижается после удаления фундального отдела желудка), висфатина, лептина, пептида YY (усиливает инкретиновый эффект) и других гормонов [18, 19].

Наибольшая частота гипогликемий наблюдается после операции гастрощунтирования (у 0,2% прооперированных больных), что связано с более быстрым достижением пищевой массой дистальной части тонкой кишки, где преимущественно расположены L-клетки, вырабатывающие ГПП-1, в отличие от БПШ, при котором практически вся тонкая кишка подлежит выключению из пищеварения. Однако данные, касающиеся генеза возникающих постбариатрических гипогликемий, в настоящее время достаточно противоречивы, и требуются дальнейшие исследования для изучения перечисленных и других возможных механизмов их развития.

Таким образом, феномен гиперинсулинемической гипогликемии у бариатрических пациентов может рассматриваться как следствие демпинг-синдрома и неадекватной продукции инкретинов [7, 8, 18–20].

Формирование новых пищевых привычек после операции предполагает исключение из рациона легкоусвояемых углеводов, что позволяет снизить частоту и выраженность демпинг-синдрома, проявляющегося болями в животе, тошнотой, диареей, головкружением, приливами, тахикардией и синкопальными состояниями.

Пациенты с симптомами постпрандиальной гипогликемии, особенно с нейрогликопеническими симптомами, требуют проведения дальнейшего обследования с целью исключения гиперинсулинемической гипогликемии.

Показатели послеоперационных осложнений и смертности

Вероятность ранних осложнений (в течение 30 дней после операции) после различных видов бариатрических процедур составляет около 5–10%.

Процент смертности на фоне бариатрических хирургических процедур относительно низок, находится в пределах 0,1–1,1% и сравним с аналогичным показателем для малоинвазивных операций, таких, например, как лапароскопическая холецистэктомия. Почти 75% смертельных случаев в раннем послеоперационном периоде связаны с развитием перитонита вследствие подтекания содержимого из анасто-

моза в брюшную полость и 25% приходится на летальные исходы, связанные с тромбоэмболией легочной артерии.

Согласно статистическому анализу, средняя летальность в раннем послеоперационном периоде составляет 0,28%, в частности, после лапароскопического бандажирования желудка – не превышает 0,1%, после гастрощунтирования – 0,3–0,5%, после БПШ – 0,1–0,3%. Средние показатели смертности увеличиваются с 30-го дня по второй год после операции до 0,35%. У пациентов в возрасте старше 60 лет смертность выше, особенно при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Важно помнить, что невысокий уровень смертности после хирургического лечения ожирения, в том числе у пациентов с СД 2, может иметь место лишь при строгом выполнении всех требований, предъявляемых к бариатрическим операциям с учетом показаний и противопоказаний, а также тщательной предоперационной подготовке.

Послеоперационный мониторинг

После хирургической коррекции массы тела все пациенты должны пожизненно наблюдаться полипрофессиональной медицинской командой, имеющей опыт ведения ожирения и медицинских, психологических и психиатрических последствий бариатрических операций. Поскольку шунтирующие операции в большей мере ассоциированы с риском развития метаболических нарушений, то больные данной группы требуют особенно тщательного послеоперационного мониторинга. Таким образом, для своевременной диагностики возможных осложнений пациентам, подвергшимся бариатрическому лечению, рекомендуется каждые 3 мес в течение 1-го года после оперативного вмешательства, каждые 6 мес в течение 2-го года, а затем ежегодно пожизненно – осуществление клинического контроля с проведением развернутого клинического анализа крови, биохимического анализа крови, включающего помимо стандартных показателей уровня липидов, сывороточного железа и ферритина, маркеров кальциевого обмена (общий и ионизированный кальций, фосфор, щелочная фосфатаза), а также концентрации 25(OH)D, паратиреоидного гормона. Определение в крови уровней микроэлементов (цинк, медь, магний) и витаминов (фолиевой кислоты, тиамина, цианокобаламина) также целесообразно.

При выявлении лабораторных отклонений, а также при наличии характерной клинической картины должны быть рекомендованы дополнительные диагностические тесты, например:

- при анемии – определение ферритина, витаминов B_{12} , А и Е, фолиевой кислоты, цинка и меди;
- при нарушениях зрения – определение витаминов А, Е и B_1 ;
- при повышенной кровоточивости – развернутый клинический анализ крови, коагулограмма;
- при появлении неврологических симптомов и жалоб – определение витаминов B_1 , B_{12} , Е, ниацина, а также уровня меди;
- при развитии рефрактерного к терапии дефицита витамина D – определение паратиреоидного гормона, остеокальцина, N-телопептида;
- при развитии гипогликемий – проведение перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (или его модификаций) с определением глюкозы и иммунореактивного инсулина и/или С-пептида в нескольких точках.

Помимо лабораторного контроля через 2 года после шунтирующих вмешательств целесообразно исследование минеральной плотности костной ткани методом рентгеновской денситометрии. Контрольные исследования (через 1–2 или более лет) выполняются в зависимости от индивидуальных рисков пациента (пол, возраст, величина потерянной массы тела, скорость ее снижения и т.д.) [20].

Планирование беременности после бариатрических вмешательств целесообразно на этапе стабилизации массы

тела, а также на фоне компенсации возможных метаболических нарушений (минерального обмена, обмена железа, белковой недостаточности и т.д.). При этом индивидуальный план лабораторного мониторинга и медикаментозное сопровождение в период гестации разрабатываются коллегиально (акушер-гинеколог, эндокринолог, бариатрический хирург, терапевт) с учетом исходных показателей (вид перенесенной бариатрической процедуры, ИМТ и лекарственная терапия до наступления беременности и т.д.), выраженности мальабсорбции, сопутствующей патологии и индивидуальных рисков [20].

Предикторы послеоперационного прогноза улучшения компенсации углеводного и липидного обмена у пациентов с ожирением и СД 2

Предполагается, что следующие факторы могут ухудшать прогноз в отношении возможной ремиссии СД 2 после бариатрических операций:

- пожилой возраст;
- большая продолжительность СД 2;
- высокий дооперационный уровень HbA_{1c};
- отсутствие гиперинсулинемии и ИР;
- проведение инсулинотерапии СД.

Это в первую очередь связано с тем, что у больных СД 2 с течением времени уменьшается популяция β -клеток в результате нарушения баланса между апоптозом и неогенезом, снижаются возможности β -клеток компенсировать ИР, лежащую в основе развития СД 2, а также развивается относительная или абсолютная инсулиноопения. Поэтому вполне обоснованно можно предположить, что у перечисленных категорий пациентов прогноз в отношении достижения компенсации углеводного обмена определяется степенью апоптоза β -клеток, а также показателями, характеризующими секреторные возможности функционирующих β -клеток (уровнем исходного и стимулированного С-пептида).

В целом же обобщенные данные литературы позволяют считать, что при тщательном предоперационном отборе кандидатов на бариатрическую операцию в строгом соответствии с принятыми показаниями и противопоказаниями длительность заболевания до 10–15 лет, исходно неудовлетворительный гликемический контроль, возраст старше 50 лет, исходный ИМТ не влияют на прогноз относительно улучшения метаболического контроля у пациентов с ожирением и СД 2 после бариатрических операций при условии сохранной инсулинпродуцирующей функции β -клеток [4–5, 7, 8, 11, 13, 15, 16, 21].

Таким образом, адекватный отбор пациентов на хирургическую коррекцию массы тела, оптимизация пищевого рациона и рутинное назначение превентивной лекарственной терапии в послеоперационном периоде, а также активное диспансерное наблюдение и регулярный лабораторный контроль, позволяющие своевременно осуществлять медикаментозную коррекцию, предупреждают развитие разнообразных метаболических нарушений. Следовательно, реализация этих принципов в данной когорте больных определяет успех бариатрического лечения и является приоритетной задачей.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ершова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: yu99pol06@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>

Мазурина Наталия Валентиновна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: nataliyamazurina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>

Статья подготовлена в рамках госзадания «Сигнальные молекулы адипоцитов: геномные и постгеномные механизмы реализации физиологической и патологической функций жировой ткани при эндокринопатиях» 2017–2019 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Бондаренко И.З., Бутрова С.А., Гончаров Н.П. и др. Лечение морбидного ожирения. Национальные клинические рекомендации. Ожирение и метаболизм. 2018; 1: 53–70. [Bondarenko I.Z., Butrova S.A., Goncharov N.P. et al. Lechenie morbidnogo ozhireniia. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Ozhirenie i metabolizm. 2018; 1: 53–70 (in Russian).]
2. Fried M, Yumuk V, Oppert J et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders – European Chapter (IFSO – EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO). Obes Surg 2014; 24 (1): 42–55.
3. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference: Recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes. Ann Surg. 2010; 251 (3): 399–405.
4. Яшков Ю.И., Ершова Е.В. «Метаболическая» хирургия. Ожирение и метаболизм. 2011; 3: 65–8. [Iashkov Yu.I., Ershova E.V. "Metabolicheskaya" khirurgiya. Ozhirenie i metabolizm. 2011; 3: 65–8 (in Russian).]
5. Flancbaum L. Mechanisms of weight loss after surgery for clinically severe obesity. Obes Surg 1999; 9 (6): 516–23.
6. Buchwald H, Varco R. Metabolic Surgery. New York: Grune & Stratton, 1978.
7. Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2 типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. Ожирение и метаболизм. 2012; 2: 3–10. [Dedov I.I., Iashkov Yu.I., Ershova E.V. Inkretiny i ikh vliianie na techenie sakharnogo diabeta 2 tipa u patsientov s morbidnym ozhireniem posle bariatricheskikh operatsii. Ozhirenie i metabolizm. 2012; 2: 3–10 (in Russian).]
8. Ершова Е.В., Яшков Ю.И. Состояние углеводного и липидного обмена у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования. Ожирение и метаболизм. 2013; 3: 28–36. [Ershova E.V., Iashkov Yu.I. Sostoianie uglevodnogo i lipidnogo obmena u patsientov s ozhireniem i sakharnym diabedom 2 tipa posle biliopancreaticheskogo shuntirovaniia. Ozhirenie i metabolizm. 2013; 3: 28–36 (in Russian).]
9. Яшков Ю.И., Никольский А.В., Бекзаров Д.К. и др. Семилетний опыт применения операции билиопанкреатического отведения в модификации Hess–Marceau в лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2012; 2: 43–8. [Iashkov Yu.I., Nikol'skii A.V., Bekuzarov D.K. et al. Semiletний opyt primeneniia operatsii biliopancreaticheskogo otvedeniia v modifikatsii Hess–Marceau v lechenii morbidnogo ozhireniia i sakharnogo diabeta 2 tipa. Ozhirenie i metabolizm. 2012; 2: 43–8 (in Russian).]
10. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med 2009; 122: 249–61.
11. Buse J, Caprio S, Cefalu W et al. How do we define cure of diabetes? Diabetes Care 2009; 32: 2133–5.
12. Drucker D. The role of gut hormones in glucose homeostasis. J Clin Invest. 2007; 117: 24–32.
13. Holst J, Vilsbøll T, Deacon C. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol 2009; 297: 127–36.
14. Mason E. The mechanism of surgical treatment of type 2 diabetes. Obes Surg 2005; 15: 459–61.
15. Nauck M. Unraveling the science of incretin biology. Am J Med. 2009; 122: S3–S10.
16. Rubino F, Gagner M. Potencial of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. Ann Surg 2002; 236: 554–9.
17. <https://www.idf.org/>
18. Patti M, Goldfine A. Hypoglycaemia following gastric bypass surgery: diabetes remission in the extreme? Diabetologia 2010; 53: 2276–9.
19. Rabiee A, Magruder J, Salas-Carrillo R et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: Unraveling the roles of gut hormonal and pancreatic endocrine dysfunction. J Surg Res 2011; 167: 199–205.
20. Heber D, Greenway F, Kaplan L 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.
21. Porjes W, Dohm G. Full and Durable Remission of Type 2 Diabetes? Through Surgery? Surg Obes Relat Dis 2009; 5 (2): 285–8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Мини-гастрошунтирование: новая операция выбора метаболической хирургии при сахарном диабете 2-го типа?

И.А.Скляник[✉], А.В.Кармадонов, М.В.Шестакова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
✉sklyanik.igor@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Масштаб распространения сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и ожирения носит характер пандемии. Медикаментозная терапия этих состояний достигла огромных успехов, однако все еще остаются пациенты, подверженные осложнениям, вызванным данными заболеваниями. Известен положительный эффект метаболической хирургии у пациентов с СД 2 и ожирением. В обзоре рассматривается влияние мини-гастрошунтирования (МГШ) на течение СД 2 и его возможную ремиссию.

Материалы и методы. Проведен поиск литературы по базам данных Medline, Scopus, Web of Sciences, РИНЦ, и использованы следующие ключевые слова: mini gastric bypass, single anastomosis gastric bypass, omega loop gastric bypass, loop gastric bypass, MGB, LMGB, мини-гастрошунтирование, гастрострунтурирование с одним анастомозом. Языки поиска: английский и русский. Поиск проведен по публикациям, опубликованным с 2001 по 2019 г.

Результаты. Показано значительное улучшение течения СД 2 после проведения МГШ. В 75–90% случаев удается достичь ремиссии СД 2. При этом результаты не отличаются, а в некоторых случаях превосходят классическое гастрострунтурирование и значительно превосходят рукавную гастропластику. Не выявлено повышенного риска развития осложнений как в раннем, так и в позднем послеоперационных периодах.

Заключение. МГШ представляется эффективной бариатрической операцией и может являться операцией выбора при наличии у пациента ожирения с СД 2. Тем не менее целесообразно проведение дальнейших проспективных рандомизированных контролируемых исследований для определения дополнительных метаболических преимуществ МГШ.

Ключевые слова: мини-гастрошунтирование, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, метаболическая хирургия.

Для цитирования: Скляник И.А., Кармадонов А.В., Шестакова М.В. Мини-гастрошунтирование: новая операция выбора метаболической хирургии при сахарном диабете 2-го типа? Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 56–58. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190324

Review

Mini-gastric bypass: is it a new operation of choice in metabolic surgery in diabetes mellitus type 2?

Igor A. Sklyanik[✉], Andrey V. Karmadonov, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
✉sklyanik.igor@gmail.com

Abstract

Relevance. The prevalence of diabetes mellitus type 2 (DM2) and obesity takes a pandemic form. Substantial progress had been made in pharmacotherapy for these disorders but there still are patients who develop complications caused by these disorders. A positive effect of metabolic surgery in patients with DM2 and obesity is well known. The review discusses the influence of mini-gastric bypass (MGP) on DM2 course and the possibility of DM2 remission.

Materials and methods. A literature search was performed in Medline, Scopus, Web of Sciences, and RSCI databases with the use of key words: mini gastric bypass, single anastomosis gastric bypass, omega loop gastric bypass, loop gastric bypass, MGB, LMGB, мини-гастрошунтирование, гастрострунтурирование с одним анастомозом. The search was performed in English and Russian. The search was performed for publications over the years 2001–2019.

Results. A considerable improvement in DM2 course after MGP was shown. In 75–90% of cases DM2 remission could be achieved. The acquired results were not different and in some cases were better than those of traditional gastric bypass and were much better than results of sleeve gastrectomy. An increased risk of complications development was found neither in early nor in late postoperative period.

Conclusion. MGB appears an effective bariatric operation and can be an operation of choice in patients with DM2 and obesity. Nevertheless it is reasonable to perform more prospective randomized controlled trials to determine additional metabolic advantages of MGB.

Key words: mini-gastric bypass, diabetes mellitus type 2, obesity, metabolic surgery.

For citation: Sklyanik I.A., Karmadonov A.V., Shestakova M.V. Mini-gastric bypass: is it a new operation of choice in metabolic surgery in diabetes mellitus type 2? Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 56–58. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190324

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и ожирение – две глобальные проблемы современного здравоохранения. Распространенность этих заболеваний лишь нарастает. По данным Международной федерации диабета, число больных СД к 2045 г. составит 629 млн человек [1]. Распространенность ожирения за последние 30 лет почти удвоилась и, по данным Всемирной организации здравоохранения, к 2016 г. составила 650 млн человек [2].

СД 2 тесно связан с ожирением. По разным данным до 80% пациентов с СД 2 имеют избыток массы тела. Существует три основных направления лечения данных состояний – изменение образа жизни, медикаментозная терапия и метаболическая хирургия. Положительные метаболические эффекты бариатрических операций известны достаточно давно, что нашло свое отражение во включении данного типа хирургии в рекомендации по лечению СД 2 [3].

Существует несколько бариатрических операций, оказывающих положительное действие не только на снижение массы тела, но и нормализацию гликемии – рукавная гастропластика (РГ), гастрострунтурирование (ГШ) по Ру, билиопанкреатическое шунтирование. При этом «золотым стандартом», операцией выбора при сочетании ожирения и СД 2 является именно ГШ. В то же время начинает набирать популярность так называемое мини-гастрошунтирование (МГШ). Суть операции заключается в выделении «малого» желудка (50–60 мл) и, в отличие от классического ГШ, формировании только одного анастомоза – между «малым» желудком и тонкой кишкой на расстоянии 150–200 см от дуоденоанальной связки Трейтца (см. рисунок).

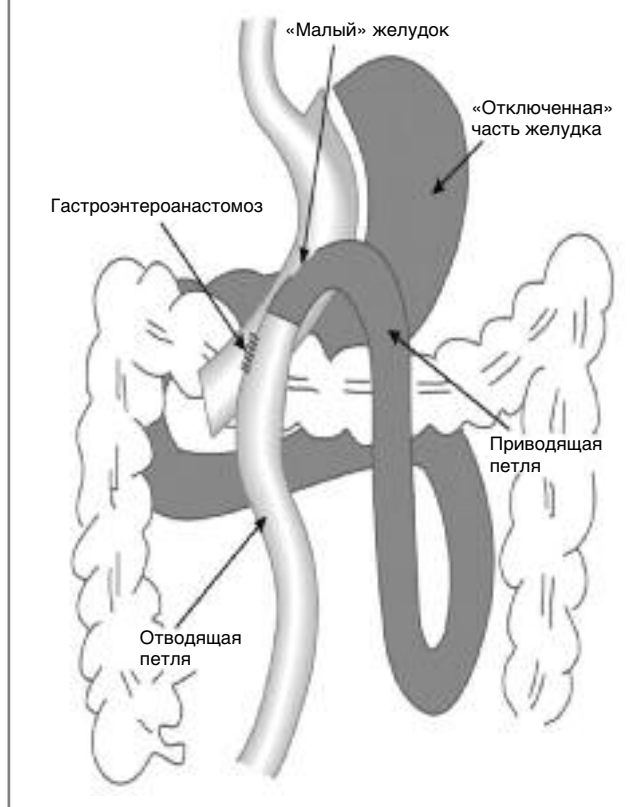
Впервые исследование, где пациентам выполнено МГШ, описано в 2001 г. [4]. Операция была представлена как эффективная альтернатива ГШ для лечения морбидного ожирения и СД 2.

Эффективность операции

Неконтролируемые исследования

Множество исследований показало, что МГШ было эффективным и значительно улучшало контроль гликемии у пациентов с СД 2. Через 2 года после МГШ ремиссия СД 2

Схематическое изображение техники МГШ (адаптировано [5]).
Schematic illustration of mini-gastric bypass technique (adapted from [5]).



сохранялась в диапазоне от 67 до 90% [4, 6–8]. M.Guenzi и соавт. сообщили о достижении ремиссии (гликированный гемоглобин – $HbA_{1c} \leq 6,5\%$) в 82,5% случаев после 26 мес наблюдения [9].

В исследовании M.Musella и соавт. 5-летняя частота ремиссии СД 2 составила 84,4% [10]. M.Carbajo и соавт. опубликовали ретроспективное исследование, по результатам которого из 180 пациентов с СД 2 у 94% через 10 лет после операции сохранялась ремиссия, у остальных 6% наблюдалось значимое улучшение гликемического контроля. В это же исследование вошли 216 пациентов с нарушением гликемии натощак, у которых после операции гликемия нормализовалась [11].

В 2017 г. O.Taha и соавт. опубликовали исследование, куда были включены 683 пациента с СД 2 ($HbA_{1c} 9,6 \pm 1,3\%$), из которых 472 пациента наблюдались в течение 1 года и 361 пациент – в течение 3 лет. Через 1 год HbA_{1c} снизился до $5,7 \pm 1,5\%$, через 3 года – до $5,8 \pm 0,9\%$. Полная ремиссия достигнута у 84,1% пациентов, частичная ремиссия – у 7,8% и еще у 7% определено улучшение течения заболевания [12].

Контролируемые исследования

Сравнение МГШ и ГШ

Проводить рандомизированные исследования, когда речь идет об оперативных вмешательствах, крайне сложно. Опубликовано лишь несколько рандомизированных проспективных исследований, ставящих цель сравнить метаболические эффекты МГШ и ГШ. В исследовании W.-J.Lee и соавт. не были выявлены различия метаболических исходов через 2 года после проведения операций [13]. Этот же коллектив авторов опубликовал работу, в которой прослеживались постоперационные эффекты уже в течение 5 лет. Компоненты метаболического синдрома выявлялись у 14,1% в группе ГШ и лишь у 5,4% – в группе МГШ ($p=0,012$) [14].

Эти данные были подтверждены двумя метаанализами. В метаанализе 2015 г. Y.Quan и соавт. сообщили, что через

1 год после операции ремиссия СД значимо чаще достигается после МГШ (93% vs 77,6%, $p=0,006$) [15]. В недавнем метаанализе 2018 г. F.-G.Wang результаты были подтверждены ($p=0,003$) [16].

В марте 2019 г в журнале «Lancet» подведены итоги исследования YOMEGA – многоцентрового рандомизированного исследования не меньшей эффективности (non-inferiority) МГШ по сравнению с ГШ. Была показана не меньшая эффективность МГШ в снижении массы тела и улучшении метаболических показателей (в том числе и снижении HbA_{1c}) через 2 года после операции [17].

Данные результаты демонстрируют выраженные положительные метаболические эффекты МГШ. Более того, вероятно, можно говорить о том, что данный вид операции более предпочтителен пациентам с СД 2, нежели классическое ГШ.

Сравнение МГШ и РГ

Проведено несколько исследований, сравнивающих влияние МГШ и РГ на течение СД 2. В исследовании W.-J.Lee и соавт. [18] сообщено о более значительном снижении HbA_{1c} через 5 лет после МГШ по сравнению с РГ (89% vs 76%, $p=0,0004$). В исследовании K.Kular и соавт. частота ремиссии в течение 5-летнего периода наблюдения была значимо выше в группе МГШ (92% vs 81%, $p<0,05$) [19].

Недавно A.Celik и соавт. провели достаточно интересное исследование, где выполнили анализ динамики гликемии у больных СД 2 в течение 1 мес после трех операций: РГ, МГШ и транспозиции подвздошной кишки. В исследование были включены пациенты с индексом массы тела ($ИМТ$) ≥ 30 кг/м², длительностью СД 2 3 года и более, $HbA_{1c} > 7\%$ в течение более 3 мес и без значимых изменений в массе тела в течение последних 3 мес. Группа пациентов с транспозицией подвздошной кишки достигла гликемии менее 7 ммоль/л в течение 29 дней, МГШ – в течение 30 дней, группа РГ не достигла целевых значений в течение 1 мес [20].

В метаанализе Y.Quan и соавт. было показано значительно более частое достижение ремиссии СД 2 в течение первого года у пациентов после МГШ по сравнению с РГ (89% vs 76%, $p=0,0004$) [15].

МГШ для пациентов с СД 2 и $ИМТ < 35$ кг/м²

В настоящее время все чаще рассматривается возможность выполнения бариатрических операций пациентам с $ИМТ < 35$ кг/м².

В ретроспективном исследовании K.Kular и соавт. показано, что МГШ обеспечивает хороший контроль СД 2 у пациентов с ожирением 1-й степени. Средний предоперационный HbA_{1c} составил 10,7%. Через 1, 3, 5 и 7 лет средние значения HbA_{1c} составили 6,2, 5,4, 5,8 и 5,7% соответственно. При этом до операции у 22% пациентов была назначена инсулинотерапия, тогда как после операции через 7 лет ни у одного пациента не было инсулинотерапии. Уровень С-пептида натощак увеличился с 1,6 до 2 нг/мл, концентрация С-пептида после приема пищи увеличилась с 3,4 до 4,7 нг/мл, что свидетельствовало об улучшении функции β -клеток поджелудочной железы [21].

Безопасность операции

МГШ представляется перспективной операцией для больных СД 2. Основываясь на литературных данных, можно сделать вывод, что МГШ не уступает в достижении положительных метаболических эффектов «золотому стандарту» (ГШ) и, вероятно, превосходит гастропластику. Конечно, метаболическая эффективность не может быть проанализирована отдельно от возможных хирургических рисков (постхирургические осложнения, смертность).

У МГШ не обнаружено большего количества осложнений в сравнении с ГШ [22]. В нескольких публикациях показан низкий риск развития осложнений при долгосрочном наблюдении пациентов после МГШ [23, 24].

В 2016 г. С. Peraglie опубликовал работу, в которой показана безопасность операции для пациентов старше 60 лет, несмотря на множество сопутствующих заболеваний и предшествующие операции [25].

Однако спорным остается вопрос о риске развития билиарного рефлюкса. По некоторым данным после МГШ может быть индуцирован рефлюкс билиопанкреатического сока в желудок и, возможно, в пищевод [26]. В обзоре 2018 г. рассматривается возможность возникновения рака желудка после проведения операции. Авторы приходят к выводу, что теоретическая связь возможна, однако в настоящее время фактических данных слишком мало (в том числе из-за достаточной молодости операции), и должны быть проведены проспективные исследования, которые подтвердят либо опровергнут данную теорию [27]. В начале 2019 г. опубликовано крайне важное когортное проспективное исследование, в котором показано отсутствие статистически значимых различий между регистрируемой частотой желчного рефлюкса, наличием маркеров желчного рефлюкса при эзофагогастродуоденоскопии через 1 год после МГШ и ГШ [28].

Возможными проблемами, с которыми могут столкнуться пациенты после МГШ, являются диспептические расстройства и нутритивный дефицит. В работе А. Ануа и соавт. показано, что в значительной степени это связано с длиной билиопанкреатической петли (БПП). Авторы пришли к выводу, что длина БПП в большинстве случаев не должна превышать 150 см, длина 180 см может быть использована у пациентов с выраженным ожирением, когда нужна значительная потеря массы тела. 250-сантиметровую БПП следует использовать с осторожностью в исключительных случаях [29].

Заключение

МГШ – эффективная бариатрическая операция. Показанные результаты в отношении СД 2 и метаболического синдрома в сочетании с высокой безопасностью и технической простотой позволяют рекомендовать данный тип операции пациентам с метаболическим синдромом и СД 2. При этом необходимы дальнейшие исследования, направленные как на определение дополнительных метаболических преимуществ, так и на более четкий анализ аспектов безопасности операции.

Финансирование работы. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (АААА-А17-117012610110-9).

Участие авторов. И.А.Скляник, А.В.Кармадонов – сбор, анализ литературы, написание текста статьи; М.В.Шестакова – написание, редактирование текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Скляник Игорь Александрович – врач-эндокринолог, науч. сотр. отд. прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: sklyanik.igor@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7768-4717>

Кармадонов Андрей Владимирович – канд. мед. наук, хирург отд. хирургии, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: a.karmadonov@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2835-8197>

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/0000-0002-5057-127X>

Литература/References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017; p. 148.
2. WHO. Obesity and overweight. Key facts [Internet]. 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. 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. Вып. 8. Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–121. DOI: 10.14341/DM20171S8
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Ju. i dr. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovo, A.Ju.Maiorova. Vyp. 8. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (1S): 1–121. DOI: 10.14341/DM20171S8 (in Russian).]
5. Rutledge R. The mini-gastric bypass: experience with the first 1,274 cases. *Obes Surg* 2001; 11 (3): 276–80. DOI: 10.1381/096089201321336584
6. Park HJ, Hong SS, Hwang J, Hur KY. Mini-gastric bypass to control morbid obesity and diabetes mellitus: what radiologists need to know. *Korean J Radiol* 16 (2): 325–33. DOI: 10.3348/kjr.2015.16.2.325
7. Rutledge R, Walsh TR. Continued excellent results with the mini-gastric bypass: six-year study in 2,410 patients. *Obes Surg* 2005; 15 (9): 1304–8. DOI: 10.1381/096089205774512663
8. Chakhtoura G, Zinzindohoue F, Ghanem Y et al. Primary results of laparoscopic mini-gastric bypass in a French obesity-surgery specialized university hospital. *Obes Surg* 2008; 18 (9): 1130–3. DOI: 10.1007/s11695-008-9594-8
9. Hussain A, EL-Hasani S. Short- and Mid-term Outcomes of 527 One Anastomosis Gastric Bypass/Mini-Gastric Bypass (OAGB/MGB) Operations: Retrospective Study. *Obes Surg [Internet]* 2019; 29 (1): 262–7. DOI: 10.1007/s11695-018-3516-1
10. Guenzi M, Arman G, Rau C et al. Remission of type 2 diabetes after omega loop gastric bypass for morbid obesity. *Surg Endosc* 2015; 29 (9): 2669–74. DOI: 10.1007/s00464-014-3987-7
11. Musella M, Susa A, Greco F et al. The laparoscopic mini-gastric bypass: the Italian experience: outcomes from 974 consecutive cases in a multicenter review. *Surg Endosc* 2014; 28 (1): 156–63. DOI: 10.1007/s00464-013-3141-y
12. Carbajo MA, Luque-de-León E, Jiménez JM et al. Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass: Technique, Results, and Long-Term Follow-Up in 1200 Patients. *Obes Surg* 2017; 27 (5): 1153–67. DOI: 10.1007/s11695-016-2428-1
13. Taha O, Abdelal M, Abozeid M et al. Outcomes of Omega Loop Gastric Bypass, 6-Years Experience of 1520 Cases. *Obes Surg* 2017; 27 (8): 1952–60. DOI: 10.1007/s11695-017-2623-8
14. Lee W-J, Yu P-J, Wang W et al. Laparoscopic Roux-en-Y versus mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a prospective randomized controlled clinical trial. *Ann Surg* 2005; 242 (1): 20–8.
15. Lee W-J, Ser K-H, Lee Y-C et al. Laparoscopic Roux-en-Y vs. mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a 10-year experience. *Obes Surg* 2012; 22 (12): 1827–34. DOI: 10.1007/s11695-012-0726-9
16. Quan Y, Huang A, Ye M et al. Efficacy of Laparoscopic Mini Gastric Bypass for Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 152852. DOI: 10.1155/2015/152852
17. Wang F-G, Yan W-M, Yan M, Song M-M. Outcomes of Mini vs Roux-en-Y gastric bypass: A meta-analysis and systematic review. *Int J Surg* 2018; 56: 7–14. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.05.009
18. Robert M, Espalieu P, Pelascini E et al. Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 6736 (19): 1–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30475-1
19. Lee W-J, Chong K, Lin Y-H et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus single anastomosis (mini-) gastric bypass for the treatment of type 2 diabetes mellitus: 5-year results of a randomized trial and study of incretin effect. *Obes Surg* 2014; 24 (9): 1552–62. DOI: 10.1007/s11695-014-1344-5
20. Kular KS, Manchanda N, Rutledge R. Analysis of the five-year outcomes of sleeve gastrectomy and mini gastric bypass: a report from the Indian sub-continent. *Obes Surg* 2014; 24 (10): 1724–8. DOI: 10.1007/s11695-014-1264-4
21. Celik A, Pouwels S, Karaca FC et al. Time to Glycemic Control – an Observational Study of 3 Different Operations. *Obes Surg* 2017; 27 (3): 694–702. DOI: 10.1007/s11695-016-2344-4
22. Kular KS, Manchanda N, Cheema GK. Seven Years of Mini-Gastric Bypass in Type II Diabetes Patients with a Body Mass Index <35 kg/m². *Obes Surg* 2016; 26 (7): 1457–62. DOI: 10.1007/s11695-015-1941-y
23. Mahawar KK, Kumar P, Carr WR et al. Current status of mini-gastric bypass. *J Minim Access Surg* 12 (4): 305–10. DOI: 10.4103/0972-9941.181352
24. Noun R, Skaff J, Riachi E et al. One thousand consecutive mini-gastric bypass: short-and long-term outcome. *Obes Surg* 2012; 22 (5): 697–703. DOI: 10.1007/s11695-012-0618-z
25. Kular KS, Manchanda N, Rutledge R. A 6-year experience with 1,054 mini-gastric bypasses-first study from Indian subcontinent. *Obes Surg* 2014; 24 (9): 1430–5. DOI: 10.1007/s11695-014-1220-3
26. Peraglie C. Laparoscopic mini-gastric bypass in patients age 60 and older. *Surg Endosc* 2016; 30 (1): 38–43. DOI: 10.1007/s00464-015-4157-2
27. Bruzzi M, Chevallier J-M, Czernichow S. One-Anastomosis Gastric Bypass: Why Biliary Reflux Remains Controversial? *Obes Surg* 2017; 27 (2): 545–7. DOI: 10.1007/s11695-016-2480-x
28. Guirat A, Addossari HM. One Anastomosis Gastric Bypass and Risk of Cancer. *Obes Surg* 2018; 28 (5): 1441–4. DOI: 10.1007/s11695-018-3156-5
29. Keleideri B, Mahmoudieh M, Davarpanah Jazi AH et al. Comparison of the Bile Reflux Frequency in One Anastomosis Gastric Bypass and Roux-en-Y Gastric Bypass: a Cohort Study. *Obes Surg* 2019. DOI: 10.1007/s11695-018-03683-6
30. Ahuja A, Tanti O, Goyal G et al. MGB-OAGB: Effect of Biliopancreatic Limb Length on Nutritional Deficiency, Weight Loss, and Comorbidity Resolution. *Obes Surg* 2018; 28 (11): 3439–45. DOI: 10.1007/s11695-018-3405-7

Лекарственно-индуцированные гипогликемии: фокус на препараты, не относящиеся к группе сахароснижающих лекарственных средств

О.Д.Остроумова^{1,2}, Е.С.Акимова², А.И.Кочетков¹, А.П.Переверзев¹

¹ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

В последнее время перед врачами встает проблема возникновения у пациентов состояний гипогликемии, вызванных приемом лекарственных средств, которые не являются препаратами для лечения сахарного диабета. Это связано с ростом числа мультиморбидных заболеваний у людей старших возрастных групп и, следовательно, увеличением количества применяемых одновременно препаратов (полипрагмазия). Гипогликемия может осложнить течение сопутствующих заболеваний, способствует возникновению нарушений ритма, повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, когнитивных нарушений, включая деменцию, увеличивает частоту и продолжительность эпизодов ишемии миокарда. К факторам риска развития у пациентов лекарственно-индуцированной гипогликемии относятся: пожилой и старческий возраст; снижение скорости клубочковой фильтрации, печеночная недостаточность (снижение глюконеогенеза), снижение потребления пищи (недостаточное потребление глюкозы); чрезмерное потребление алкоголя (снижение глюконеогенеза, недостаточное потребление пищи); одновременный прием нескольких лекарственных средств, которые могут привести к гипогликемии. Наиболее часто лекарственно-индуцированная гипогликемия развивается на фоне применения фторхинолонов, пентамида, хинина, β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и инсулиноподобного фактора роста (IGF). Главным способом профилактики лекарственно-индуцированной гипогликемии является отказ от его применения и/или замена другим лекарственным средством, не имеющим данного побочного эффекта. Если полностью отказаться от приема препарата невозможно, необходимо свести к минимуму риск гипогликемии следующими способами: использовать длительное введение в организм той же концентрации лекарственного вещества (по возможности пролонгированные формы), снизить дозу препарата (использовать наименьшую из возможных эффективных доз), контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Ключевые слова: гипогликемия, лекарственно-индуцированная гипогликемия, побочные эффекты лекарственных средств, пожилой и старческий возраст.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Кочетков А.И., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированные гипогликемии: фокус на препараты, не относящиеся к группе сахароснижающих лекарственных средств. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 59–65. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190196

Review

Medically induced hypoglycemia: focus on medications not included in the group of antihyperglycemic medications

Olga D. Ostroumova^{1,2}, Elizaveta S. Akimova², Aleksei I. Kochetkov¹, Anton P. Pereverzev¹

¹Russian Clinical and Research Center of Gerontology – Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

Recently, doctors face the problem of patients with hypoglycemia conditions caused by the use of drugs that are not drugs for the treatment of diabetes. This is due to the increase in the number of multimorbid diseases in people of older age groups and, consequently, an increase in the number of drugs used simultaneously (polypharmacy). Hypoglycemia can complicate the course of concomitant diseases, contributes to the occurrence of arrhythmias, increases the risk of cardiovascular events, cognitive impairment, including dementia, increases the frequency and duration of episodes of myocardial ischemia. Risk factors for the development of drug-induced hypoglycemia include: elderly and senile age; reduced glomerular filtration rate, liver failure (reduced gluconeogenesis), reduced food consumption (insufficient glucose consumption); excessive alcohol consumption (reduced gluconeogenesis, insufficient food intake); simultaneous intake of several drugs that can lead to hypoglycemia. The most frequently drug-induced hypoglycemia develops against the background of the use of quinolones, pentamidine, quinine, β-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and insulin-like growth factor. The main vehicle to prevent drug-induced hypoglycemia is to stop its use and/or replace it with another drug that does not have this side effect. If it is impossible to completely abandon the drug, it is necessary to minimize the risk of hypoglycemia in the following ways: use long-term administration of the same concentration of the drug (if possible, prolonged forms), reduce the dose of the drug (use the lowest possible effective doses), control the concentration of glucose in the blood.

Key words: hypoglycemia, drug-induced hypoglycemia, adverse drug reaction, older age.

For citation: Ostroumova O.D., Akimova E.S., Kochetkov A.I., Pereverzev A.P. Medically induced hypoglycemia: focus on medications not included in the group of antihyperglycemic medications. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 59–65. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190196

По данным общей статистики Регистра сахарного диабета (СД), на 31.12.2017 [1] общая численность пациентов с СД составила 4 498 955 (3,06% населения Российской Федерации), из них больных СД 2-го типа (СД 2) – 92,1% (4,15 млн человек). При СД 2 пик распространенности приходится на возраст 65–70 лет. Число больных СД 2 в возрасте 65 лет и старше составляет 2 271,5 тыс. (54,7% от общего числа больных СД 2).

В последнее время перед лечащими врачами встает проблема возникновения у пациентов состояний гипогликемии, вызванных приемом лекарственных средств (ЛС), которые не являются препаратами для лечения СД. Отчасти это связано с ростом числа мультиморбидных заболеваний и, следовательно, увеличением количества применяемых

одновременно препаратов (полипрагмазия), что особенно характерно для пациентов старших возрастных групп.

Полипрагмазия – это необоснованное одновременное назначение большого количества ЛС, клиническими последствиями которого являются развитие нежелательных побочных реакций (НПР) и снижение эффективности фармакотерапии [2]. Официальная медицина РФ определяет полипрагмазию как «одновременное назначение 5 и более ЛС» [2]. Чаще всего полипрагмазия встречается у пациентов пожилого и старческого возраста, что связано с наличием у них мультиморбидных состояний (могут иметь до 8 значимых хронических заболеваний), требующих назначения большого количества ЛС на длительной или постоянной основе [2]. Так, частота полипрагмазии у

пациентов в возрасте 60–69 лет достигает 28,6%, а у больных 80 лет и старше – 51,8% [2].

Полипругмазия является основным фактором развития НПР у больных пожилого и старческого возраста [2]. У лиц старше 60 лет частота осложнений от приема ЛС возрастает в 2 раза по сравнению с пациентами молодого возраста, у 70-летних – в 7 раз [2]. Это связано не только с полипругмазией, но и с возрастными изменениями фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых ЛС, что и служит причиной появления некоторых особенностей межлекарственных взаимодействий. Иначе говоря, чем больше болезней, тем больше назначений ЛС и выше вероятность их побочных действий [2].

Ситуация с лекарственно-индуцированной гипогликемией усугубляется, к сожалению, как следует признать, недостатком знаний о фармакокинетике, фармакодинамике и механизмах взаимодействия между собой многих ЛС, используемых для лечения сопутствующих заболеваний у пациентов с СД 2, а также их взаимодействия с сахароснижающими препаратами. Снижение уровня глюкозы в сыровотке крови, вызванное ЛС, происходит благодаря нескольким фармакокинетическим или фармакодинамическим механизмам их взаимодействия, также могут возникать аддитивные гипогликемические эффекты [3]. Многие лекарственные препараты, используемые в клинической практике, влияют на метаболизм глюкозы, нарушая баланс между основными гормонами, регулирующими углеводный обмен (инсулин, глюкагон, катехоламины), стимулируют повышение концентрации в крови гормонов роста и кортизола [3].

Изменения гомеостаза глюкозы включают прямое увеличение секреции инсулина, косвенное увеличение секреции инсулина за счет снижения деградации инкретиновых гормонов (глюкагоноподобный пептид-1, англ. glucagon-like peptide-1, и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, синоним – глюкозозависимый инсулинотропный пептид, ранее распространенные наименования: гастрингибиторный полипептид, гастрингибиторный пептид, англ. gastric inhibitory polypeptide), цитотоксические эффекты на клетки поджелудочной железы, приводящие к увеличению высвобождения инсулина, снижение глюконеогенеза, усиление катаболизма глюкозы, снижение выделения глюкагона из клеток поджелудочной железы [4]. Многие ЛС, о которых пойдет речь в данном обзоре, влияют на гомеостаз глюкозы посредством сочетания этих механизмов.

Недооценка гипогликемических эффектов препаратов, не относящихся к группе сахароснижающих ЛС, может привести к самым разным неблагоприятным последствиям как для пациента, так и для лечащего врача. Может даже возникнуть угроза жизни пациента, необходимость срочной госпитализации, увеличиваются расходы на лечение и на государственном уровне, и на уровне семьи.

Данная проблема требует всестороннего понимания, осведомленности о механизмах действия разных ЛС на метаболизм глюкозы, так как они могут существенно снижать уровень глюкозы в крови, необходимо также знать и прогнозировать взаимодействие лекарственных препаратов между собой, помня о возможном кумулятивном эффекте, уметь прогнозировать НПР. В конечном счете необходимо стремиться к использованию оптимальной схемы фармакотерапии с позиций как эффективности, так и безопасности [3].

В данной статье рассматривается проблема лекарственно-индуцированной гипогликемии, ее актуальность для врачей-клиницистов, разбираются основные препараты, не используемые для лечения СД 2, которые могут вызывать гипогликемию. Вопросы развития гипогликемии на фоне сахароснижающих препаратов выходят за рамки этого обзора и рассматриваться не будут.

В первую очередь необходимо определиться с дефиницией гипогликемии, так как единого определения гипогликемии не существует. По данным российских клинических ре-

комендаций о лечении СД [5], состоянием гипогликемии стоит называть уровень глюкозы плазмы менее 2,8 ммоль/л, сопровождающийся клинической симптоматикой, или менее 2,2 ммоль/л – независимо от симптомов. В алгоритмах специально подчеркивается, что единого общепризнанного определения гипогликемии не существует [5].

Гипогликемия может осложнить течение сопутствующих заболеваний, способствует возникновению аритмии, повышению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, когнитивных нарушений, включая деменцию, увеличивает частоту и продолжительность эпизодов ишемии миокарда [5].

Основной причиной гипогликемии является избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов извне или из эндогенных источников (глюконеогенез), а также при ускоренной утилизации углеводов (мышечная работа) [5].

Описано большое количество факторов, провоцирующих развитие гипогликемии [5]. И среди них – некоторые лекарственные препараты, не используемые для контроля уровня сахара в крови. К факторам риска развития у пациентов лекарственно-индуцированной гипогликемии относятся пожилой и старческий возраст [6]; снижение скорости клубочковой фильтрации; печеночная недостаточность (снижение глюконеогенеза); снижение потребления пищи (недостаточное потребление глюкозы); чрезмерное потребление алкоголя (снижение глюконеогенеза, недостаточное потребление пищи); одновременный прием нескольких ЛС, которые могут привести к гипогликемии. Данные факторы риска, в принципе, могут обуславливать развитие лекарственно-индуцированной гипогликемии у любого человека, даже без СД. Однако у пациентов, страдающих СД, этот риск резко возрастает, особенно если такой пациент находится на инсулинотерапии. Для пациентов с СД 1-го типа к описанным выше факторам риска добавляются потребление кофеина, нарушение сна, чрезмерные физические нагрузки [7].

Тот факт, что вызывающие в этом случае гипогликемию ЛС используются не для лечения гипергликемии, а для лечения других заболеваний, опасен еще тем, что подобные эпизоды гипогликемии менее предсказуемы, причем и для врача, и для самого пациента. К сожалению, эта проблема находится только на начальных этапах изучения. Причинно-следственная связь между несхароснижающими препаратами и гипогликемией в большинстве случаев имеет малый или средний уровень доказательности. Однако количество этих препаратов впечатляет: в специальном систематическом обзоре [8] сообщается о 164 различных ЛС, которые не являлись сахароснижающими, но применение которых было ассоциировано с развитием эпизодов гипогликемии.

Авторы этого систематического обзора [8] проанализировали литературные источники из электронных баз данных (MEDLINE, EMBASE, Web of Science и SCOPUS) и информационной системы по лекарственным средствам Micromedex до ноября 2007 г. Всего авторы обзора обнаружили 448 исследований, в которых описаны 2696 случаев лекарственно-индуцированной гипогликемии на фоне приема 164 различных ЛС, не являющихся антидиабетическими. Наиболее часто упоминались фторхинолоны, пентамидин, хинин, β-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и инсулиноподобный фактор роста.

Авторы обзора [8] акцентируют внимание на актуальности проблемы лекарственно-индуцированной гипогликемии и говорят о необходимости проведения дифференциальной диагностики между гипогликемией данной этиологии и гипогликемическими состояниями, вызванными другими причинами. Актуальность проблемы объясняется частотой возникновения лекарственно-индуцированной гипогликемии: по данным одного из исследований на ее долю пришлось 23% от всех госпитализаций, причинами которых являлись воз-

Таблица 1. ЛС, ассоциированные с риском развития гипогликемии (не относящиеся к сахароснижающим ЛС)
Table 1. Medications associated with hypoglycemia risk (not included in the group of antihyperglycemic medications)

Класс препаратов/препарат	Препарат	Механизм развития гипогликемии	Клиническая значимость
ИАПФ	Беназеприл Эналаприл Лизиноприл Периндоприл Рамиприл Каптоприл Фозиноприл Моэксиприл Хинаприл Трандолаприл	Косвенное увеличение чувствительности к инсулину за счет увеличения циркулирующих кининов, что приводит к вазодилатации в мышцах и увеличению поглощения глюкозы в мышечной ткани	+
β-АБ	<i>Неселективные</i> Левобунолол Метипранолол Надолол Пропранолол Соталол Тимолол <i>Кардиоселективные</i> Ацебутолол Атенолол Бетаксолол Бисопролол Эсмолол Небиволол Метопролол	Ингибирует гликогенолиз, ослабляет признаки и симптомы гипогликемии	+
Хлорамфеникол		Может ингибировать метаболизм препаратов сульфонилмочевины	+
Производное 4-аминоинолина	Хлорохин	Неизвестно	+
Клофибрат		Усиливает эффект сульфонилмочевины	+
Дизопирамид		Неизвестно; появляется как результат усиления эндогенной секреции инсулина	++
Этанол		Снижает глюконеогенез; увеличивает секрецию инсулина	+++
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин Гатифлоксацин Левифлоксацин Моксифлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин	Неизвестно; усиление секреции инсулина, связанное с блокадой АТФ-чувствительных калиевых каналов в β-клетках поджелудочной железы	+
Пентамидин		Усиление секреции инсулина, связанное с цитоллизом в β-клетках поджелудочной железы	+++
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота Холина магния трисалицилат Магния салицилат Сальсалат	Увеличивает секрецию инсулина и чувствительность к нему; может изменять фармакокинетику препаратов сульфонилмочевины	+
Производное индолуксусной кислоты	Индометацин	Увеличение секреции инсулина из поджелудочной железы, снижение клиренса инсулина почками, снижение глюконеогенеза в печени и увеличение поглощения глюкозы на периферии	Нет данных
Алкалоид хинного дерева	Хинин	Повышенная секреция инсулина в поджелудочной железе	Нет данных
Литий		Неясный механизм	Нет данных
Наркотический анальгетик	Пропоксифен	Неясный механизм	Нет данных
Группа сульфаниламидов	Сульфаметоксазол	Увеличение выделения инсулина из поджелудочной железы	Нет данных

никшие побочные эффекты лекарственных препаратов, которые, в свою очередь, составили 4,4% всех госпитализаций [8]. Большинство случаев лекарственно-индуцированной гипогликемии было вызвано приемом сахароснижающих ЛС, в частности, сульфонилмочевины и инсулинов. Однако описываются и некоторые другие ЛС, не используемые для лечения СД, но также способные вызывать гипогликемию [9]. Авторы обзора [8] говорят о недостаточной освещенности в научной литературе проблемы возникновения побочных эффектов от использования лекарственных препаратов в целом [10] и в частности исследований, посвященных развитию гипогликемии как побочного эффекта при использовании препаратов, не являющихся сахароснижающими [9].

По мнению авторов обзора М. Murad и соавт. [8], систематические обзоры литературы о побочных эффектах препаратов могут помочь получить более полное представление о масштабах данной проблемы и помочь клиницистам выявить группы риска среди пациентов, принимающих ту

или иную терапию, в частности это касается проблемы лекарственно-индуцированной гипогликемии. Собственно, в обзоре М. Murad и соавт. [8] составлен список ЛС, которые могут вызывать гипогликемию, определена по возможности достоверность этих данных, подтверждается причинно-следственная связь между использованием лекарственных препаратов и гипогликемией, вычисляются группы риска пациентов, принимающих ту или иную терапию.

Анализ имеющихся литературных данных свидетельствовал о том, что чаще всего в сообщениях о гипогликемиях, обусловленных приемом ЛС, отличных от сахароснижающих, фигурировали [8]:

- хинолоны (32 публикации, 826 пациентов), наибольший риск представляет гатифлоксацин, для других хинолонов (ципрофлоксацин, клинафлоксацин, левифлоксацин, моксифлоксацин и спарфлоксацин) степень доказательности связи была очень низкая, и процент пациентов, перенесших гипогликемию, колебался от 1 до 6%;

- пентамидин (29 публикаций, 330 пациентов) – степень достоверности была средней;
- хинин (30 публикаций, 326 пациентов), степень достоверности была средней;
- β-АБ (49 публикаций, 131 пациент, доказательность связи была низкая);
- ИАПФ (11 публикаций, 129 пациентов), доказательность связи была низкая;
- инсулиноподобный фактор роста (6 публикаций, 65 пациентов), доказательность связи была очень низкая;
- цибензолин (степень достоверности была средней);
- индометацин (степень достоверности была средней);
- артезунат (доказательность связи была низкая);
- литий (доказательность связи была низкая);
- пропоксифен и декстропроксифен (доказательность связи была низкая);
- этанол;
- сульфаметоксазол.

Чаще всего перенесенные случаи гипогликемии, возникшие на фоне приема данных ЛС, были тяжелыми (90%), с выраженными клиническими симптомами, и пациенты нуждались в оказании медицинской помощи [8], только в 2% случаев гипогликемия расценена как легкая, пациенты купировали ее самостоятельно. В 3% случаев гипогликемия купировалась самостоятельно. В 5% гипогликемия протекала бессимптомно (проводился последовательный мониторинг глюкозы в крови, наблюдались низкие показатели глюкозы без развития симптомов), чаще всего данное течение наблюдалось у пациентов с пневмоцистной пневмонией, получавших пентамидин. M.Murad и соавт. [8] пришли к выводу, что, несмотря на то что в большинстве случаев (152 препарата из 164) связь гипогликемии с приемом лекарственного препарата осталась недоказанной (низкая вероятность), в остальных случаях подтверждается связь между приемом некоторых ЛС и возникшим у пациента состоянием гипогликемии. Этот систематический обзор упорядочил и увеличил представление о значимости и количестве факторов риска лекарственно-индуцированной гипогликемии, о которых сообщалось в литературе ранее.

Необходимо также иметь в виду, что во многих публикациях описывались те случаи гипогликемии, которые потребовали госпитализации пациентов (тяжелая гипогликемия), тогда как малосимптомные и бессимптомные эпизоды гипогликемии часто не регистрируются (K.Helms и K.Kelley) [6]. Истинная же частота лекарственно-индуцированной гипогликемии, по-видимому, намного выше.

Подводя итоги, можно сказать, что лекарственно-индуцированная гипогликемия является довольно распространенным и недооцененным побочным эффектом ряда ЛС.

Рассмотрим отдельные лекарственные препараты, не относящиеся к группе сахароснижающих ЛС, которые могут приводить к развитию лекарственно-индуцированной гипогликемии. Список этих ЛС и потенциальные механизмы развития их гипогликемических эффектов суммированы в табл. 1.

ИАПФ

ИАПФ (табл. 2) – это группа ЛС, широко используемых для лечения артериальной гипертензии, лечения и профилактики хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, ишемической болезни сердца [11]. Хотя точный механизм снижения уровня глюкозы в крови на фоне приема ИАПФ не известен, однако предполагается, что это происходит благодаря увеличению чувствительности к инсулину [3]. Под воздействием ИАПФ увеличивается концентрация циркулирующих кининов, особенно важно увеличение брадикининов, что также увеличивает чувствительность к инсулину [4].

В 11 публикациях выявлена взаимосвязь приема ИАПФ с развитием гипогликемии, в большинстве из них использовался каптоприл [8]. Первый случай индуцированной

ИАПФ (каптоприлом) гипогликемии был зафиксирован в 1985 г. [12].

Так как терапия ИАПФ улучшает прогноз при ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы и при СД, на сегодняшний день не рекомендуется прекращать терапию ИАПФ при развитии гипогликемии у пациентов с факторами риска ее возникновения. Однако пациентам с подозрением на индуцированную каптоприлом гипогликемию разумно заменить каптоприл на другой ИАПФ.

В международной базе данных НПР Всемирной организации здравоохранения Vigibase [11] имеется и ряд сообщений о гипогликемиях на фоне приема блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), однако в научной литературе данные о взаимосвязи приема препаратов из этой группы ЛС с повышенным риском развития гипогликемии не обнаружены.

β-адреноблокаторы

β-АБ (см. табл. 2) [11], как и ИАПФ, очень широко используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии, стенокардии, в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности и др. Довольно большая группа β-АБ подразделяется на кардиоселективные и кардионеселективные β-АБ [3].

Именно лечение неселективными β-АБ в большей степени ассоциировано с возникновением гипогликемии у больных СД, а также у пациентов без СД [8]. Например, пропранолол с большей вероятностью вызовет гипогликемию, чем кардиоселективный метопролол. Гипогликемии чаще возникают при пероральном применении β-АБ, однако описаны случаи возникновения гипогликемии и на фоне местного применения (например, в составе глазных капель) [4].

Существует два аспекта возникновения гипогликемии при приеме β-АБ. Одним из них является «маскировка» β-АБ признаков и симптомов гипогликемии (тремор и сердцебиение, голод, раздражительность и путаница сознания отсутствуют, поэтому пациент не может быстро оценить ситуацию и принять меры) [13]. У больных, получающих β-АБ, единственным признаком гипогликемии в таком случае может оказаться повышенное потоотделение [14–16]. Другой механизм – это прямое потенцирование эффектов инсулина, что выражается увеличением использования глюкозы на периферии и ингибированием липолиза. Кроме того, у пациентов, получающих β-АБ, снижается нормальный физиологический ответ на гипогликемию, в частности снижаются скорости гликогенолиза и глюконеогенеза [4], чему способствует нарушение симпатической регуляции [14, 17]. Пациенты с наиболее тяжелой гипогликемией при использовании β-АБ чаще всего имеют печеночную и/или почечную недостаточность, могут находиться на гемодиализе. Также наиболее тяжело гипогликемия протекает у пациентов с СД 1-го типа [16].

Несмотря на то что есть многочисленные сообщения о развитии гипогликемии на фоне лечения β-АБ, достоверность этой причинно-следственной связи низкая [8]. Использование селективных β-АБ, например бисопролола, снижает риск возникновения гипогликемии, и именно им следует отдавать предпочтение при выборе препарата внутри класса β-АБ, особенно у пациентов с СД.

Пентамидин

Пентамидин относится к группе синтетических антибактериальных средств и используется в лечении оппортунистических инфекций. Чаще всего он использовался при лечении пневмоцистной пневмонии, сейчас он больше не считается препаратом 1-й линии из-за его способности вызывать гипогликемию [18]. В большинстве случаев гипогликемия развивалась в течение 5–14 дней (6–40% пациентов, получавших препарат внутривенно или внутримышечно) [14, 15]. Гипо-

Таблица 2. Количество сообщений о гипогликемии, ассоциированной с приемом некоторых ЛС из группы ИАПФ, БРА, фторхинолонов, β -АБ, которые зарегистрированы в международной базе данных НПР ВОЗ VigiBase (абсолютное количество сообщений), данные на 17.12.2018 [11]

Table 2. Number of reports of hypoglycemia associated with the use of several medications from ACEI, ARB, fluoroquinolones, β -adrenoblockers groups registered in international ICSR WHO database VigiBase (absolute number of reports), actual data at 17.12.2018 [11]

Препарат/годы	Количество со- общений о ги- погликемии	Всего сообщений	Общее число пациентов в возрасте 65–74 лет		Общее число пациентов в возрасте 75 лет и старше	
			абс.	%	абс.	%
ИАПФ						
Каптоприл (1980–2018)	113	26 995	5986	22	4233	16
Эналаприл (1984–2018)	145	46 619	11 053	24	8528	18
Эналаприлат (1989–2018)	0	53	15	28	7	13
Лизиноприл (1988–2018)	133	47 386	9958	21	7304	15
Периндоприл (1987–2018)	48	14 740	3365	23	3268	22
Фозиноприл (1988–2018)	16	3481	746	21	729	21
Рамиприл (1988–2018)	155	27 243	6101	22	6534	24
Зофеноприл (2001–2018)	1	453	112	25	87	19
Хинаприл (1988–2018)	17	5510	1154	21	967	18
Спираприл (1989–2012)	0	85	28	33	13	15
Трандолаприл (1994–2018)	10	2181	434	20	399	18
БРА						
Валсартан (1997–2018)	70	22 029	4196	19	4048	18
Лозартан (1995–2018)	66	19 217	4354	23	3712	19
Олмесартан (2003–2018)	26	12 033	1528	13	1479	12
Азилсартан (2011–2018)	5	1035	167	16	217	21
Ирбесартан (1998–2018)	31	11 127	2494	22	2437	22
Телмисартан (2000–2018)	48	10 278	1939	19	1611	16
Кандесартан (1998–2018)	70	13 700	2984	22	3029	22
Эпросартан (1998–2018)	4	1312	360	27	315	24
Фторхинолоны						
Ципрофлоксацин (1985–2018)	188	91 557	13 030	14	13 501	15
Офлоксацин (1986–2018)	19	22 372	2934	13	3473	16
Моксифлоксацин (2000–2018)	137	33 961	4326	13	5042	15
Норфлоксацин (1984–2018)	22	12 945	1659	13	1919	15
Гатифлоксацин (2000–2018)	615	4449	621	14	994	22
Гемифлоксацин (2005–2018)	0	2191	225	10	159	7
Ломефлоксацин (1992–2018)	26	2713	389	14	281	10
Пефлоксацин (1987–2018)	0	2216	420	19	476	21
Спарфлоксацин (1996–2018)	1	501	52	10	35	7
β-АБ						
Пропранолол (1968–2018)	287	18 067	2377	13	1540	9
Метопролол (1976–2018)	227	38 600	7254	19	6943	18
Бисопролол (1988–2018)	186	15 023	3344	22	4430	29
Небиволол (1998–2018)	34	5585	1076	19	1198	21
Атенолол (1977–2018)	146	27 720	5604	20	4361	16
Ацебутолол (1976–2018)	20	2352	492	21	558	24
Бетаксоллол (1985–2018)	8	1925	360	19	316	16
Пиндоллол (1971–2018)	11	2070	366	18	206	10
Соталол (1976–2018)	44	5289	1316	25	1357	26
Тимолол (1976–2018)	30	8273	1686	20	1675	20
Эсмолол (1988–2018)	3	503	76	15	48	10

гликемия чаще всего наблюдается у пациентов с приобретенным иммунодефицитом (СПИД), так как именно для этой группы характерно наличие оппортунистических заболеваний, каким и является пневмоцистная пневмония [8, 19, 20].

Пентамидин оказывает цитотоксическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы, увеличивающее высвобождение из них инсулина. Это раннее высвобождение инсулина связано с литическими эффектами на клетку, что приводит к ее последующей гибели [4]. Повреждение β -клеток поджелудочной железы и гипогликемический

эффект являются дозозависимыми, т.е. риск их развития увеличивается с более высокими дозами препарата, что связано с кумуляцией при длительном использовании [4].

Хинолоны (фторхинолоны)

Хинолоны (табл. 2) [11] – это группа ЛС, обладающих выраженной противомикробной активностью, широко применяющихся в медицине в качестве антибактериальных препаратов. Они активно применяются при самых разных инфекционных заболеваниях. Класс включает следующие препара-

ты: ципрофлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин и рофлоксацин. Больше всего было сообщений о развитии гипогликемии на фоне лечения гатифлоксацином [8]. Хотя считается, что индуцировать гипогликемию способны все представители данного класса. Механизм гипогликемического действия гатифлоксацина связан с повышением уровня инсулина и снижением уровня глюкозы крови, которые возникают гораздо чаще, чем при использовании других хинолонов.

Другие препараты группы (например, ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин), по некоторым данным, также снижают уровень глюкозы в плазме [21]. Однако точный механизм индуцирования гипогликемии у них неизвестен. Было высказано предположение, что хинолоны вызывают гипогликемию косвенно, через блокаду аденозинтрифосфата – в калийзависимых каналах в β -клетках поджелудочной железы, которые регулируют приток кальция, что повышает высвобождение инсулина. Данный эффект является дозозависимым [22]. Кроме увеличения секреции инсулина из поджелудочной железы, фторхинолоны также способны потенцировать действие различных сахароснижающих средств, например препаратов сульфонилмочевины. Данный побочный эффект не зависит от дозы и проявляется обычно в течение первых 3 дней терапии, провоцируя малосимптомные эпизоды гипогликемии [23–26]. Более тяжелые эпизоды гипогликемии, требующие госпитализации, чаще встречаются после 3 дней терапии и более.

Поскольку хинолоны в основном выводятся из организма почками, риск развития гипогликемии у пациентов с хронической болезнью почек возрастает, что встречается чаще всего у пациентов пожилого и старческого возраста [21, 27]. Сообщалось об эпизодах гипогликемии, развившейся как на фоне приема пероральных форм фторхинолонов, так и при внутривенном их применении [8].

Салицилаты

Салицилаты – группа ЛС, относящихся к нестероидным противовоспалительным препаратам. Интересен следующий исторический факт: в начале 1900-х годов салицилаты использовались для лечения СД из-за их гипогликемического эффекта, снижения гликозурии у пожилых людей. Однако данная терапия не оправдала себя, так как проявились неблагоприятные эффекты салицилатов (желудочно-кишечные кровотечения), поэтому их перестали использовать в качестве сахароснижающих средств.

В настоящее время данная группа препаратов очень широко используется в качестве обезболивающих, противовоспалительных, антипиретических и антиагрегантных средств [18], поэтому гипогликемический эффект салицилатов является НПР. Он наиболее ярко выражен при их совместном использовании с сахароснижающими препаратами.

Существует несколько механизмов развития гипогликемии на фоне приема салицилатов: повышается секреция инсулина (особенно у пациентов с СД 2), увеличивается чувствительность к инсулину, происходит вытеснение сульфонилмочевины из связи с белками и одновременно с этим происходит ингибирование почечной экскреции [14, 15, 28].

В некоторых исследованиях показано, что высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (4–7 г/сут) повышают чувствительность к инсулину в печени и мышцах, увеличивают скорость липолиза и понижают уровень жирных кислот в крови [29].

Индометацин

Индометацин – препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств, широко применяется в качестве обезболивающего, жаропонижающего и противовоспалительного средства при лечении многих воспалительных заболеваний, в том числе заболеваний опорно-двигательного аппарата, воспалительных и дегенеративных за-

болеваний суставов, остеоартрите, может применяться в стоматологии, офтальмологии, местно и системно.

По результатам достаточно большого количества исследований была выявлена связь между использованием индометацина и развитием гипогликемии [30]. Механизмами гипогликемического эффекта индометацина являются: увеличение секреции инсулина поджелудочной железой, уменьшение инсулинорезистентности, увеличение использования глюкозы на периферии и снижение глюконеогенеза в печени. Эффект не зависит от дозы [31].

Хинин

Хинин относится к группе синтетических антибактериальных средств, используется в качестве противомалярийного средства. Всего были зарегистрированы более 300 случаев гипогликемии на фоне лечения данным ЛС (30 литературных источников) [8].

Механизм гипогликемических эффектов хинина заключается в повышении секреции инсулина из β -клеток поджелудочной железы. Это наиболее часто встречается у пациентов, инфицированных малярией, но есть сообщения об индуцированной хинином гипогликемии у пациентов без малярии. Пациенты с малярией чаще всего имеют тяжелую форму гипогликемии, которая часто бывает еще и резистентной к лечению. Это связано с тем, что у больных малярией, независимо от назначения ЛС, снижается уровень глюкозы. Риск существенно повышается при внутривенном введении высоких доз хинина с длительностью инфузии менее 1 ч. В целях профилактики гипогликемии рекомендуется проводить внутривенные вливания в течение 4 ч, чтобы свести к минимуму риск гипогликемии [32]. Индуцированная хинином гипогликемия часто резистентна к традиционной терапии глюкозой и глюкагоном; однако было показано, что эффективным является лечение октреотидом (синтетический аналог соматостатина – подавляет секрецию гормона роста, а также секрецию инсулина) [4].

Этанол

Этанол известен как один из наиболее распространенных факторов риска развития гипогликемии в США [4], несмотря на то что уровень доказательности этой связи весьма низкий. Механизм этанол-индуцированной гипогликемии связан с недостаточностью поступления пищи в организм в связи с алкогольным опьянением пациента, ингибированием процесса глюконеогенеза в печени спиртом, истощением запасов гликогена [33]. Алкоголь также может косвенно увеличить эндогенную секрецию инсулина, что способствует гипогликемии [14]. Кроме того, симптомы гипогликемии могут походить и даже иметь общий патогенез с симптомами легкой алкогольной интоксикации. Поэтому пациенты их могут даже не замечать и объяснять проявлением алкогольной интоксикации.

Исследования показали, что гипогликемический эффект этанола присутствует как при эпизодическом потреблении алкоголя, так и у людей, злоупотребляющих алкоголем, более распространен у тех лиц, которые используют не углеводосодержащие спиртные напитки [4]. Поэтому, пациенты с высоким риском развития гипогликемии должны избегать употребления алкоголя.

Гипогликемия, связанная с употреблением алкоголя, является актуальной проблемой у пациентов с СД. Это связано с тем, что пациенты, принимающие сахароснижающие препараты (особенно инсулин или препараты сульфонилмочевины), находятся в зоне более высокого риска развития гипогликемии, по сравнению с теми, кто ранее не злоупотреблял алкоголем или даже теми, у кого есть хронический алкоголизм в анамнезе. Пациенты с СД должны быть надлежащим образом информированы о риске развития гипогликемии на фоне употребления алкоголя [14, 34].

Одним из самых простых способов предотвратить гипогликемию, индуцированную ЛС, является отказ от его

применения и/или замена другим ЛС, не имеющим данного побочного эффекта. Однако очень часто это представляется невозможным, так как препарат нужен для лечения основного заболевания. Если полностью отказаться от приема препарата невозможно, необходимо свести к минимуму риск гипогликемии следующими способами:

- использовать длительное введение в организм той же концентрации лекарственного вещества (по возможности пролонгированные формы) [4];
- еще больше ограничить потребление алкоголя или полностью отказаться от него [4];
- снизить дозу препарата, что также снижает риск возникновения гипогликемии (использовать наименьшую из возможных эффективных доз);
- повысить информированность пациента о симптомах начинающейся гипогликемии, что является очень важным этапом профилактики тяжелых форм гипогликемии [35];
- контроль концентрации глюкозы в крови, что особенно важно для пациентов с сопутствующим СД. Необходимо измерять также концентрацию глюкозы до начала приема ЛС, которое может вызвать гипогликемию.

По возможности пациенты не должны принимать сразу несколько препаратов, которые могут вызвать гипогликемию. Лечащий врач должен анализировать все назначения пациента, чтобы иметь представление о потенциальном взаимодействии ЛС, особенно при использовании потенциально опасных в плане развития гипогликемии препаратов. Придерживаясь определенных рекомендаций, можно избежать или свести риски возникновения лекарственной гипогликемии к минимуму. Все эти рекомендации особенно актуальны при лечении больных СД старших возрастных групп. Пожилой возраст расценивают как основной фактор риска развития гипогликемии, в том числе лекарственно-индуцированной, так как эти пациенты имеют сочетанные поражения сердечно-сосудистой системы, почек, печени, что требует одновременного назначения нескольких групп ЛС, которые могут взаимно потенцировать гипогликемические эффекты друг друга.

В случае состоявшегося гипогликемического эпизода лечащему врачу всегда необходимо помнить об одной из возможных причин его развития, а именно – о роли ЛС, в том числе и не относящихся к сахароснижающим препаратам, применяемых пациентом для лечения основного и сопутствующих заболеваний. Каждый эпизод гипогликемии у пациентов старших возрастных групп как при наличии СД, так и у больных без СД, должен в первую очередь рассматриваться в свете возможного побочного эффекта принимаемых больными ЛС.

Представляется крайне важной задачей повышение уровня информированности врачей, среднего медицинского персонала, пациентов и членов их семей о проблеме лекарственно-индуцированной гипогликемии. Врачи также должны постоянно совершенствовать свои знания о фармакокинетике, фармакодинамике и потенциальных ле-

карственных взаимодействиях. Особенно актуальны эти задачи для гериатрической медицины.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 3 (21): 144–59. DOI: 10.14341/DM9686
2. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. СПб., 2016. [Sychev D.A. Polipragmazia v klinicheskoi praktike: problema i reshenia. Uchebnoe posobie dlia vrachei. Saint Petersburg, 2016 (in Russian).]
3. Yue MH, Setter SM. Drug-Induced Glucose Alterations Part 1: Drug-Induced Hypoglycemia. Diabetes Spectrum 2011; 24 (3): 171–7. DOI: 10.2337
4. Pandit M, Burke J, Gustafson A et al. Drug-induced disorders of glucose tolerance. Ann Intern Med 1993; 7: 529–39.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017; 20 (15): 1–121. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 8-i vypusk. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (15): 1–121 (in Russian).]
6. Helms K, Kelley K. Drug-Induced Hypoglycemia. Hypoglycemia – Causes and Occurrences [online]. 2011; p. 113–30. <http://cdn.intechopen.com/pdfswm/21468.pdf>
7. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes. Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes Care 2005; 28 (12): 2948–61.
8. Murad M, Coto-Yglesias F, Wang A et al. Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (3): 741–5. DOI: 10.1210
9. Selzler HS. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. Endocrinol Metab Clin North Am 1989; 18: 163–1833.
10. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. JAMA 2001; 285: 437–4434.
11. База данных неблагоприятных побочных реакций ВОЗ Vigibase. <http://www.vigiaccess.org> (Дата обращения: 17.12.2018). [База данных неблагоприятных побочных реакций ВОЗ Vigibase. <http://www.vigiaccess.org> (Data obrashcheniya: 17.12.2018 (in Russian).)]
12. Ferriere M, Lachkar H, Richard JL et al. Captopril and insulin sensitivity [letter]. Ann Intern Med 1985; 102: 134.
13. White J. The contribution of medications to hypoglycemia unawareness. Diabetes Spectrum 2007; 20 (2): 77–80.
14. White JR, Campbell RK. Dangerous and common drug interactions in patients with diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 789–802.
15. White JR, Campbell RK. Drug-drug and drug-disease interactions and diabetes. Diabetes Educ 1995; 21: 283–9.
16. Product Information: InnoPran XL oral capsules, propranolol hydrochloride oral capsules. GlaxoSmithKline 2010.
17. Ma RCW, Kong APS, Chan N et al. Drug-induced endocrine and metabolic disorders. Drug Saf 2007; 30: 215–45.
18. Thomson Reuters Healthcare. Micromedex Healthcare Series. Greenwood Village, Colo., Thomson Reuters Healthcare, 2011. 11.12.2018. <http://www.micromedex.com/products/shc>
19. Product Information: Pentam 300 IV, IM injection, pentamidine isethionate IV, IM injection. American Pharmaceutical Partners 2008.
20. Product Information: Nebupent inhalation solution, pentamidine isethionate inhalation solution. American Pharmaceutical Partners 2018.
21. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 709–28.
22. Maeda N, Tamagawa T, Niki I et al. Increase in insulin release by rat pancreatic islets by quinolone antibiotics. Br J Pharmacol 1996; 117: 372–6.
23. Frothingham R. Glucose homeostasis abnormalities associated with use of gatifloxacin. Clin Infect Dis 2005; 41(9): 1269–76.
24. Gajjar D, LaCreta F, Kollia G et al. Effect of multiple-dose gatifloxacin or ciprofloxacin on glucose homeostasis and insulin production in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus maintained with diet and exercise. Pharmacotherapy 2000; 20 (6): 76–86.
25. Park-Wyllie L, Juurlink D, Kopp A et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. N Engl J Med 2006; 354 (25): 1352–61.
26. Product Information: Tequin oral tablets, injection, gatifloxacin oral tablets, injection. Bristol-Myers Squibb Company, 2011.
27. Greenberg AL, Decerbo M, Fan J. Gatifloxacin therapy associated with hypoglycemia. Clin Infect Dis 2005; 40: 1210–1.
28. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA et al. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2005; 152: 346–57.
29. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. J Clin Invest 2002; 109: 1321–6.
30. Product Information: Indocin intravenous injection, indomethacin intravenous injection. Lundbeck Inc, 2010.
31. Hosono S, Ohno T, Kimoto H et al. Reduction in blood glucose values following indomethacin therapy for patent ductus arteriosus. Pediatr Int 1999; 41 (5): 525–8.
32. Product Information: Qualequin oral capsules, quinine sulfate oral capsules. AR Scientific Inc, 2010.
33. Field JB, Williams HE, Morimore GE. Studies on the mechanism of ethanol-induced hypoglycemia. J Clin Invest 1962; 42 (4): 497–506.
34. Weathermon R, Crab DW. Alcohol and medication interactions. Alcohol Res Health 1999; 23 (1): 40–54.
35. Cryer PE, Davis SN, Shamoon L. Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 2003; 26 (3): 1902–12.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический НКЦ» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Акимова Елизавета Сергеевна – студент V курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: akimova.liza.96@gmail.com

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический НКЦ» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ak_info@list.ru

Переверзев Антон Павлович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический НКЦ» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: acchiurg@mail.ru

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Russian Clinical and Research Center of Gerontology – Pirogov Russian National Research Medical University, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Elizaveta S. Akimova – Student, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Aleksei I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Clinical and Research Center of Gerontology – Pirogov Russian National Research Medical University

Anton P. Pereverzev – Cand. Sci. (Med.), Russian Clinical and Research Center of Gerontology – Pirogov Russian National Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Фармакоэкономические аспекты развития ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа

Е.В.Королева[✉], А.Л.Хохлов, А.М.Сироткина

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

[✉]elena-korol2014@yandex.ru

Аннотация

Цель. Определить связь между проводимым лечением и развитием ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ), осуществить фармакоэкономическую оценку терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. В исследование включены 208 пациентов с сахарным диабетом: группа А (ретроспективная) – 105 человек, группа Б (проспективная) – 103. Все больные получали сахароснижающую и антигипертензивную терапию. Для определения экономической целесообразности применения препаратов был рассчитан коэффициент «затраты/эффективность» – CER (cost-effectiveness ratio).

Результаты. Частота изменений геометрии сердца возрастала в отсутствие инсулинотерапии или на фоне монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами, а также в отсутствие в качестве гипотензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II. NNT-анализ продемонстрировал большую эффективность и безопасность алоглиптина и эмпаглифлозина. Проведенное нами клинико-экономическое исследование также подтвердило большую эффективность данных препаратов, но они оказались менее экономически приемлемыми по сравнению с бигуанидами.

Заключение. Результаты нашего исследования наглядно демонстрируют зависимость развития структурных изменений сердца от проводимого лечения как основной, так и коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, наиболее эффективны препараты из групп ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и аналогов глюкагоноподобного пептида-1, а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, ремоделирование миокарда, фармакоэкономика.

Для цитирования: Королева Е.В., Хохлов А.Л., Сироткина А.М. Фармакоэкономические аспекты развития ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 66–69. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190276

Original Article

Pharmacoeconomic aspects of the development of myocardial remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus

Elena V. Koroleva[✉], Aleksandr L. Khokhlov, Alfiia M. Sirotkina

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

[✉]elena-korol2014@yandex.ru

Abstract

Aim. Determine the relationship between the treatment and the development of left ventricular myocardial remodeling; conduct a pharmacoeconomic assessment of therapy in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. The study included 208 patients with diabetes: group A (retrospective) – 105 patients, group B (prospective) – 103 patients. All patients received hypoglycemic and antihypertensive therapy. To determine the economic feasibility of using the drugs, the cost-effectiveness ratio (CER) was calculated.

Results. The frequency of changes in the geometry of the heart increased in the absence of insulin therapy or on the background of PSGP monotherapy, as well as in the absence of ACE inhibitors, ARA II as antihypertensive therapy. NNT analysis showed greater efficacy and safety of alogliptin and empagliflozin. Our clinical and economic study also confirmed the greater efficacy of these drugs, but they turned out to be less economically acceptable compared to biguanides.

Conclusion. The results of our study clearly demonstrate the dependence of the development of structural changes in the heart on the treatment of both primary and comorbid pathology in patients with type 2 diabetes, the most effective drugs from the IDPP-4 and AHHP-1 groups, as well as the ACE inhibitor and ARA II.

Key words: diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease, myocardial remodeling, pharmacoeconomics.

For citation: Koroleva E.V., Khokhlov A.L., Sirotkina A.M. Pharmacoeconomic aspects of the development of myocardial remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 66–69. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190276

Проблема эпидемии сахарного диабета (СД) – мировая. Диабет занимает лидирующее третье место в ряду социально значимых болезней после сердечно-сосудистой и онкологической патологий [1]. Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности, которая обусловлена наличием поздних сосудистых осложнений заболевания [2]. Высокий риск сосудистых осложнений при СД 2-го типа дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям [3]. При наличии сердечно-сосудистых осложнений особенно важным становится выбор фармакотерапии для лечения одного из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений – артериальной гипертензии (АГ), в том числе с точки зрения экономики [4, 5]. На основании исследования, проведенного в Великобритании (UKPDS), уста-

новлено, что у больных диабетом развитие макро- и микро-сосудистых осложнений предотвращает контроль уровня глюкозы в крови наряду с жестким контролем уровня артериального давления (АД). Напротив, эффекты лечения СД 2-го типа на риск развития макроангиопатий более спорны, и до настоящего времени не существует полной ясности относительно влияния терапии различными пероральными сахароснижающими препаратами (ПСЖП) на сердечно-сосудистые исходы и летальность [6, 7]. Рациональный выбор сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2-го типа представляет собой достаточно сложную проблему, решение которой требует не только оценки эффективности и безопасности терапии, но и анализа фармакоэкономических аспектов ее применения.

Цель – провести параллель между проводимым лечением и развитием ремоделирования миокарда ЛЖ у больных

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ у больных группы А в зависимости от лечения сахароснижающими препаратами

Table 1. Comparative characteristics of echocardiography results in group A patients depending on antihyperglycemic medications use

Показатель	Инсулинотерапия	Монотерапия ПСЖП	Комбинированная терапия ПСЖП	Уровень значимости p
Конечно-диастолический размер	48,56±0,54	48,98±0,41	48,42±0,4	н/д
Конечно-систолический размер	31,94±0,63	32,47±0,4	31,55±0,44	н/д
Конечно-диастолический объем	110,69±2,9	112,55±2,11	110,05±2,12	н/д
Конечно-систолический объем	41,13±1,9	43,53±1,38	39,88±1,34	н/д
Ударный объем	69,44±1,68	69,43±1,25	70,12±1,15	н/д
ФВ	63,13±1,1	61,7±0,97*	64,1±0,72*	0,02
IVRT	100,5±3,52	96,96±1,89	94,62±2,41	н/д
Е/А	0,89±0,09	0,95±0,04*	0,84±0,03*	0,04
DT	200,94±7,92	195,17±3,85*	202,48±4,38*	0,04
Масса миокарда ЛЖ	180,89±8,81	181,06±4,77	181,59±5,24	н/д
Индекс массы миокарда	94,51±4,8	86,44±2,22	89,66±2,35	н/д
Индекс относительной толщины ЛЖ	0,44±0,01	0,43±0,01	0,44±0,01	н/д

Примечание. н/д – недостоверно.

СД 2-го типа; с позиции фармакоэкономики и на основании NNT-анализа определить пути оптимизации фармакотерапии больных СД 2-го типа.

Материалы и методы

В исследование включены 208 пациентов с СД: группа А (ретроспективная) – 105 лиц (средний возраст 55,6±7,7 года) со стажем диабета, группа Б (проспективная) – 103 пациента (средний возраст 48,3±7,5 года) с впервые выявленным диабетом. Согласно анамнезу в группе А у 96 (91,4%) больных СД диагностирована АГ, среди которых было 50 (52,1%) с 1-й степенью и 46 (47,9%) больных со 2-й степенью АГ. В группе Б у 54 (52,4%) больных СД выявлялась АГ, среди которых с 1-й степенью 15 (27,8%), со 2-й степенью – 39 (72,2%) пациентов. Пациентам обеих групп для коррекции углеводного обмена назначались различные группы сахароснижающих препаратов, структура назначений была сопоставима. Кроме того, пациенты, включенные в исследование, получали постоянную антигипертензивную терапию: участникам группы А достоверно чаще, чем группы Б, назначались антагонисты кальция (31,3>14,8%; $p=0,04$), антагонисты к рецептору ангиотензина II (20,8>1,8%; $p=0,001$) и β -адреноблокаторы – β -АБ (79,2>33,3%; $p=0,00001$).

В рамках нашего исследования проведен клинко-экономический анализ антигипертензивной и сахароснижающей терапии за 6-месячный период. Для определения экономической целесообразности применения препаратов был рассчитан коэффициент «затраты/эффективность» – CER (cost-effectiveness ratio). Расчет производился с использованием различных критериев эффективности: экономическая полезность препаратов для лечения АГ оценивалась по проценту достижения целевого АД. В качестве целевого был принят уровень систолического АД>120 и ≤140 мм рт. ст. и уровень диастолического АД>70 и ≤85 мм рт. ст. (в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД 2017 г. и комитета EHS/ESC, 2013). При определении экономической целесообразности гипогликемических препаратов в качестве критерия эффективности был принят процент снижения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}):

$$CER = \frac{DC}{Ef},$$

где CER – соотношение «затраты/эффективность», DC – прямые затраты на лекарственные средства, Ef – эффективность лечения.

Для расчета стоимости использовались данные прайс-листа центра внедрения «Протек» (единый временной срез от 20.04.2018).

Критерием исключения из исследования было наличие ишемической болезни сердца, для диагностики которой выполнялась электрокардиография, велоэргометрия, холтеровское мониторирование электрокардиографии, эхокардиография (ЭхоКГ). Анализ данных осуществлялся с помощью статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., USA). Для всех видов анализа данных различия считались статистически достоверными при значениях $p<0,05$.

Результаты

Проводилась сравнительная характеристика наличия ремоделирования у пациентов с СД в зависимости от лечения основного заболевания и сопутствующей патологии. У больных без инсулинотерапии достоверно чаще регистрировалась концентрическая гипертрофия, что подтверждалось эхокардиографическими данными в виде повышения индекса массы миокарда и массы миокарда ЛЖ ($p<0,05$). При анализе результатов ЭхоКГ пациентов на различной терапии ПСЖП между собой изменения были сопоставимы. Сравнивались эхокардиографические показатели пациентов с СД, находящихся на инсулино-, моно- и комбинированной терапии ПСЖП. Было выявлено (табл. 1) значимое снижение фракции выброса (ФВ) у пациентов, находящихся на монотерапии, по сравнению с больными на комбинированной терапии ПСЖП ($p=0,02$) на фоне уменьшения времени замедления раннего наполнения с параллельным увеличением отношения пиков скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ ($p=0,04$).

Согласно проведенному клинко-экономическому исследованию наибольшая антигипертензивная активность проявлялась при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретиков по степени достижения целевого АД. Проведенный фармакоэкономический анализ «затраты/эффективность» показал, что минимальное, а следовательно, наиболее предпочтительное значение соотношения затрат и эффективности отмечалось у антагонистов кальция (CER=133,79) и метаболически нейтральных диуретиков (CER=157,96). Несмотря на сопоставимый клинический эффект ИАПФ, значительная стоимость лечения вывела их на третье место в соответствии с анализом «затраты/эффективность» (CER=261,42). В порядке возрастания показателя «стоимость/эффективность» (единица эффективности – степень достижения целевого АД) лекарственные средства

Таблица 2. Значения показателей «затраты/эффективность» (антигипертензивные препараты) по степени достижения целевого АД
Table 2. «Cost/ effectiveness» ratio value (antihypertensive medications) according to target BP level achievement

Препарат	N	Затраты, руб.	Эффективность, Δ% к исходному	CER
1. Диуретики	91	1712,26	10,84±0,67	157,96
2. Ингибиторы АПФ	115	2687,85	10,28±0,58	261,42
3. Антагонисты рецепторов ангиотензина II	31	6067,12	5,35±0,82	1135,05
4. β-АБ	71	2569,6	9,26±0,64	277,43
• бисопролол	61	1091,43	8,98±0,82	121,56
• бетаксолол	1	4633,6	9,62±0,01	481,89
• метопролола тартрат	8	2298,7	13,04±0,01	28,45*
• небиволол	1	371,05	9,56±1,54	624,62
4. Антагонисты кальция	38	1269,41	9,49±0,81	133,79
• амлодипин	35	380,1	9,09±0,77	41,82*
• леркамен	1	2081,5	11,76±0,01	176,93
• дилтиазем	2	1346,64	15,31±8,50	87,94

* $p < 0,05$ при сравнении CER.* $p < 0,05$ when cost-effectiveness ratio compared.**Таблица 3. Анализ «стоимость–эффективность» CER=DC/EF (процент снижения HbA_{1c})**
Table 3. Analysis of «cost – effectiveness» CER=DC/EF (percent of HbA_{1c} decrease)

Препарат	Затраты, руб.	Эффективность (процент снижения HbA _{1c})	CER
EMPA-REG OUTCOME – эмпаглифлозин (25 мг)	7193572,32	36	199821,5
LEADER – лираглутид (1,8 мг)	27929588,1	40	698239,7
EXAMINE – алоглиптин (25 мг)	4838531,25	36	134403,6

расположились следующим образом: антагонисты кальция, диуретики, ИАПФ, β-АБ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (табл. 2).

Изучение эффективности гипогликемического действия сахароснижающих препаратов продемонстрировало, что наибольшим эффектом снижения уровня HbA_{1c} обладают ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) и аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (АГПП-1). Бигуаниды по своему клиническому эффекту расположились на 4-й позиции. Согласно анализу «затраты/эффективность» минимальное соотношение затрат и эффективности отмечалось у бигуанидов (CER=113,50). Высокое значение показателя «стоимость/эффективность» у ИДПП-4 (CER=784,99) и АГПП-1 (CER=70310,04) можно объяснить дороговизной этих препаратов, хотя эта группа является одной из перспективных в терапии СД.

В рамках проведенной работы одним из этапов явился расчет NNT для оценки кардиоваскулярной безопасности на основании крупных многоцентровых исследований, в которые были включены пациенты с СД 2-го типа (см. рисунок).

Расчет NNT: $1/\text{CAP}$,

где CAP – снижение абсолютного риска.

$\text{CAP} = \text{АРК} - \text{АРЛ}$,

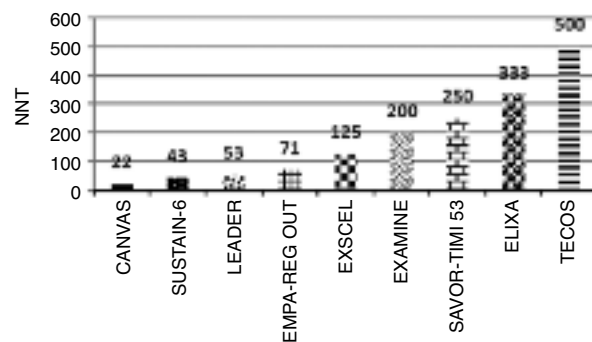
где АРК – абсолютный риск в группе плацебо; АРЛ – абсолютный риск в группе лечения.

Было оценено 9 исследований, в которых изучались представители групп ИДПП-4, АГПП-1 и ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа.

Таким образом, расчет NNT продемонстрировал, что для развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2-го типа наиболее эффективен канаглифлозин (самый низкий NNT).

Следующим этапом работы явился расчет экономической эффективности использования различных групп применения сахароснижающих препаратов для предотвращения развития сердечно-сосудистых событий. Согласно

Расчет NNT для выявления развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа (по данным крупных многоцентровых исследований).
NNT calculation for cardiovascular events development detection in patients with DM type 2 (according to results of large multicenter studies).



проведенным расчетам для предотвращения развития одного неблагоприятного сердечно-сосудистого события наиболее экономически выгодным является пролечить большее число человек в течение короткого периода времени. Для доказательства экономической приемлемости применения одного из представителей различных групп сахароснижающих препаратов рассчитан коэффициент «стоимость–эффективность» (CER). В качестве критерия эффективности принят процент снижения уровня HbA_{1c}, полученный по результатам исследований (табл. 3).

При сравнении расчетных показателей затраты/эффективность по уровню снижения HbA_{1c} наиболее фармако-экономически оправданным являлись показатели алоглиптина, на второй позиции эмпаглифлозин, таким образом, более выгодным будет применение именно этих препаратов с целью предотвращения сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом.

Заключение

Проведенное исследование показало взаимосвязь проводимой терапии больных СД с изменением структурных параметров ЛЖ. Частота изменений геометрии сердца возрастала в отсутствие инсулинотерапии или на фоне монотерапии ПСЖП. Отсутствие в качестве гипотензивной терапии препаратов с органопротективным действием (ИАПФ, БРА II) также сказывается на нарушениях со стороны сердца, что проявляется увеличением как массы, так и толщины миокарда на фоне диастолической дисфункции. Показательно действие и β -АБ, в отсутствии которых у пациентов наблюдается снижение ударного объема и ФВ ЛЖ с повышением его толщины. Согласно полученным результатам наряду с основными препаратами для коррекции АГ сопоставимый клинический эффект в качестве монотерапии был получен у ИАПФ, при экономических расчетах более приемлемыми оказались антагонисты кальция и метаболически нейтральные диуретики. В отношении снижения уровня HbA_{1c} наибольшим эффектом обладают ИДПП-4 и АГПП-1, что согласуется с данными многоцентровых исследований. По результатам NNT-анализа с целью предотвращения сердечно-сосудистых событий наиболее фармакоэкономически оправданным будет применение алоглиптина (EXAMINE; 200 пациентов) и эмпаглифлозина (EMPA-REG OUTCOME; 71 пациент).

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

Королева Елена Владимировна – ст. лаборант каф. терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: elena-korol2014@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5096-7266

Хохлов Александр Леонидович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии с курсом ИПДО. E-mail: al460935@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0032-0341

Сироткина Альфия Михайловна – канд. мед. наук, зав. каф. терапии педиатрического фак-та. E-mail: a.sirotkina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6994-7153

Литература/References

1. Kuritzky L et al. Safety and efficacy of dulaglutide, a once weekly GLP-1 receptor agonist, for the management of type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2014; 126 (6): 60–72.
2. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А. Фармакоэпидемиологическое исследование антигипертензивной терапии в пожилом возрасте. *Клин. геронтология*. 2003; 9 (7): 31–4. [Khokhlov A.L., Lisenkova L.A. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie antigipertenzivnoi terapii v pozhilom vozraste. *Klin. gerontologiya*. 2003; 9 (7): 31–4 (in Russian).]
3. Сторожаков Г.И. Кардиомиопатии: эволюция взглядов на проблему. *Лечебное дело*. 2009; 1: 3–12. [Storozhakov G.I. Kardiomiopatii: evolutsiia vzgliadov na problemu. *Lechebnoe delo*. 2009; 1: 3–12 (in Russian).]
4. Лилеева Е.Г., Хохлов А.Л. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения и профилактики гипертонических кризов на догоспитальном этапе. *Качественная клин. практика*. 2006; 1: 46–50. [Lileeva E.G., Khokhlov A.L. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie lecheniia i profilaktiki gipertonicheskikh krizov na dogospital'nom etape. *Kachestvennaia klin. praktika*. 2006; 1: 46–50 (in Russian).]
5. Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л. и др. Оценка медицинских технологий. Международный опыт. Под ред. В.И.Стародубова, И.Н.Каграманяна. М., 2012. [Starodubov V.I., Kagramanian I.N., Khokhlov A.L. et al. Otsenka meditsinskikh tekhnologii. *Mezhdunarodnyi opyt*. Pod red. V.I.Starodubova, I.N.Kagramaniana. Moscow, 2012 (in Russian).]
6. Stettler C et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27–38.
7. Хохлов А.Л., Кулес В.Г., Сычев Д.А. и др. Персонализированные подходы к лечению заболеваний, связанных с нарушениями липидного обмена и атеросклерозом. М.; Ярославль, 2016. [Khokhlov A.L., Kukes V.G., Sychev D.A. et al. Personalizirovannye podkhody k lecheniiu zabolevani, svyazannykh s narusheniami lipidnogo obmena i aterosklerozom. Moscow; Yaroslavl, 2016 (in Russian).]

Elena V. Koroleva – senior laboratory technician, Yaroslavl State Medical University. E-mail: elena-korol2014@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5096-7266

Aleksandr L. Khokhlov – Corr. Member of RAS, D.Sci. (Med.), Full Prof., Yaroslavl State Medical University. E-mail: al460935@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0032-0341

Alfiia M. Sirotkina – Cand. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. E-mail: a.sirotkina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6994-7153

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы у пациента молодого возраста: поиск герминальной мутации. Клинический случай

М.Ю.Юкина^{✉1}, Н.Ф.Нуралиева¹, Е.А.Трошина¹, А.Р.Калдаров², Т.В.Солдатова¹, А.В.Воронцов¹, В.П.Владимирова¹, Н.В.Тарбаева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]kuronova@yandex.ru

Аннотация

Инсулинома – это наиболее часто встречающаяся функционирующая опухоль поджелудочной железы. Примерно в 5% случаев заболевание ассоциировано с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1), обусловленным мутацией в гене *MEN1*, который проявляется аденомами гипофиза и околощитовидных желез, панкреатическими нейроэндокринными опухолями, опухолями щитовидной железы, надпочечников, кишечника, карциноидами легких и других органов. У пациентов с МЭН-1 нередко встречаются ангиофибром, коллагеномы и липомы. Однако у 5–10% пациентов с клиническими проявлениями данного синдрома не удается обнаружить мутаций в *MEN1*. В таких случаях причиной заболевания могут быть разные нарушения (мутации, полиморфизмы и пр.) в других генах. В литературе описаны более 10 генов, ассоциированных с инсулинпродуцирующей опухолью поджелудочной железы. В представленном клиническом случае молодому пациенту с инсулиномой и подозрительным фенотипом относительно МЭН-1 проведено расширенное генетическое исследование. В статье подчеркивается необходимость поиска новых генетических маркеров, предрасполагающих к развитию инсулиномы, и в последующем внедрения секвенирования панели генов у таких больных. Генетическое тестирование показано в первую очередь пациентам молодого возраста с мультифокальным поражением, отягощенным семейным анамнезом, и сопутствующей ассоциированной патологией.

Ключевые слова: инсулинома, герминальная мутация, спорадическая мутация, генетический скрининг.

Для цитирования: Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А. и др. Инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы у пациента молодого возраста: поиск герминальной мутации. Клинический случай. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 70–74. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190335

Clinical Case

Insulin-producing tumor of pancreas in a young patient: the search for germline mutations. Clinical case

Marina Yu. Yukina^{✉1}, Nurana F. Nuralieva¹, Ekaterina A. Troshina¹, Ayrat R. Kaldarov², Tatjana V. Soldatova¹, Alexander V. Vorontsov¹, Victoria P. Vladimirova¹, Natalya V. Tarbaeva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²A.V. Vishnevsky National Medical Center of Surgery, Moscow, Russia

[✉]kuronova@yandex.ru

Abstract

Insulinoma is the most common functioning tumor of the pancreas. Approximately 5% of cases of the disease is associated with the syndrome of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1), caused by mutation in the gene *MEN1*. The MEN-1 is manifested by pituitary adenomas and adenomas of parathyroid glands, pancreatic neuroendocrine tumors, tumors of thyroid gland, adrenal glands, intestine, carcinoids of lungs and other organs. Patients with MEN-1 often have angiofibromas, collagenomas and lipomas. However, in 5–10% of patients with clinical manifestations of this syndrome, mutations in *MEN1* cannot be detected. In such cases, the disease can be caused by various disorders (mutations, polymorphisms, etc.) in other genes. More than 10 genes, associated with insulin-producing pancreatic tumor, are described in the literature. In the presented clinical case, an extended genetic study was performed in a young patient with insulinoma and a suspicious phenotype of MEN-1. The article emphasizes the need to search for new genetic markers that predispose to the development of insulinoma, and the subsequent introduction of panel of genes sequencing in such patients. Genetic testing is indicated primarily for young patients with multifocal lesions, family history and associated pathology.

Key words: insulinoma, germline mutation, sporadic mutation, genetic screening.

For citation: Yukina M.Yu., Nuralieva N.F., Troshina E.A. et al. Insulin-producing tumor of pancreas in a young patient: the search for germline mutations. Clinical case. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 70–74. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190335

Введение

Инсулинома – это наиболее часто встречающаяся функционирующая опухоль поджелудочной железы (менее 1% инсулином имеет внепанкреатическую локализацию), клинически проявляющаяся гипогликемическим синдромом [1]. Ввиду относительно низкой заболеваемости (1–3 случая на млн населения в год [1]) обследование и лечение данной когорты пациентов желательно осуществлять в условиях высокоспециализированных медицинских учреждений [2] с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов [1].

Примерно в 5% случаев инсулинома ассоциирована с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1) [1], который обусловлен мутацией в гене *MEN1* и проявляется аденомами гипофиза и околощитовидных желез, панкреатическими нейроэндокринными опухолями, опухолями щитовидной железы, надпочечников, кишечника,

карциноидами легких и других органов. У пациентов с МЭН-1 часто встречаются ангиофибром, коллагеномы и липомы. Инсулинома в 14–29,5% случаев является первым проявлением синдрома и манифестирует, как правило, в молодом возрасте (по разным данным, средний возраст – от 24 до 36,4 года) [3]. Злокачественные инсулиномы при синдроме МЭН-1 встречаются у 8–27% пациентов, в то время как спорадические опухоли являются злокачественными только в 3,5% случаев [4]. У большинства (76–89%) пациентов с синдромом МЭН-1 инсулиномы множественные [3]. Также в поджелудочной железе могут быть обнаружены и нефункционирующие нейроэндокринные опухоли. С учетом сказанного, в предоперационном периоде необходимо уточнение гормональной активности каждого образования поджелудочной железы для определения объема оперативного вмешательства. С этой целью проводится артериально-стимулированный венозный забор крови [1].

Необходимо отметить, что приблизительно у 5–10% пациентов с МЭН-1 не выявляется мутация *MEN1* [5, 6]. Однако в литературе представлено немало клинических случаев сочетания инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы и компонентов МЭН-1 с отсутствием мутации в гене *MEN1* [7]. У таких больных описаны изменения в других генах. Так, E.Pardi и соавт. обнаружили вариант *Arg16His* гена *AIP* у пациента с инсулиномой и первичным гиперпаратиреозом. Авторы предполагают, что данный вариант является полиморфизмом, так как выявлен и у ряда здоровых индивидуумов [8]*.

Необходимо отметить, что при подозрении на синдром МЭН-1 требуется тщательное обследование больных. Так, в уникальном клиническом случае, описанном Y.Опо и соавт., у пациента со злокачественной инсулиномой, гиперкальциемией и повышением паратиреоидного гормона первоначально предположено наличие МЭН-1 (сочетание нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы и первичного гиперпаратиреоза). Однако у больного было зафиксировано снижение суточной экскреции кальция с мочой, в связи с чем диагностирована семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (СГГ). При генетическом исследовании изменений в *MEN1* не обнаружено, однако выявлена мутация в гене *CASR*, патогномичная для СГГ. При этом в образцах ткани инсулиномы и метастазов обнаружена экспрессия мРНК *CASR*, а также белка, кодируемого данным геном. Примечательно, что в дооперационном периоде на фоне введения глюконата кальция при артериально-стимулированном венозном заборе крови прирост инсулина у данного больного был небольшим (менее чем в 2 раза) [10]. Учитывая сочетание у пациента двух редких заболеваний, злокачественной инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы и СГГ (распространенность 1:78 000 [11]), нельзя исключить, что мутации в гене *CASR* могут играть роль в туморогенезе гормональной гиперсекреции при инсулиноме.

При инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы описаны соматические мутации, а также другие изменения генов *MEN1* и *CDKI* (*CDKN2B* и *CDKN2A*). Так, N.Lubomierski и др. выявили снижение экспрессии *CDKN2B* в ткани доброкачественных инсулином в 33% случаев [12]. D.Bartsch и соавт. обнаружили в ткани злокачественной опухоли гомозиготную делецию *CDKN2A* (кодирующего протеин p16), а в ткани доброкачественной инсулиномы – аберрантное метилирование данного гена. В другом исследовании при иммунном окрашивании в 89% случаев доброкачественной и в 83% случаев злокачественной инсулиномы экспрессия p16 отсутствовала. При этом в нормальной ткани поджелудочной железы выявлена выраженная экспрессия p16 [13]. Кроме того, R.Hrascan и др. обнаружили в ткани доброкачественной инсулиномы потерю гетерозиготности гена *SDHB*, кодирующего субъединицу сукцинатдегидрогеназы [14].

Таким образом, прогноз и тактика ведения больных с инсулиномой могут определяться наследственным заболеванием, с которым ассоциирована опухоль. С учетом вышесказанного всем пациентам следует рассмотреть вопрос о проведении генетического обследования. В соответствии с рекомендациями Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS) [1], генетическое тестирование показано при отягощенном семейном анамнезе, а также при клинико-лабораторных данных, подозрительных в отношении наследственных синдромов.

Необходимо отметить, что в настоящее время генетический скрининг заболеваний, ассоциированных с энтеропанкреатическими опухолями, в России не проводится, в лучшем случае ограничивается исследованием гена *MEN1*. С учетом изложенных литературных данных, представляется клинический случай молодого пациента с инсулиномой и подозрительным фенотипом относительно МЭН-1, которому проведено расширенное генетическое обследование.

Клинический случай

Пациент Г. 33 лет обследован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в мае 2018 г. в связи с жалобами на эпизоды выраженной слабости, обильного потоотделения, дрожи в теле, головокружения, «потемнения в глазах и мелькания мушек», иногда помутнения сознания, купирующиеся приемом сладкой пищи.

Перечисленные жалобы впервые возникли летом 2016 г., в связи с чем проводилось кардиологическое и неврологическое обследование, патологии не выявлено. В марте 2018 г. во время приступа впервые зафиксировано снижение гликемии до 2,2 ммоль/л, однако забор крови для гормонального исследования не проводился. Рекомендовано частое дробное питание, обследование в эндокринологическом стационаре.

При госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» выполнена проба с длительным голоданием: через 33 ч после последнего приема пищи у больного развились нейрогликопенические симптомы (дезориентация в пространстве и времени) на фоне гипогликемии, выполнен забор крови из вены. Согласно результатам лабораторных исследований (глюкоза – 1,77 ммоль/л, инсулин – 10,75 мкЕ/мл, С-пептид – 1,84 нг/мл, проинсулин – 6,89 пмоль/л) диагностирована гиперинсулинемическая гипогликемия. Данных за аутоиммунную гипогликемию (инсулиновый аутоиммунный синдром и инсулинорезистентность типа В) не получено: уровни антител к инсулину и к его рецептору – в пределах референсных значений (1,7 Е/мл и 2,751 нг/мл соответственно). Данных за надпочечниковую и соматотропную недостаточность не получено: кортизол – 567,8 нмоль/л, соматотропный гормон (СТГ) – 0,073 нг/мл, инсулиноподобный фактор роста (ИФР)-1 – 366 нг/мл. Таким образом, результаты лабораторных исследований, полученные по окончании пробы, соответствовали автономной гиперсекреции инсулина на фоне гипогликемического синдрома.

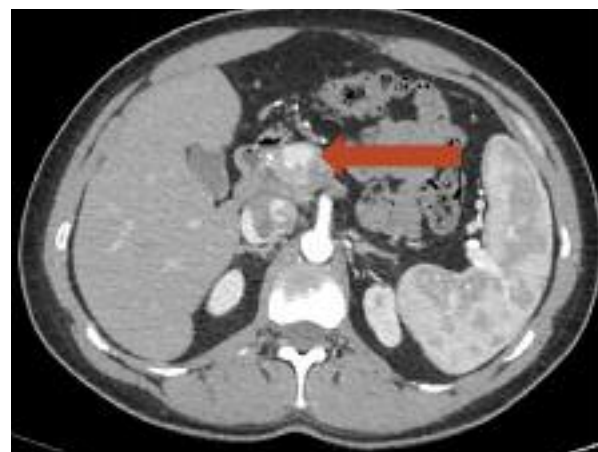
С целью поиска источника патологической секреции инсулина проведена топическая диагностика. Согласно результатам абдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) без контрастного усиления (КУ), в области головки поджелудочной железы на передней поверхности определяется гипоэхогенное образование размерами 13×11×10 мм (рис. 1). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с КУ: в головке поджелудочной железы определяется овальное образование с четкими неровными контурами, активно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу, размерами 15×20×15 мм (рис. 2). С помощью мультипланарного исследования с применением интеллектуальной программы Fusion проведена синхронизация изображений, полученных при УЗИ и МСКТ с КУ, и подтверждена идентичная локализация опухоли (рис. 3). Также проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости и забрюшинного пространства, выявлено гиперваскулярное образование в области головки поджелудочной железы, по вентральной поверхности, однородной структуры, овальной формы, с четкими, несколько

*В отличие от мутаций, приводящих к патогенным вариантам генов, полиморфизмы чаще всего приводят к изменениям, не влекущим за собой значимые изменения генов (непатогенные варианты). Однако в действительности отличие между ними не всегда четкое. Cut-off между мутацией и полиморфизмом установлена на уровне 1% общей популяции, т.е. если измененная аллель встречается менее чем в 1% популяции, тогда она рассматривается как мутация. Не исключается, что формирование фенотипа МЭН-1 обусловлено взаимодействием между непатогенными и патогенными вариантами нескольких генов [9].

Рис. 1. УЗИ поджелудочной железы без КУ. Инсулинома головки поджелудочной железы (обведена в круг).
Fig. 1. Pancreas ultrasound without contrast enhancement. Insulinoma of pancreatic head (circled).



Рис. 2. МСКТ с КУ. Опухоль головки поджелудочной железы (указана стрелкой): аксиальный срез, артериальная фаза.
Fig. 2. MSCT with contrast enhancement. Pancreatic head tumor (arrow): axial section, arterial phase.



неровными контурами, размерами 19×13 мм, гиперинтенсивное на T2-взвешенном и диффузионно-взвешенном изображениях ($ADC=2,4 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$); рис. 4, 5. Наличие инсулиномы «подтверждено» при УЗИ с КУ: через 11 с после введения контрастного вещества в области головки поджелудочной железы на передней поверхности определяется очаг повышенного контрастирования с быстрым вымыванием контрастного вещества начиная с 17-й секунды (рис. 6). Таким образом, на основании результатов обследования установлен диагноз инсулиномы головки поджелудочной железы, рекомендовано оперативное лечение.

Пациенту выполнено обследование с целью исключения синдрома МЭН-1: исследованы серологические показатели паратиреоидного гормона, кальция общего и ионизированного, пролактина – в пределах референсных значений. В связи с повышенным уровнем ИФР-1 проведен пероральный глюкозотолерантный тест с исследованием СТГ, по результатам которого акромегалия исключена (СТГ во всех точках – менее 1 нг/мл). Проведена МРТ головного мозга, данных за аденому гипофиза не получено.

Принимая во внимание наличие у молодого пациента нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, отягощенный семейный анамнез (опухоль головного мозга у дяди по материнской линии), множественный липоматоз подкожной клетчатки, с целью исключения наследственной причины заболевания выполнен молекулярно-генетический анализ методом параллельного секвенирования – изменений в генах *MEN1*, *AIP*, *CASR*, *CDKN2B*, *CDKN2A*, *SDHB* не выявлено. Таким образом, убедительных данных за наследственную патологию не получено.

31.05.2018 в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневского» выполнена энуклеация нейроэндокринной опухоли. Интраоперационно: поджелудочная железа диаметром около 30 мм в области тела, сочная, мягкая, дольчатость ее сохранена, без признаков атрофии или склероза паренхимы. Выполнены аппаратная денситометрия ткани железы и интраоперационное УЗИ. В перешейке поджелудочной железы на вентральной ее поверхности визуализируется плотное округлое опухолевидное образование до 19 мм в диаметре. Начата энуклеация опухоли с помощью биполярного зажима и острым путем в слое между псевдокапсулой опухоли и паренхимой железы. В дальнейшем выполнена тоннелизация поджелудочной железы над конfluence воротной вены, опухоль вылучена под мануальным контролем. Гемостаз. Сухо.

По данным морфологического исследования послеоперационного материала поджелудочной железы (рис. 7): макропрепарат – деформированное узловое образование, размером 1,9×1,6×1,0 см, с частично обожженной поверх-

Рис. 3. Абдоминальное УЗИ поджелудочной железы, совмещенное с данными МСКТ на электронном носителе с помощью технологии мультимодальной визуализации Fusion. Опухоль головки поджелудочной железы (обведена в круг розового цвета).
Fig. 3. Transabdominal pancreas ultrasound combined with MSCT data on electronic secure storage device with Fusion technology for multimodality visualization. Pancreatic head tumor (circled in pink).



Рис. 4. МРТ. Опухоль головки поджелудочной железы (указана стрелкой): T2-взвешенное изображение, аксиальный срез.
Fig. 4. MRI. Pancreatic head tumor (arrow): T2-weighted image, axial section.



ностью. На разрезе – округлый узел, представленный мягкой, однородной желто-красной тканью. Микроскопическое описание: узел представлен опухолью из относительно мономорфных клеток с округлыми ядрами и слабо эозинофильной цитоплазмой, формирующих альвеолярные и трабекулярные структуры в хорошо выраженной фиброзной строме. Митозы, очаги некроза не выявляются. С целью верификации диагноза проведено дополнительное им-

Рис. 5. МРТ. Опухоль головки поджелудочной железы (указана стрелкой): диффузионно-взвешенное изображение, аксиальный срез, b-фактор = 800.
Fig. 5. MRI. Pancreatic head tumor (arrow): DWI, axial section, b-factor = 800.

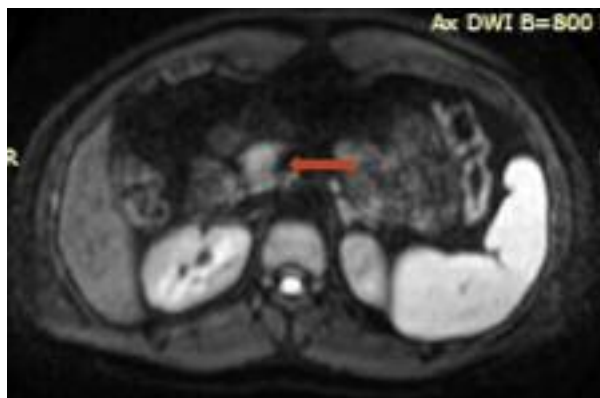


Рис. 6. УЗИ поджелудочной железы с КУ. Инсулинома головки поджелудочной железы (обведена в круг).
Fig. 6. Pancreas ultrasound with contrast enhancement. Insulinoma of pancreatic head (circled).



муногистохимическое исследование опухоли поджелудочной железы с диагностическими антителами: Ki67, синаптофизин, хромогранин А, CD56. Большинство клеток опухоли обнаруживали выраженную мембранную экспрессию CD56, выраженную мелкогранулярную цитоплазматическую экспрессию хромогранина А, положительную цитоплазматическую экспрессию синаптофизина. Индекс пролиферации Ki67 составил 1%. Таким образом, иммуноморфологические признаки соответствуют высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли головки поджелудочной железы, G1.

В течение 3 мес после хирургического вмешательства эпизоды гипогликемии (на фоне обычного питания без дополнительного приема углеводов) не фиксировались. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в сентябре 2018 г. данных за нарушение углеводного обмена не получено: гликированный гемоглобин – 5,3%, после 10-часового голодания глюкоза на фоне перорального глюкозотолерантно-

Рис. 7. Послеоперационный материал поджелудочной железы.
Fig. 7. Post-operative sample of pancreas.



го теста – 5,01/5,69 ммоль/л, уровни инсулина и С-пептида – 6,76 мкЕ/мл и 1,78 нг/мл соответственно. Уровень ИФР-1 оставался незначительно повышенным (297 нг/мл). Наблюдение за пациентом продолжается.

Выводы

Представленный клинический случай подтверждает необходимость проведения исследований с целью идентификации новых генетических маркеров, предрасполагающих к развитию инсулиномы. В настоящее время актуальны разработка и внедрение расширенного генетического скрининга наследственных синдромов, в рамках которых могут манифестировать инсулинпродуцирующие опухоли поджелудочной железы. Генетическое тестирование показано в первую очередь пациентам молодого возраста с мультифокальным поражением, отягощенным семейным анамнезом и сопутствующей ассоциированной патологией.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Государственное задание «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей» на 2018–2020 гг.

State assignment “Hereditary tumor syndromes and multiple endocrine neoplasia: diagnostics and treatment personalization, risks prognosis, nuclear families identification” for years 2018–2020.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенном виде в журнале «Consilium Medicum».

Consent of the patient. The patient voluntarily signed the informed consent form for publication of personal medical information in anonymized form in “Consilium Medicum” journal.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98–119. DOI: 10.1159/000335591
2. Druce MR, Muthuppalaniappan VM, O'Leary B et al. Diagnosis and Localisation of Insulinoma: The value of Modern MRI in Conjunction with Calcium Stimulation Catheterisation. *Eur J Endocrinol* 2010; 162 (5): 971–8. DOI: 10.1530/EJE-10-0056

3. Jensen RT, Bernal MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008; 113 (Suppl. 7): 1807–43. DOI: 10.1002/cncr.23648
4. Shiihara M, Izumo W, Higuchi R et al. A case of long-survival insulinoma with multiple neuroendocrine tumour type 1 controlled by multimodal therapy. *J Surg Case Rep* 2017; 12: 1–4. DOI: 10.1093/jscr/rjx244
5. Lee M, Pellegata NS. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4. In.: Stratakis CA, editor. *Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics*. Front Horm Res 2013; 41: 63–78. DOI: 10.1159/000345670
6. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol* 2014; 386 (1–2): 2–15. DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.002
7. Şimsir İY, Ertan Y, Sözbilen M et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4 (MEN4) Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7 (Suppl. 2): 77–92.
8. Pardi E, Borsari S, Saponaro F et al. Mutational and large deletion study of genes implicated in hereditary forms of primary hyperparathyroidism and correlation with clinical features. *PLoS ONE* 2017; 12 (10): e0186485. DOI: 10.1371/journal.pone.0186485
9. Falchetti A, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type I Variants and Phenocopies: More than a Nosological Issue? *Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (5): 1518–20. DOI: 10.1210/jc.2009-0494
10. Ono Y, Oda N, Ishihara S et al. Insulinoma cell calcium-sensing receptor influences insulin secretion in a case with concurrent familial hypocalciuric hypercalcemia and malignant metastatic insulinoma. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 81–6. DOI: 10.1530/EJE-08-0069
11. Afzal M, Kathuria P. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia (FHH). StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459190/>
12. Lubomierski N, Kersting M, Bert T et al. Tumor Suppressor Genes in the 9p21 Gene Cluster Are Selective Targets of Inactivation in Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 5905–10.
13. Jonkers YMH. Molecular Alterations During Insulinoma Tumorigenesis. Maastricht: Universiteit Maastricht, 2007; p. 128.
14. Hrašćan R, Pečina-Šlaus N, Martić TN et al. Analysis of selected genes in neuroendocrine tumors: Insulinomas and pheochromocytomas. *J Neuroendocrinol* 2008; 20 (8): 1015–22. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01755.x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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>

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>

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

Калдаров Айрат Радикович – канд. мед. наук, врач-хирург отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневского». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4486-4594>

Солдатова Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием УЗИ-диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1904-3118>

Воронцов Александр Валерьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием МРТ и отд-нием КТ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Владимирова Виктория Павловна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния МРТ и отделения КТ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Тарбаева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, рентгенолог отделения МРТ и отделения КТ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7965-9454>

Marina Yu. Yukina – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: kuronova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>

Nurana F. Nuralieva – Res. Officer, Endocrinology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>

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

Ayrat R. Kaldarov – Cand. Sci. (Med.), A.V.Vishnevsky National Medical Center of Surgery. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4486-4594>

Tatjana V. Soldatova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1904-3118>

Alexander V. Vorontsov – D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre

Victoria P. Vladimirova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre

Natalya V. Tarbaeva – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7965-9454>

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину

О.А.Громова^{✉1,2}, И.Ю.Торшин^{1,2}, А.М.Лила³, А.В.Наумов⁴, К.В.Рудаков^{1,2}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

²Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉unesco.gromova@gmail.com

Аннотация

Цель. Инсулинорезистентность, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа (СД 2) стимулируют развитие хронического воспаления и затрудняют реабилитацию пациентов с любой коморбидной патологией. В частности, СД 2 нарушает метаболизм хряща, приводя к остеоартриту (ОА). Для лечения артропатогенных последствий СД 2 используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), препараты на основе глюкозамина сульфата (ГС) и хондроитина сульфата (ХС).

Материалы и методы. Компьютерный анализ текстов 21 777 публикаций.

Результаты. ГС является одним из наиболее безопасных видов терапии ОА. Экспериментальные и клинические исследования показали, что ГС может безопасно использоваться для лечения ОА у пациентов с СД 2. Противовоспалительные эффекты ГС и ингибирование молекулами ГС процессов О-ацетилглюкозаминирования указывают на возможность профилактики осложнений СД 2.

Заключение. Несмотря на присутствие корня «глюко-» в названии ГС, данное вещество не стимулирует формирование или прогрессирование инсулинорезистентности.

Ключевые слова: остеоартрит, инсулинорезистентность, глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, фармакобезопасность, Сустагарт Артро, Хондрогард.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 75–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190309

Review

On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance

Olga A. Gromova^{✉1,2}, Ivan Iu. Torshin^{1,2}, Aleksandr M. Lila³, Anton V. Naumov⁴, Konstantin V. Rudakov^{1,2}

¹Federal Research Center «Computer Science and Control» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Center for Big Data Storage and Analysis Technologies, M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉unesco.gromova@gmail.com

Abstract

Aim. Insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus (T2DM) stimulate the development of chronic inflammation and make it difficult to rehabilitate patients with any comorbid pathology. In particular, T2DM impairs cartilage metabolism, leading to osteoarthritis (OA). For the treatment of arthropathogenic effects of diabetes mellitus, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), drugs based on glucosamine sulfate (GS) and chondroitin sulfate (CS) are used.

Materials and methods. Computer analysis of texts 21 777 publications.

Results. GS is one of the safest OA therapies. Experimental and clinical studies have shown that GS can safely be used to treat OA in patients with type 2 diabetes. The anti-inflammatory effects of GS and the CS inhibition of O-acetylglucosamination processes by the molecules indicate the possibility of preventing the complications of type 2 diabetes.

Conclusion. Despite the presence of the root "gluco" in the name of the GS, this substance does not stimulate the formation or progression of insulin resistance.

Key words: osteoarthritis, insulin resistance, glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, pharma-safety, Sustaguard Arthro, Chondroguard.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Iu., Lila A.M. et al. On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 75–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190309

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) ассоциирован с различной симптоматикой: нарастанием гиперхолестеринемии и гиперурикемии; частыми эпизодами повышения артериального давления, снижения фильтрационной функции почек, гипогликемическими эпизодами, приводящими к «мельканию мушек» в глазах и к падениям [1]; саркопенией скелетных мышц [2]; когнитивными нарушениями; полинейропатией; диабетической ретинопатией и остеоартритом (ОА). Поэтому при назначении терапии больным СД 2 необходимо принимать во внимание индивидуальный фон коморбидных патологий пациента.

Например, чем старше пациент с СД 2, тем чаще и быстрее развивается ОА. Заметим, что ОА достаточно редко является единственным заболеванием у пациента. В частности, крупномасштабное исследование пациентов с ОА (n=3040) показало, что сопутствующие заболевания включали гипертонию (39%), ожирение (36,3%) и СД 2 (12%). Отсутствие коморбидных патологий было отмечено только у 12,7% обследованных [3].

Сочетание нескольких коморбидных состояний у пациента (например, СД 2, ожирения и ОА) приводит, зачастую, к полипрагмазии. В то же время учет взаимодействий коморбидных состояний позволяет превентивно снижать фармакологическую нагрузку пациента. Например, известно, что СД 2 стимулирует артритическую трансформацию хрящевой ткани суставов. Поэтому использование хондропротекторных средств весьма актуально уже на ранних стадиях формирования резистентности к инсулину. При этом негативное влияние некоторых препаратов на обмен глюкозы (глюкокортикоидов, статинов, β-адреноблокаторов, тиазидных диуретиков и др.) ограничивает их применение для лечения заболеваний, коморбидных с СД 2.

Хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) – повсеместно используемые хондропротекторы, тормозящие прогрессию дегенеративных изменений хряща и проявляющие противовоспалительные свойства. Клиническая эффективность и безопасность препаратов на основе ХС/ГС была показана в многочисленных клинических исследова-

Ключевые слова, достоверно ассоциированные с публикациями, анализирующими соотношение между ГС и патофизиологией СД 2 Key words, significantly associated with publication analyzing the relation between glucosamine sulphate and diabetes mellitus type 2 pathophysiology				
Ключевое слово (англ.)	Ключевое слово (рус.)	v_1	v_2	$D_{инф}$
Insulin	Инсулин	0,544	0,000	543,7
Diabetes mellitus	Диабет	0,360	0,009	37,7
Langerhans	Лангерганса (островки)	0,069	0,001	37,4
Hyperglycemia	Гипергликемия	0,134	0,005	21,8
Glucagon	Глюкагон	0,019	0,000	18,8
Hypoglycemia	Гипогликемия	0,015	0,000	15,4
Glomerular	Гломерулярный	0,040	0,002	14,8
Atherosclerosis	Атеросклероз	0,024	0,001	12,9
Nephropathy	Нефропатия	0,057	0,003	12,8
Cardiomyopathy	Кардиомиопатия	0,010	0,000	10,3
Muscle	Мышцы	0,097	0,009	10,1
Hypothalamic	Гипоталамический	0,009	0,000	9,4
Cholesterol	Холестерин	0,040	0,003	9,1
Obesity	Ожирение	0,053	0,005	8,6
Neuropathy	Невропатия	0,007	0,000	6,8
Pituitary	Гипофиз	0,007	0,000	6,8
Estrogen	Эстроген	0,007	0,000	6,8

Примечание. v_1 , v_2 – частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов K_1 (абстракты по исследуемой теме) и в выборке абстрактов K_2 (контрольная выборка абстрактов), $D_{инф}$ – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок K_1 и K_2 ; порядок ключевых слов – по убыванию значений оценки информативности $D_{инф}$.
 $*v_1$, v_2 – incidence of key word in K_1 abstracts samples (abstracts on the studied subject) and in K_2 abstracts samples (control sample of abstracts), $D_{инф}$ – evaluation of informative value of key words for differentiation of K_1 and K_2 samples. Key words arrangement – according to decrease of informative value estimation $D_{инф}$.

ниях [4, 5]. Кроме того, исследования последних лет доказали положительное влияние ХС на атерогенез [6]. Это согласуется с результатами другого исследования, продемонстрировавшего снижение риска летального исхода при приеме ХС и/или ГС, обусловленного снижением риска кардиоваскулярной и онкологической летальности [7].

Тем не менее встречается недостаточное понимание того факта, что глюкозамин вовсе не является глюкозой и не может вызывать глюкозотолерантность. Предубеждение против ГС как вещества, якобы «вызывающего толерантность к глюкозе», все еще встречается среди отдельных врачей, уже не говоря о пациентах. Такого рода предубеждения приводят к формированию примитивных табу, препятствующих клиническому применению ГС для профилактики ОА.

В действительности, экспериментальные и клинические исследования показывают полную безопасность ГС с точки зрения формирования толерантности к глюкозе. Например, у здоровых собак кратковременный (21 сут) пероральный прием ХС/ГС не влияет на гликемический контроль и не стимулирует развитие резистентности к инсулину [8]. Возможность формирования резистентности к инсулину после внутривенного введения даже гипердоз глюкозамина не подтверждалась независимыми экспериментальными и клиническими исследованиями [9].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа научной литературы, имеющейся по вопросу взаимосвязи между приемом ГС, инсулинорезистентностью и глюкозотолерантностью. По запросу «glucosamine AND insulin» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed найдено 697 ссылок. Мы осуществили компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов анализа больших данных [10], развиваемых в рамках топологического [11] и метрического [12] подходов к задачам распознавания/классификации [13, 14].

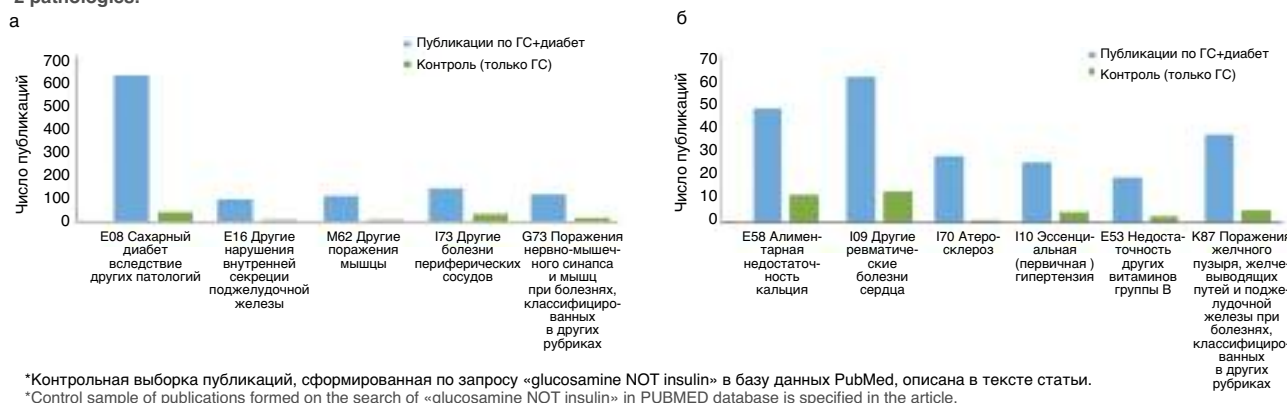
В ходе систематического анализа литературы были определены наиболее информативные ключевые слова, отли-

чающие публикации по взаимосвязи ГС и инсулинорезистентности от публикаций в контроле. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 700 случайно выбранных статей из 21 777 найденных по запросу «glucosamine NOT insulin» в базе данных PubMed, т.е. исследования ГС, не имеющие отношения к взаимодействиям с инсулином. В результате проведенного анализа текстов были отобраны наиболее информативные ключевые слова, описывающие взаимоотношения между ГС и патофизиологией СД 2 (см. таблицу).

Анализ полученного списка наиболее информативных ключевых слов (см. таблицу) показал, что основными исследовательскими темами, рассматриваемыми в публикациях по взаимосвязи между ГС и метаболизмом сахаров, являются патофизиология СД 2 (инсулин, диабет, островки Лангерганса, гипергликемия, глюкагон) и патофизиологические последствия инсулинорезистентности (гломерулярные нарушения, атеросклероз, холестерин, ожирение, нефропатия, кардиомиопатия, невропатия, мышцы). Последующая рубрикация исследований по диагнозам Международной классификации болезней (МКБ-10) показала, что наиболее обсуждаемые диагнозы относились к диабету и его осложнениям (E08 Сахарный диабет вследствие других патологий, M62 Другие поражения мышц, I73 Другие болезни периферических сосудов, G73 Поражения нервно-мышечного синапса и мышц при болезнях, классифицированных в других рубриках, M94 Другие поражения хрящей), а также патологиям, коморбидным СД 2 (E58 Алиментарная недостаточность кальция, I09 Другие ревматические болезни сердца, I70 Атеросклероз, I10 Эссенциальная гипертензия, E53 Недостаточность других витаминов группы В); рис. 1.

Таким образом, рубрикация исследований по вопросам взаимосвязи ГС и инсулинорезистентности показала важность рассмотрения патофизиологических последствий инсулинорезистентности (в частности, хронического воспаления) и патологий, коморбидных СД 2. Поэтому далее

Рис. 1. Результаты рубрикации исследований по диагнозам МКБ-10*: а – диабет и его осложнения, б – патологии, коморбидные СД 2.
Fig. 1. Results of rubrication of the studies according to ICD-10 diagnoses*: a – diabetes and its complications, b – comorbid with DM type 2 pathologies.



рассмотрены механизмы коморбидных взаимодействий между СД 2 и ОА (в том числе противовоспалительные эффекты ГС и эффекты ГС на О-ацетилглюкозаминирование), возможные противодиабетические эффекты ГС и результаты клинических исследований, указывающие на безопасность применения ГС при наличии у пациентов инсулинорезистентности.

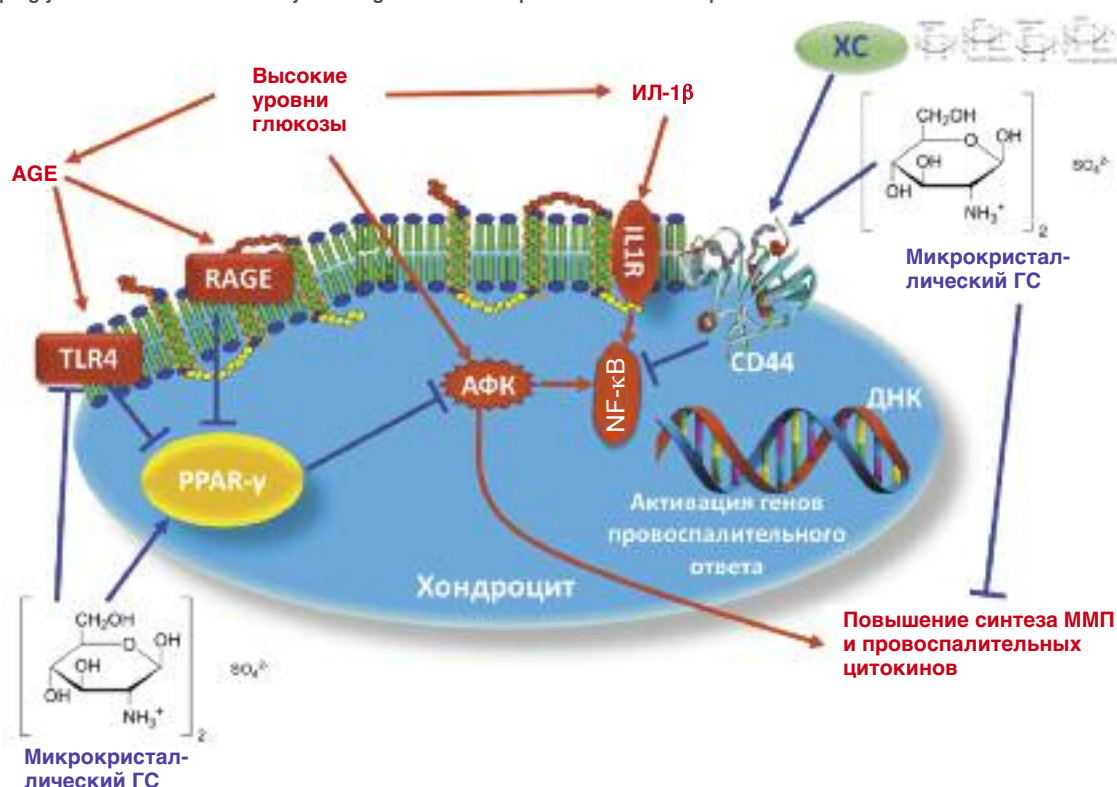
Патогенетическая взаимосвязь между СД 2 и ОА и возможные мишени терапевтических интервенций

СД 2 является фактором риска развития ОА, способствуя развитию хронического воспаления, обязательными критериями которого являются, в частности, гипергликемия и инсулинорезистентность. При СД 2 чаще всего наблюдаются ревматические поражения плечевого сустава (адгезив-

ный капсулит и др., характеризующиеся болью, существенно ограниченным диапазоном движений плечевого сустава), остеопения и остеопороз, диабетическая саркопения, вплоть до амиотрофии. Фармакотерапия ОА на фоне СД 2 включает кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкозамин и хондроитин [15]. Пациентам с СД 2 и ОА небезопасно назначать парацетамол и/или НПВП, в то время как назначение глюкозамина безопасно при ОА, коморбидном СД 2 [16]. ГС и ХС потенциально эффективны при саркоении, в том числе ассоциированной с курением и СД 2 [17].

ГС тормозит коморбидные взаимодействия между ОА и СД 2 посредством двух основных механизмов: посредством противовоспалительного действия и посредством ингибирования О-ацетилглюкозаминирования (см. следующий раздел). Противовоспалительный эффект ГС мо-

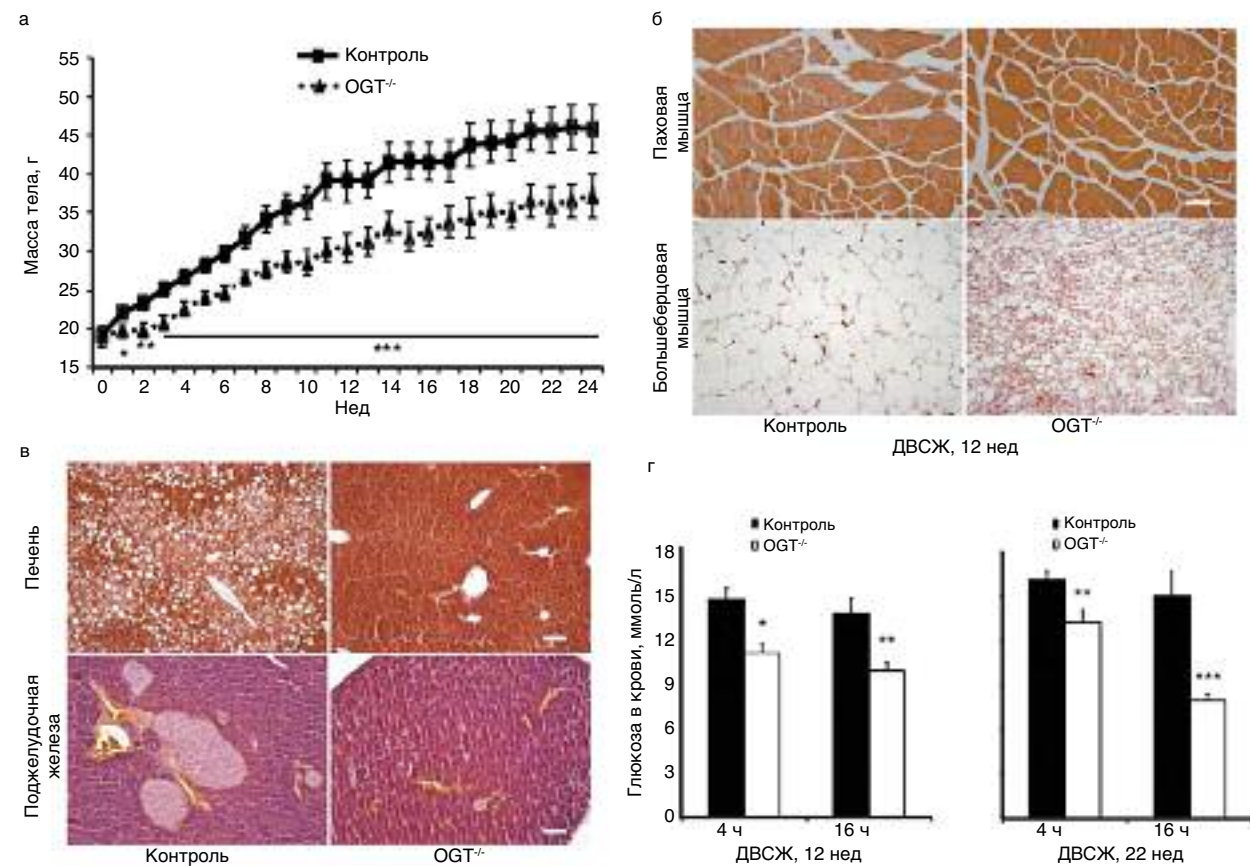
Рис. 2. Эффекты гипергликемии на хондроциты и роли ГС/ХС.
Fig. 2. Hyperglycemia effects on chondrocytes and glucosamine sulphate/chondroitin sulphate role.



Примечание. AGE – прогрессирующие продукты гликирования; RAGE – рецептор AGE, ИЛ-1β – интерлейкин-1β, NF-κB – транскрипционный фактор, опосредующий эффекты ИЛ-1β и других провоспалительных цитокинов, ММП – матриксные металлопротеиназы, АФК – активные формы кислорода; PPAR-γ – γ-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, TLR4 – толл-подобный рецептор 4.
 Note. AGE, advanced glycation end products; RAGE, receptor AGE; IL-1β, interleukin-1beta; NF-κB, transcription factor defining IL-1β effects and other anti-inflammatory cytokines; MMP, matrix metalloproteinases; ROI, reactive oxygen intermediate; PPAR-γ, peroxisome proliferator-activated receptor gamma; TLR4, toll-like receptor 4.

Рис. 3. ДВСЖ не вызывает глюкозотолерантности и инсулинорезистентности у мышей с делецией гена OGT: а – динамика массы тела; кормление ДВСЖ началось в возрасте 4 нед; б – сечения большеберцовой мышцы и паховой мышцы при делеции гена OGT и кормлении ДВСЖ; в – микрофотографии срезов печени и поджелудочной железы, окрашенных H&E; г – уровни глюкозы в крови, 12 нед ДВСЖ.

Fig. 3. High-fat diet does not cause glucose tolerance and insulin resistance in mice with OGT gene deletion: а – body mass dynamics; feeding with high-fat diet was started at the age of 4 weeks; б – section of tibialis muscle and inguinal muscle in OGT gene deletion and feeding with high-fat diet; c – photomicrography of liver and pancreas sections, H&E staining; d – serum glucose levels, 12 weeks of feeding with high-fat diet.



Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (по сравнению с контролем). К – контроль, OGT^{-/-} – делеция гена OGT.
Note. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (compared to control). К – control, OGT^{-/-} – OGT gene deletion.

жет способствовать снижению воспаления островков Лангерганса, характерного для СД 2. Молекулярные механизмы осуществления противовоспалительных эффектов ГС включают взаимодействие с рецепторами CD44 и TLR4 на поверхности хондроцитов (рис. 2), которые приводят к ингибированию транскрипционного фактора NF- κ B, стимулирующего синтез провоспалительных цитокинов [4].

Дифференциальный хемореатомный анализ молекулы ГС и ряда НПВП (кеторолак, нимесулид, диклофенак, мелоксикам, декскетопрофен, целекоксиб, эторикоксиб) показал, что ГС стимулирует:

- ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов;
- ингибирование эффектов транскрипционного фактора NF- κ B и фактора некроза опухоли (ФНО)- α ;
- ингибирование матриксных металлопротеиназ;
- может проявлять антидиабетические эффекты (активация PPAR- γ , ингибирование киназы mTOR).

При этом ГС может эффективно дополнять противовоспалительное действие НПВП [18].

Важно подчеркнуть, что противовоспалительные эффекты ГС отнюдь не ограничены взаимодействиями с указанными выше рецепторами. В результате проведения хемотранскриптомного анализа ГС было показано, что ГС может дозозависимо снижать экспрессию 100 генов, кодирующих различные факторы воспаления (в частности, вовлеченных в каскад NF- κ B и смежные с NF- κ B каскады) [19]. Воздействие ГС на транскриптом соответствует долговременным противовоспалительным эффектам ГС, так

как именно уровень транскрипции гена определяет количество синтезируемого белка.

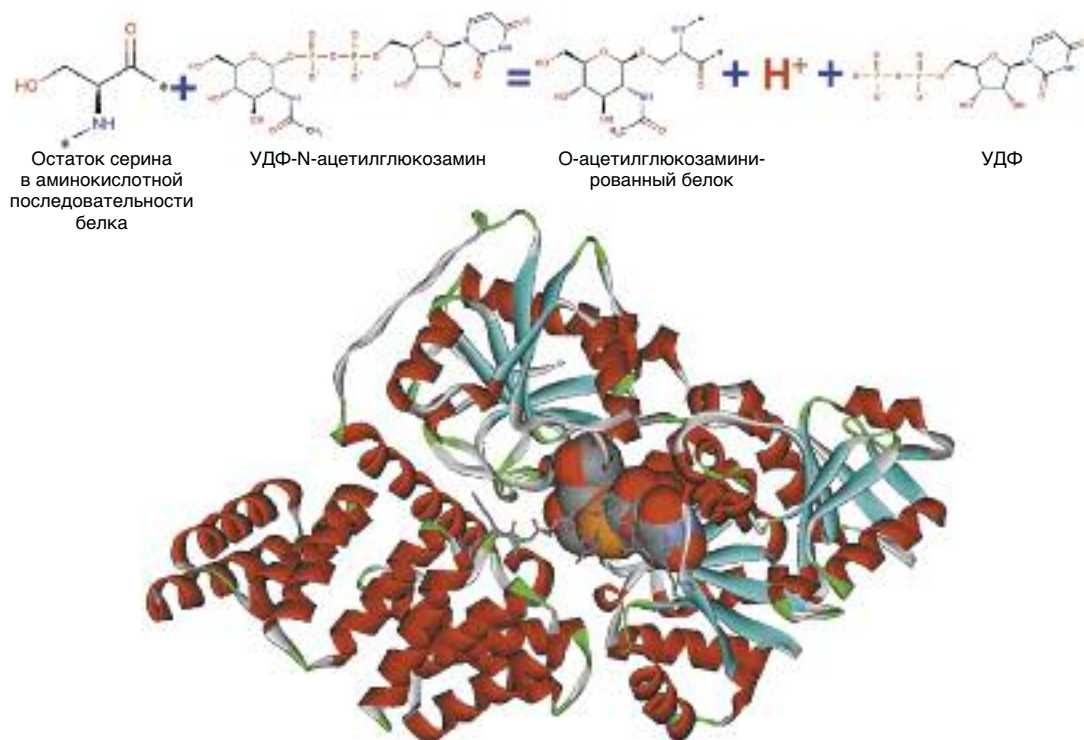
ГС как патогенетическое средство, уменьшающее интенсивность воспаления тканей у больных СД и инсулинорезистентностью

Ингибирование молекулой ГС процессов О-ацетилглюкозаминирования объясняет патогенетическое влияние ГС на подавление воспаления в тканях сустава у больных СД 2. Инсулинорезистентность приводит к повышенным уровням О-ацетилглюкозаминирования, которое осуществляется ферментом О-глюкозамин трансферазой (OGT).

В эксперименте делеция гена OGT у мышей приводила к повышению чувствительности к инсулину, усвоения глюкозы и повышенной активности гликолитических ферментов в скелетных мышцах и в белой жировой ткани, причем даже при условии приема патогенной диеты с высоким содержанием жиров (ДВСЖ); рис. 3. OGT также ингибирует транскрипцию противовоспалительного интерлейкина (ИЛ)-15 посредством О-ацетилглюкозаминирования белка EZH2, который в свою очередь метилирует гистоновый белок H3 [20].

Фермент OGT катализирует перенос молекулы N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) из комплекса UDP-GlcNAc на аминокислотные остатки серина/треонина в цитоплазматических и ядерных белках [19]; рис. 4. На данном рисунке показана пространственная структура OGT (модель на основе PDB файла 4ay5), в которой указан сайт связывания уридиндифосфат (УДФ)-N-ацетилглюкозамина (сферическая модель), соответствующий сайту связывания молеку-

Рис. 4. Пространственная структура OGT с сайтом связывания УДФ-N-ацетилглюкозамина (сферическая модель).
Fig. 4. Three-dimensional structure of OGT with UDP-N-acetylglucosamine binding site (spherical model).



лы ГС. OGT гликозилирует несколько сотен белков протеома человека, включая гистон H2B, сигнальную киназу AKT1, сигнальные белки EZH2, MART/TAU и др. Участие активности OGT в поддержании резистентности мышечных и адипоцитарных клеток к инсулину осуществляется посредством ингибирования фосфорилирования аминокислотного остатка Thr-308 сигнальной киназы AKT1 и O-ацетилглюкозаминирования сигнальных компонентов инсулина (что приводит к ослаблению передачи сигналов в каскаде рецептора инсулина) [21].

Избыточное O-ацетилглюкозаминирование белков протеома ассоциировано с развитием различных хронических патологий, в том числе СД 2, ОА, кардиомиопатии, нефропатии, ретинопатии и нейропатии. Это связано с тем, что уровни N-ацетилглюкозамина в гликозилированных сывороточных белках являются неспецифической мерой воспаления. Поэтому ингибирование фермента OGT молекулой ГС может способствовать профилактике осложнений СД 2.

Анализ популяционной когорты (n=1225) показал, что уровни N-ацетилглюкозамина достоверно коррелируют с уровнями C-реактивного белка ($r=0,60$; $p<0,001$) и с индексом чувствительности к инсулину ($p<0,01$), даже после поправок на возраст, пол, курение, физическую активность, уровни глюкозы в плазме крови и индекс массы тела (ИМТ) [22].

Избыточное O-ацетилглюкозаминирование транскрипционных факторов в макрофагах и в лимфоцитах стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов [23]. Например, O-ацетилглюкозаминирование провоспалительного фактора NF-κB снижает его взаимодействие с ингибитором IκB, тем самым активируя NF-κB и вызывая экспрессию провоспалительных цитокинов. NF-κB-зависимая экспрессия провоспалительных факторов играет ключевую роль в активации макрофагов и моноцитов при метаболических изменениях, вызванных острой или хронической гипергликемией (рис. 5). ГС нормализует эффекты повышенного O-глюкозаминирования субъединицы cRel фактора NF-κB [24].

Фактор транскрипции NF-κB, состоящий из субъединиц «p65» и «cRel», опосредует эффекты провоспалительного цитокина ФНО-α через сигнальную киназу IKK. O-ацетилглюкозаминирование фактора NF-κB («G») посредством фермента OGT приводит к удалению ингибитора NF-κB (IκB). В результате NF-κB активируется, что приводит к увеличению экспрессии генов других провоспалительных цитокинов, активирующих Т-клетки (ICAM1, VCAM1, ИЛ-2) и, параллельно, к повышенной экспрессии гена синтазы NO (оксида азота), который является медиатором эндотелиального воспаления. ГС ингибирует OGT и киназу IKK, тем самым тормозит описанные выше процессы.

Упомянутое ранее регулирование субстрата-1 инсулинового рецептора (IRS-1) и AKT-киназы, участвующей в передаче сигнала от рецептора инсулина, также опосредовано процессами O-ацетилглюкозаминирования. Основные сигнальные белки инсулина, включая IRS-1, IRS-2 и PDK1, являются субстратами для фермента OGT, причем O-ацетилглюкозаминированные формы этих белков тормозят передачу сигналов от рецептора инсулина внутрь клетки. Увеличение уровней O-ацетилглюкозаминирования в адипоцитах в культуре (клеточная линия 3T3-L1) уменьшает взаимодействие фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) с IRS-1 и IRS-2, снижает фосфорилирование PI3K-связывающего мотива YXXM в структуре белка IRS-1, тем самым способствуя формированию резистентности к инсулину [25]. Экспрессия фермента глюкокиназы, повышающего усвоение глюкозы клетками печени и способствующего компенсации гипергликемии, также регулируется посредством O-ацетилглюкозаминирования [26].

Следует также отметить, что эффекты ингибирования киназы mTOR, участвующей в процессах клеточного старения, также осуществляются посредством O-ацетилглюкозаминирования. В активном состоянии киназа mTOR повышает стабильность фермента OGT, поэтому одним из эффектов ингибирования киназы mTOR является снижение стабильности фермента OGT [27].

В целом молекула ГС является фрагментом комплекса УДФ-*N*-ацетилглюкозамин, при участии которого фермент OGT катализирует перенос молекулы *N*-ацетилглюкозамина на аминокислотные остатки белков протеома. Поэтому связывание молекулы ГС в активном центре фермента OGT будет приводить к ингибированию OGT и, следовательно, к снижению общего уровня *O*-ацетилглюкозаминирования протеома, что *соответствует профилактике осложнений СД 2*.

О возможных противодиабетических эффектах ГС

В ряде экспериментальных работ была показана возможность существования у молекулы ГС противодиабетических эффектов. Например, глюкозамин дозозависимо повышает биодоступность подкожно вводимого инсулина, тем самым снижая инсулинорезистентность тканей. Инъекция раствора глюкозамина в дозах 50, 100 и 200 мг/кг до введения инсулина в дозе 1 МЕ/кг достоверно снижала уровень глюкозы в крови ($p=0,01$). При этом все три дозы проявляли сопоставимые эффекты [28].

Описанные в предыдущем разделе статьи эффекты ингибирования процессов *O*-ацетилглюкозаминирования глюкозамином подтверждаются экспериментально. В частности, глюкозамин модулирует дифференцировку Т-клеток посредством подавления *N*-связанного гликозилирования белка-рецептора CD25. Высокие дозы глюкозамина значительно снижали *N*-гликозилирование Glut1 в Th1-поляризованных клетках. Обработка глюкозамином ингибировала клетки Th1 *in vivo*, а также продлевала выживание островковых трансплантатов поджелудочной железы в модели аутоиммунного диабета. Эти эффекты позволяют предположить, что глюкозамин может быть важным модулятором дифференцировки Т-клеток и иммунного гомеостаза [29].

При приеме экспериментальной ДВСЖ дополнительный прием глюкозамина, растворенного в питьевой воде (500 мг/кг, 21 нед), снижал увеличение внутрибрюшного жира, уровень лептина в сыворотке и резистентность к инсулину у крыс [30].

Глюкозамин (5 ммоль/л) снижал активность глюкокиназы в гомогенате островков поджелудочной железы и уменьшал реакцию инсулина на глюкозу (200 мг/дл) у крыс. *In vivo* глюкозамин снижает уровень инсулина в плазме у крыс [31]. В ряде клинических испытаний с участием пациентов с СД 2 или «преддиабетом», продолжавшихся от 1 до 3 лет, было найдено, что *прием ГС может вызывать снижение концентрации глюкозы в крови натощак*, но данное отличие не было статистически достоверным [32]. В целом, однако, накопленные к настоящему времени результаты клинических исследований указывают, скорее, на безопасность применения ГС на фоне инсулинорезистентности, чем на четкий противодиабетический эффект ГС.

Результаты клинических исследований эффектов ГС на формирование и развитие инсулинорезистентности

Клинические исследования показали, что ГС не оказывает отрицательного влияния на показатели инсулинорезистентности ни у здоровых добровольцев, ни у пациентов со сформировавшейся резистентностью к инсулину или с СД 2. Прием глюкозамина в дозе 1500 мг/сут (12 нед) не стимулирует развитие глюкозотолерантности у здоровых добровольцев ($n=19$). Тест на глюкозотолерантность проводился с использованием 75 г декстрозы до начала исследования, через 6 и 12 нед (рис. 6). После начала исследования не было установлено никаких существенных различий между уровнями инсулина или глюкозы в крови натощак. Измерения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) также не показали значительных изменений [33].

Пероральный прием ГС (1500 мг/сут, 90 сут) был безопасным для пациентов без диабета с ОА ($n=40$) и не ока-

Рис. 5. *O*-ацетилглюкозаминирование, воспаление и ГС.
Fig. 5. *O*-acetylglucosamination, inflammation and glucosamine sulphate.

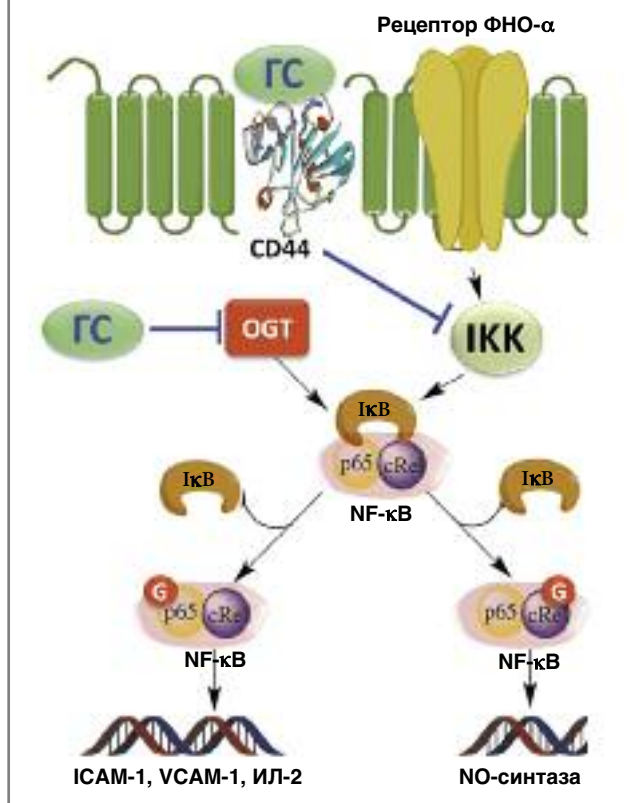
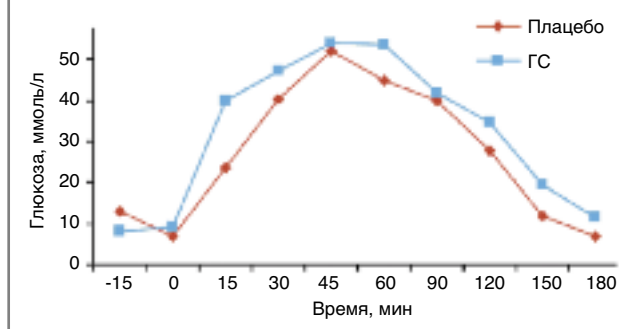


Рис. 6. Уровни инсулина в тесте на инсулинорезистентность (75 г декстрозы) после курсового приема ГС (1500 мг/сут, 12 нед).
Fig. 6. Insulin levels in insulin resistance test (dextrose 75 g) after a course of glucosamine sulphate (1500 mg/day, 12 weeks).



зывал существенного влияния на метаболизм глюкозы и резистентность к инсулину. В группе принимавших ГС не наблюдалось значительных отличий в уровнях глюкозы в крови натощак ($94,1 \pm 7,14$ мг/дл, контроль $93,5 \pm 9,45$ мг/дл, $p=0,15$), результатах теста на толерантность к глюкозе ($99,3 \pm 8,99$ мг/дл, контроль $103,3 \pm 10,1$ мг/дл, $p=0,07$) и баллах по гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности ($1,57 \pm 0,21$, контроль $1,48 \pm 0,21$, $p=0,13$) [34].

Схожая картина наблюдалась и в результатах клинических исследований с участием пациентов с ожирением или с СД 2. Например, в рандомизированном исследовании женщины среднего возраста с ожирением ($n=407$, $ИМТ > 27$ кг/м²) получали либо ГС, либо плацебо. Не было установлено никакого влияния ГС ни на средний уровень HbA_{1c} , ни на достижение высокого уровня HbA_{1c} , ни на возникновение СД 2 в течение 6,5 лет [35]. Глюкозамин в обычно потребляемых дозах (1500 мг/сут) не оказывал значительного влияния ни на гликемический контроль, ни на липидный профиль после 2 нед приема добавок у пациентов с СД 2 ($n=22$) [36]. В случае более длительного (12 нед) применения ГС (1500 мг/сут) и ХС (1200 мг/сут)

также не приводили к клинически значимым изменениям метаболизма глюкозы у пожилых пациентов с СД 2. Средние концентрации HbA_{1c} достоверно не различались между группами до терапии глюкозамином [37].

Следует отметить, что ГС является одним из наиболее безопасных среди повсеместно используемых препаратов. В ультракрупномасштабном анализе воздействия 368 широко используемых препаратов на результаты когнитивного теста было показано, что почти 1/3 препаратов (106 из 368) негативно влияли на результаты вербально-числового теста ($n=165\ 493$) и на результаты теста на время реакции ($n=496\ 813$). Лишь несколько препаратов, среди которых были антидиабетические средства и ГС, показали положительное влияние на когнитивные функции. В частности, потребление ГС было ассоциировано с более высокой оценкой по тесту на рассуждение (0,1, 95% ДИ 0,03–0,14) и с лучшим временем реакции (5, 95% ДИ 3–6) [38].

Хороший профиль эффективности и безопасности интермиттирующей схемы парентерального введения (в том числе по отношению к обмену глюкозы) демонстрирует курсовое применение препаратов Хондрогард® и Сустагард® Артро в виде старт-терапии [39]. Так, использование Хондрогарда по 2,0 мл (200 мг) внутримышечно через день №20 и Сустагарда Артро по 3,0 мл (2,0 мл – 200 мг внутримышечно действующего вещества и 1,0 мл растворителя) через день №20 у пациентов с рецидивом хронической боли в нижней части спины и суставах показало достоверное улучшение переносимости физической нагрузки при выполнении специального комплекса упражнений. Улучшалась балльная оценка боли по визуальной аналоговой шкале боли 100 мм, тяжесть остеоартроза коленных суставов – по валидизированной шкале WOMAC, качество жизни – по валидизированной русскоязычной версии общего опросника EuroQol-5D. В то же время не было отмечено влияния на уровень глюкозы в крови, в том числе у 7 пациентов с СД 2. Отдельный анализ содержания глюкозы в крови натощак у этих больных показал, что в начале и в конце исследования не отмечено достоверной динамики: $6,4 \pm 0,7$ и $6,2 \pm 0,4$ ммоль/л соответственно [39].

Комбинированная терапия Хондрогард® + Сустагард® Артро с парентеральным введением ХС и ГС по интермиттирующей схеме в качестве старт-терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов у пациентов с выраженным болевым синдромом и высоким риском коморбидности позволяет достичь более значительного улучшения функциональных показателей, снижения интенсивности боли при ходьбе и в покое по сравнению с пероральным комбинированным хондропротектором Артра [40]. Следует подчеркнуть, что в исследовании установлен более высокий профиль безопасности комбинации ХС и ГС (Хондрогард® + Сустагард® Артро) по сравнению с пероральным комбинированным хондропротектором Артра, о чем свидетельствует динамика уровня креатинина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, глюкозы в крови [40].

Согласно проведенному рандомизированному слепому клиническому многоцентровому плацебо-контролируемому исследованию по изучению эффективности и безопасности препарата Сустагард® Артро (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) в виде раствора для внутримышечного введения у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (гонартрозом) в параллельных группах, уровень гликемии у больных, получающих Сустагард® Артро, не увеличивался [41].

Заключение

СД, особенно в пожилом возрасте, нередко сопровождается ОА и другими патологиями хряща. И наоборот, у пациентов с ОА может происходить развитие СД 2 на фоне увеличения экспрессии генов гликолиза, цикла Кребса и регуляторов метаболизма АМРК и mTOR [42]. Поэтому од-

ной из проблем лечения таких пациентов является выбор препарата для длительного лечения ОА, нейтрального по отношению к обмену глюкозы (в идеале, положительно влияющего на обмен глюкозы). ГС является одним из наиболее безопасных видов терапии ОА. Экспериментальные и клинические исследования показали, что ГС (например, микрокристаллический ГС в составе препарата Сустагард® Артро) и ХС могут безопасно использоваться для лечения ОА у больных СД 2.

Напомним, что глюкозамин – специфический моносахарид – предшественник глюкозаминогликанов хряща, который *таргетно полимеризуется в хондроитинсульфаты в соединительной ткани*. Глюкоза – моносахарид, который *таргетно полимеризуется в гликоген в печени*. В отличие от глюкозамина, глюкоза – один из самых распространенных источников энергии: в аэробных условиях глюкоза окисляется до пирувата, в анаэробных условиях – до лактата. Поэтому избыток глюкозы приводит к формированию глюкозотолерантности и инсулинорезистентности.

В то же время ГС в повсеместно применяемых дозах (в среднем, 1500–3000 мг/сут) не влияет на метаболизм углеводов и не вызывает резистентности к инсулину. Более того, противовоспалительные эффекты ГС и ингибирование молекулами ГС процессов О-ацетилглюкозаминирования способствуют профилактике осложнений СД 2.

Работа выполнена по гранту РФФИ № 18-07-00929.

This work was supported by the RFBR grant № 18-07-00929.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Tilling LM, Darawil K, Britton M. Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. *J Diabetes Complications* 2006; 20 (3): 158–62. PMID: 16632235.
- Bianchi L, Volpato S. Muscle dysfunction in type 2 diabetes: a major threat to patient's mobility and independence. *Acta Diabetol* 2016; 53 (6): 879–89. DOI: 10.1007/s00592-016-0880-y. PMID: 27393005.
- Reginato AM, Riera H, Vera M et al. Osteoarthritis in Latin America: Study of Demographic and Clinical Characteristics in 3040 Patients. *J Clin Rheumatol* 2015; 21 (8): 391–7. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000281. PMID: 26457483.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Громов А.Н. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (2): 38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44 [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Gromov A.N. Molekulyarnye mekhanizmy glukozamina sulfata pri lechenii degenerativno-distroficheskikh zabolevaniy sustavov i pozvonochnika: rezul'taty proteomnogo analiza. *Nevrologiya, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2018; 10 (2): 38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44 (in Russian).]
- Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (3): 88–97. [Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu. et al. Molekulyarnye efekty khondrogarda pri osteoartrite i gryzhakh mezhpозвоночного diska. *Nevrologiya, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2017; 9 (3): 88–97 (in Russian).]
- Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis* 2015; 245: 82–7.
- Bell GA, Kantor ED, Lampe JW et al. Use of Glucosamine and Chondroitin in Relation to Mortality. *Eur J Epidemiol* 2012; 27 (8): 593–603.
- Lenox CE, Lunn KF. Effects of glucosamine-chondroitin sulfate supplementation on serum fructosamine concentration in healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236 (2): 183–6. DOI: 10.2460/javma.236.2.183. PMID: 20074008.
- Stumpf JL, Lin SW. Effect of glucosamine on glucose control. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (4): 694–8. DOI: 10.1345/aph.1E658. PMID: 16569816.
- Torshin I.Yu, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)* 2015; 25 (4): 577–87.
- Torshin I.Yu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)* 2016; 26 (2): 274–84.
- Torshin I.Yu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)* 2016; 26 (3): 483–96.
- Torshin I.Yu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)* 2017; 27 (1): 16–28.
- Torshin I.Yu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)* 2017; 27 (2): 184–99.
- Garcilazo C, Cavallasca JA, Musuruana JL. Shoulder manifestations of diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2010; 6 (5): 334–40. PMID: 20701586.
- Veronese N, Cooper C, Reginster JY et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 18: 30586–9. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.005. PMID: 30712918.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (1): 117–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M. et al. Molekulyarnye mekhanizmy mioprotektivnogo deistviia khondroitina sulfata i glukozamina sulfata pri sarkopenii. *Nevrologiya, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2019; 11 (1): 117–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124 (in Russian).]
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Дифференциальный хемореактивный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. *Соврем. ревматология*. 2018; 12 (2): 36–43. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M. et al. Differentsial'nyi khemoreaktivnyi analiz glukozamina sulfata i nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov: perspektivnye sinergichnye kombinatsii. *Sovrem. revmatologiya*. 2018; 12 (2): 36–43 (in Russian).]
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Лила А.М. и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Соврем. ревматология*. 2018; 12 (4): 129–36. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Lila A.M. et al. Rezul'taty postgenomnogo analiza molekuly glukozamina sulfata ukazyvaiut na perspektivy lecheniya komorbidnykh zabolevaniy. *Sovrem. revmatologiya*. 2018; 12 (4): 129–36 (in Russian).]
- Shi H, Munk A, Nielsen TS et al. Skeletal muscle O-GlcNAc transferase is important for muscle energy homeostasis and whole-body insulin sensitivity. *Mol Metab* 2018; 11: 160–77. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.02.010. PMID: 29525407.
- Lazarus MB, Jiang J, Gloster TM et al. Structural snapshots of the reaction coordinate for O-GlcNAc transferase. *Nat Chem Biol* 2012; 8 (12): 966–8. DOI: 10.1038/nchembio.1109. PMID: 23103939; PMCID: PMC3508357.
- Lorenzo C, Festa A, Hanley AJ et al. Novel Protein Glycan-Derived Markers of Systemic Inflammation and C-Reactive Protein in Relation to Glycemia, Insulin Resistance, and Insulin Secretion. *Diabetes Care* 2017; 40 (3): 375–82. DOI: 10.2337/dc16-1569. PMID: 28031420.
- Banerjee PS, Lagerlof O, Hart GW. Roles of O-GlcNAc in chronic diseases of aging. *Mol Aspects Med* 2016; 51: 1–15. DOI: 10.1016/j.mam.2016.05.005. PMID: 27259471.
- Hwang SY, Shin JH, Hwang JS. Glucosamine exerts a neuroprotective effect via suppression of inflammation in rat brain ischemia/reperfusion injury. *Glia* 2010; 58 (15): 1881–92. DOI: 10.1002/glia.21058. PMID: 20737476.
- Whelan SA, Dias WB, Thirunelakantapillai L et al. Regulation of insulin receptor substrate 1 (IRS-1)/AKT kinase-mediated insulin signaling by O-Linked beta-N-acetylglucosamine in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2010; 285 (8): 5204–11. DOI: 10.1074/jbc.M109.077818. PMID: 20018868.
- Baldini SF, Steenackers A, Olivier-Van Stichelen S. Glucokinase expression is regulated by glucose through O-GlcNAc glycosylation. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478 (2): 942–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.056. PMID: 27520373.
- Park S, Pak J, Jang I, Cho JW. Inhibition of mTOR affects protein stability of OGT. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 453 (2): 208–12. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.05.047. PMID: 24858682.
- Al-Kurdi ZI, Chowdhry BZ, Leharne SA et al. Influence of glucosamine on the bioactivity of insulin delivered subcutaneously and in an oral nanodelivery system. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 6167–76. DOI: 10.2147/DDDT.S91974. PMID: 26640369.
- Chien MW, Lin MH, Huang SH et al. Glucosamine Modulates T Cell Differentiation through Down-regulating N-Linked Glycosylation of CD25. *J Biol Chem* 2015; 290 (49): 29329–44. DOI: 10.1074/jbc.M115.674671. PMID: 26468284.
- Barrientos C, Racotta R, Quevedo L. Glucosamine attenuates increases of intraabdominal fat, serum leptin levels, and insulin resistance induced by a high-fat diet in rats. *Nutr Res* 2010; 30 (11): 791–800. DOI: 10.1016/j.nutres.2010.10.008. PMID: 21130299.
- Balkan B, Dunning BE. Glucosamine inhibits glucokinase in vitro and produces a glucose-specific impairment of in vivo insulin secretion in rats. *Diabetes* 1994; 43 (10): 1173–9. PMID: 7926284.

32. Simon RR, Marks V, Leeds AR, Anderson JW. A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27 (1): 14–27. DOI: 10.1002/dmrr.1150. PMID: 21218504.
33. Tannis AJ, Barban J, Conquer JA. Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12 (6): 506–11. DOI: 10.1016/j.joca.2004.03.001. PMID: 15135147.
34. Saghaei M, Karimi M, Bonakdaran S, Massoudnia N. Oral Glucosamine Effect on Blood Glucose and Insulin Levels in Patients With Non-Diabetic Osteoarthritis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arch Rheumatol* 2016; 31 (4): 340–5. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2016.5632. PMID: 30375553.
35. Gommans YMM, Runhaar J, Jacobs ML, Bierma-Zeinstra SMA. The Effect of Prolonged Glucosamine Usage on HbA1c Levels and New-Onset Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Middle-Aged Women. *Am J Med* 2017; 130 (6): 731–7.e6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.11.038. PMID: 28011309.
36. Albert SG, Oiknine RF, Parseghian S et al. The effect of glucosamine on Serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels in people with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (11): 2800–3. DOI: 10.2337/dc07-0545. PMID: 17682119.
37. Scroggie DA, Albright A, Harris MD. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2003; 163 (13): 1587–90. DOI: 10.1001/archinte.163.13.1587. PMID: 12860582.
38. Navado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open* 2016; 6 (11): e012177. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012177. PMID: 27903560.
39. Наумов А.В., Ткачева О.Н., Ховасова Н.О. Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 5: 35–42.
- [Naumov A.V., Tkacheva O.N., Khovasova N.O. Obostreniya khronicheskoi boli v spine u komorbidnykh bol'nykh: terapiia na perspektivu. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2018; 5: 35–42 (in Russian).]
40. Удовика М.И. Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов. *PMЖ*. 2017; 4: 446–50.
- [Udovika M.I. Sravnitel'naya effektivnost' in'ektsionnykh i peroral'nykh simptomaticheskikh preparatov medlennogo deistviia v terapii pervichnogo i posttravmaticheskogo osteoartraza kolennykh sustavov. *RMZh*. 2017; 4: 446–50 (in Russian).]
41. Рандомизированное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Сустагарт® Артро, раствор для внутримышечного введения (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (гонартрозом) в параллельных группах, РКИ №60 от 12.02.2014, Фаза исследования III. Обращение к сайту 25 марта 2019. <http://grls.rosminzdrav.ru>
- [Randomizirovannoe slepoe mnogotsentrovoye placebo-kontrolliruemye klinicheskoe issledovanie po izucheniiu effektivnosti i bezopasnosti preparata Sustagard® Arthro, rastvor dlia vnutrimyshechnogo vvedeniia (ZAO "FarmFirma "Soteks", Rossiia) u patsientov s osteoartrazom kolennogo sustava (gonartrozom) v parallel'nykh gruppakh, RKI №60 ot 12.02.2014, Faza issledovaniia III. Ob-rashchenie k saitu 25 marta 2019. <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).]
42. Четина Е.В., Шаранова Е.П., Кашеварова Н.Г. и др. Экспрессия генов метаболизма глюкозы и деструкции суставов при развитии сахарного диабета у больных остеоартритом. *Соврем. ревматология*. 2019; 13 (1): 64–70.
- [Chetina E.V., Sharapova E.P., Kashevarova N.G. et al. Ekspressiia genov metabolizma gliukozy i destruktitsii sustavov pri razvitiu sakharnogo diabeta u bol'nykh osteoartritom. *Sovrem. revmatologiya*. 2019; 13 (1): 64–70 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института Фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и Управление», ЦХАБД ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова». E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Торшин Иван Юрьевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института Фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и Управление», ЦХАБД ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова». E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Лила Александр Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: amilla@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Наумов Антон Вячеславович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. заболеваний костно-мышечной системы Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: nanton78@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>

Рудаков Константин Владимирович – акад. РАН, проф., зам. дир. ФИЦ «Информатика и Управление», ЦХАБД ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова».

Olga A. Gromova – D. Sci. (Med.), Prof., Institute of Pharmacoinformatics of the Federal Research Centre "Information and Management". Center for Big Data Storage and Analysis Technologies M.V.Lomonosov Moscow State University. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Ivan Iu. Torshin – Cand. Sci. (Chemical), Institute of Pharmacoinformatics of the Federal Research Centre "Information and Management". Center for Big Data Storage and Analysis Technologies, M.V.Lomonosov Moscow State University. E-mail: tiy135@ccas.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Aleksandr M. Lila – D. Sci. (Med.), Prof., V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: amilla@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Anton V. Naumov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian gerontological scientific clinical center – Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nanton78@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>

Konstantin V. Rudakov – Acad. RAS, Prof., Federal Research Centre "Information and Management", Center for Big Data Storage and Analysis Technologies, M.V.Lomonosov Moscow State University

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений

Е.А.Пигарова[✉], Н.В.Мазурина, Е.А.ТрошинаФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]kpigarova@gmail.com

Аннотация

Лекция, адресованная врачам различных специальностей, посвящена роли витамина D в профилактике костных и метаболических нарушений. Современные данные о физиологических эффектах витамина D подтверждают его многофакторное влияние на костную и мышечную систему – как прямое, так и опосредованное. Взаимное влияние ожирения и дефицита витамина D определяется несколькими механизмами, при этом снижение биодоступности витамина D при ожирении становится причиной развития вторичного гиперпаратиреоза. Существующие алгоритмы профилактики и лечения дефицита витамина D учитывают не только исходный уровень 25(OH)D, но и возраст пациента, его индекс массы тела, а также наличие сопутствующих заболеваний. Современные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по профилактике и лечению дефицита витамина D являются эффективным инструментом в ведении пациентов. При профилактике и лечении дефицита витамина D лицам, страдающим ожирением, требуются более высокие дозы колекальциферола. Коррекцию дефицита (ниже 20 нг/мл) и недостаточности витамина D (20–29 нг/мл) у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозировки колекальциферола с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы. Насыщение может проводиться с использованием различных схем терапии.

Ключевые слова: витамин D, ожирение, инсулинорезистентность, остеопороз, остеомалация, гиперпаратиреоз, 25(OH)D, паратгормон, вторичный гиперпаратиреоз.

Для цитирования: Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 84–90. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190342

Lecture

Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders

Ekaterina A. Pigarova[✉], Natalya V. Mazurina, Ekaterina A. TroshinaEndocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[✉]kpigarova@gmail.com

Abstract

The lecture is addressed to doctors of various specialties and devoted to the role of vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. Modern data on the physiological effects of vitamin D confirm its multifactorial effect on the skeletal and muscular systems, both direct and indirect. The mutual influence of obesity and vitamin D deficiency is determined by several mechanisms, while the decrease in the bioavailability of vitamin D in obesity causes the development of secondary hyperparathyroidism. The existing algorithms for prevention and treatment of vitamin D deficiency involve not only the initial level of 25(OH)D, but also the patient's age, body mass index, and the presence of concomitant diseases. Modern clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists on prevention and treatment of vitamin D deficiency are an effective instrument in patients' management. For prevention and treatment of vitamin D deficiency in obese patients higher doses of colecalciferol are required. In adult patients it is recommended to start correction of vitamin D deficiency (lower than 20 ng/ml) and insufficiency (20–29 ng/ml) with a saturating colecalciferol dose with further switch to the use of maintenance doses. Saturation can be conducted with the use of various therapy regimens.

Key words: vitamin D, obesity, insulin resistance, osteoporosis, osteomalacia, hyperparathyroidism, 25(OH)D, parathyroid hormone, secondary hyperparathyroidism.

For citation: Pigarova E.A., Mazurina N.V., Troshina E.A. Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 84–90. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190342

Биохимия и физиология витамина D

Витамин D – секостероидный по строению жирорастворимый витамин, получаемый с пищей или синтезируемый в коже человека под воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения. Он принимает участие в регуляции кальций-фосфорного, липидного и углеводного обмена, врожденного и приобретенного иммунитета, противоопухолевой защиты и многих других функций организма [1].

Витамин D естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания. Синтез его в организме человека возможен только при определенных условиях, когда УФ-лучи солнечного света попадают на кожу. Витамин D, получаемый из продуктов питания и в виде добавок к пище, а также образующийся при пребывании на солнце, биологически инертен. Для активации и превращения в активную форму D-гормона – 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)₂D] в организме должен пройти два процесса гидроксирования: первый – происходит в печени и превращает витамин D в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], также известный как кальцидиол; второй – происходит преимущественно в почках с участием фермента CYP27B1 (1α-гидроксилазы), и его результатом является синтез физиологически активного 1,25(OH)₂D, или кальцитриола [1], уровни которого в кро-

ви определяются большей частью активностью 1α-гидроксилазы в почках, находящейся под контролем паратиреоидного гормона (ПТГ), и жестко регулируются отрицательной обратной связью, которая замыкается ингибированием 1α-гидроксилазы высокими концентрациями самого кальцитриола и фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Ограничению образования активной формы витамина способствует стимуляция фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы), который превращает кальцитриол в неактивную, водорастворимую форму кальцитриевой кислоты, в дальнейшем выводимой из организма с желчью. FGF23, секретируемый преимущественно остеоцитами костной ткани, способствует активации 24-гидроксилазы в ответ на высокие концентрации D-гормона и повышение концентрации фосфора в крови [2].

Считается, что до 80% витамина D в организме человека является следствием его эндогенного синтеза в коже, активируемого воздействием УФ-лучей спектра B с длиной волны 290–315 нм [3]. Однако в силу ряда причин данный источник витамина D имеет крайне ограниченное значение, в том числе в Российской Федерации. Прежде всего территория страны расположена в зоне низкой инсоляции с невысокой интенсивностью солнечного излучения вследствие большого зенитного угла солнца, который дополнительно

увеличивается в зимние месяцы, так что солнечные лучи фильтруются через озоновый слой под более косым углом. Поэтому в различных регионах страны синтез витамина D в коже не происходит от 4 до 6 мес в году [1, 2]. Также количество УФ-излучения, доступного для синтеза витамина D, зависит от толщины слоя облаков и загрязненности атмосферы, в результате чего может увеличиваться время, необходимое для синтеза адекватного количества витамина D [4].

Потребление витамина D с пищей

В соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, согласующимися с позицией Международного общества эндокринологов (Endocrine society), рекомендуемая суточная норма потребления витамина D составляет не менее 600–800 МЕ для взрослых в возрасте 18–50 лет, не менее 800–1000 МЕ для лиц старше 50 лет, не менее 800–1200 МЕ для беременных и кормящих женщин (по мнению ряда специалистов – 2000 МЕ в течение всей беременности), при этом, согласно мнению экспертов, для поддержания оптимальных уровней витамина D в крови более 30 нг/мл может требоваться ежедневный прием свыше 1500–2000 МЕ/сут, а при ожирении и нарушениях метаболизма витамина D – более 6000–8000 МЕ/сут [1, 5].

Диагностика дефицита витамина D, согласно действующим национальным, а также международным клиническим рекомендациям, основана на определении уровня 25(OH)D в сыворотке крови, и адекватными принято считать уровни 25(OH)D ≥ 30 нг/мл; уровень 25(OH)D < 20 нг/мл в сыворотке крови расценивается как дефицит витамина D, диапазон 20–29 нг/мл трактуется как недостаточная обеспеченность организма витамином [1, 5]. В РФ проведен ряд исследований, результаты которых согласуются с мировыми данными и подтверждают повсеместную распространенность низких уровней витамина D среди населения страны [4]. Кроме того, исследования, посвященные оценке статуса витамина D у отдельных категорий лиц, подтверждают ассоциацию наличия дефицита витамина D с развитием и более тяжелым течением различных хронических заболеваний.

Основное физиологическое действие витамина D в поддержании гомеостаза кальция заключается в содействии всасыванию кальция из кишечника [6]. Этот вывод основан на наблюдении, что рахит и остеопороз могут быть предотвращены у VDR-нулевых мышей, получающих профилактическую диету с высоким содержанием кальция, фосфора и лактозы [7]. Кроме того, когда пациентов с наследственным рахитом, устойчивым к 1,25(OH)₂D₃, лечат внутривенным введением кальция или высокими дозами перорального кальция, скелетные фенотипы этих пациентов изменяются в сторону нормального [8].

В традиционной модели облегченной диффузии 1,25(OH)₂D₃ действует, регулируя:

- а) поступление кальция через апикальный кальциевый канал TRPV6;
- б) трансклеточное движение кальция путем связывания с кальций-связывающим белком кальбиндином D;
- в) экструзию кальция из клетки плазматической мембраной кальций-чувствительной АТФазы PMCA2b.

Однако исследования на TRPV6- и кальбиндин-D-нулевых мышах поставили под сомнение эту традиционную точку зрения. В самом деле, нет никаких фенотипических различий между мышами с отсутствием кальбиндина-D9k или TRPV6 и мышами дикого типа при нормальном содержании кальция в рационе [9]. Эти данные показывают, что при адекватном поступлении кальция с пищей кальбиндин-D9k и TRPV6 являются избыточными для кишечной абсорбции кальция, что предполагает компенсацию их функций другими каналами или белками, которые еще предстоит идентифицировать.

Также было продемонстрировано, что специфичная для кишечника экспрессия TRPV6 приводит к значимому уве-

личению абсорбции кальция в кишечнике и плотности костей у VDR-нулевых мышей, что указывает на важную роль TRPV6 в процессе абсорбции кальция. Длительное время двенадцатиперстная кишка была в центре внимания исследований, связанных с 1,25(OH)₂D₃-регулируемой абсорбцией кальция, но большая часть абсорбции кальция происходит в дистальном отделе тонкого кишечника [10]. Действительно, исследования, в которых VDR экспрессируется или удаляется специфически в дистальной части кишечника, подчеркивают важность как дистальных, так и проксимальных сегментов кишечника в витамин D-опосредованном гомеостазе кальция и минерализации костей [11].

Влияние витамина D на костную систему

Дефицит витамина D связан с заболеваниями, влияющими на здоровье костей (например, рахит, остеопороз). Эфес Соранский в I–II вв. н.э. в своих трудах описывал ребенка, у которого позвоночник изогнулся в положении сидя и чьи кости бедра были согнуты под тяжестью тела. В конце XVI в. Рейснер писал о заболевании, возникающем среди населения Швейцарии и Голландии с такими особенностями, как скрученные кости. Спустя полвека болезнь, названная рахитом, была впервые названа одной из причин смерти в Англии. Вплоть до начала XX в. симптомы рахита были обычным явлением среди населения промышленных городов с высокой распространенностью в зимние месяцы [12]. Симптомы рахита включают изменения в костях (например, деформации ног), отек запястья с расширением зон роста, отсроченное закрытие родничков, черепно-лицевые дисморфии и мышечно-скелетные боли. Последующие симптомы, такие как остановка сердца, тетания, или судороги, могут быть вызваны гипокальциемией [13].

1,25(OH)₂D₃ способен провоцировать мобилизацию кальция и фосфора из скелета посредством процесса, который включает как стимуляцию остеокластной резорбции кости, так и индукцию образования новых остеокластов из клеток-предшественников [12]. Этот механизм использует способность гормона индуцировать экспрессию аутокринного TNF α -подобного фактора RANKL (рецептор-активатор лиганда NF- κ B), активирующего остеокласты, из хондроцитов, остеобластов и остеоцитов. Недавние исследования показали, что 1,25(OH)₂D₃ может также играть активную роль в модулировании экспрессии факторов, регулирующих минерализацию, таких как Spp1 (остеопонтин), MGP (белок матрикса gla), ENPP1 (эктонуклеотид-пирофосфатазная фосфодиэстераза 1) и ENPP2, и ANK (прогрессирующий анкилозный белок) и ALPL (кишечная щелочная фосфатаза), а также, возможно, и др. [13].

Механизм высвобождения кальция из кости активируется в случаях недостатка уровней кальция и фосфата в рационе, что приводит к повышению как ПТГ, так и 1,25(OH)₂D₃. В таких случаях приоритетное значение имеет поддержание уровня кальция и фосфора в крови, что приводит к резорбции кости и соответствующему структурному ослаблению скелета с повышением риска переломов. Примечательно то, что остециты, т.е. зрелые остеобласты, которые полностью инкапсулированы в костный матрикс, не только контролируют высвобождение кальция и фосфата из кости посредством производства RANKL и регуляторов минерализации [14], но также могут влиять на ремоделирование костной ткани непосредственно во время определенных физиологических состояний, таких как лактация [15]. Этот процесс опосредуется как 1,25(OH)₂D₃, так и ПТГ-подобным пептидом. Также важно отметить, что снижение уровней кальция и фосфора в крови приводит к неспособности кости минерализоваться по физико-химическим принципам, что приводит к рахиту или остеопорозу [16].

Таким образом, исследования подтверждают прямое влияние 1,25(OH)₂D₃ на костную ткань, а также косвенное влияние через регуляцию поступления кальция в кость по-

средством стимуляции всасывания его в кишечнике. Если нормальный уровень кальция в сыворотке крови не может поддерживаться абсорбцией кальция в кишечнике, тогда $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ действует вместе с ПТГ, стимулируя остеокластогенез и увеличивая реабсорбцию кальция в дистальных канальцах почек [17].

Остеомалация, метаболическое заболевание кости, также как и рахит связанное с дефицитом витамина D, приводит к снижению минерализации костей, но только у взрослых. По данным различных источников, остеомалация наблюдается при уровне витамина D менее 25–30 нг/мл, что в большинстве случаев является единственным лабораторным признаком заболевания [1]. При клиническом обследовании можно обнаружить неспецифические симптомы, такие как мышечно-скелетная боль, обычно локализованная в области таза, плеч или проксимальной части мышц. На рентгенографических изображениях, показывающих зоны Лоузера, характерны локальные снижения минеральной плотности кости (МПК) и повышенное поглощение радиофармпрепарата этими областями при скинтиграфии костей [18]. При остеомалации отсутствуют нарушения микроструктуры костной ткани, костного матрикса, снижена только минерализация. Как правило, остеомалация сопровождается деформациями костей, а не переломами.

Остеопороз – заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и патологическими изменениями микроархитектоники трабекул костной ткани, что приводит к повышенному риску низкотравматических переломов [19]. Влияние дефицита витамина D на развитие остеопороза проявляется в недостижении пика костной массы и повышенной ее потере в дальнейшем. Диагноз остеопороза подтверждается измерением МПК в поясничном отделе позвоночника или шейке бедра с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). В случае остеопении Т-критерий составляет от -2,5 до -1. В случаях остеопороза Т-критерий составляет -2,5 и ниже. МПК между $\leq -2,5$ и ≤ -1 и наличие низкотравматического перелома в типичном месте остеопоротических переломов. Локализации, типичные для остеопоротических переломов, включают в себя кости таза, позвонки, проксимальную часть бедренной кости, проксимальную часть плечевой кости и предплечье [19].

Влияние витамина D на мышечную систему

В последнее десятилетие все чаще сообщается о роли витамина D в саркопении – уменьшении массы и силы скелетных мышц вследствие дегенеративных процессов. Витамин D влияет на мышечную силу, размер и дифференцировку мышечных волокон, нервно-мышечные характеристики [20]. Имеются свидетельства того, что с возрастом уменьшение мышечной массы происходит на фоне снижения уровня циркулирующего витамина D, что приводит к мышечной слабости и частым падениям у пожилых людей [21–23]. Систематические исследования, в том числе двойные слепые рандомизированные контролируемые, показали, что риск падений у пожилых может быть снижен при уровне витамина D в сыворотке выше 60 нмоль/л [24, 25]. В том числе исследования указывают на то, что существует связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и мышечно-скелетной болью, а также неспецифической болью в спине [24]. O.Gendelman и соавт. сообщили по результатам своих наблюдений о наличии нервной гиперчувствительности, вызванной дефицитом 25(OH)D, с частотой распространенного болевого синдрома в 20% случаев [25].

Ожирение и метаболизм витамина D

Патогенетическая взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D, по-видимому, обусловлена несколькими механизмами. Во-первых, при ожирении витамин D, являющийся жирорастворимым, распределяется в большом объеме ткани, что приводит к снижению его концентрации в

плазме крови. Во-вторых, можно предполагать, что при ожирении снижается естественная продукция витамина D в коже под влиянием солнечного света, поскольку тучные люди носят более закрытую одежду и меньше времени проводят на солнце.

Чтобы уточнить механизмы, приводящие к дефициту витамина D при ожирении, J.Worthman и соавт. изучили сывороточную концентрацию D_2 , D_3 и 25(OH)D у лиц с ожирением и нормальной массой тела в ответ на УФ-облучение и пероральный прием эргокальциферола [26]. В исследовании приняли участие 19 здоровых лиц (индекс массы тела – $\text{ИМТ} \leq 25$) и 19 лиц с ожирением ($\text{ИМТ} > 30$).

Изменения концентрации витамина D_3 в течение 24 ч после воздействия УФ-излучения характеризуют синтез витамина D в коже и транспорт его из кожи в кровоток. Несмотря на то что при ожирении площадь поверхности тела больше, увеличение концентрации витамина D_3 после УФ-облучения при ожирении оказалось на 57% ниже, чем у лиц без ожирения.

Оценка биодоступности витамина D_2 при пероральном приеме показала, что кинетика 25(OH)D имела существенные отличия: при ожирении его максимальная концентрация после перорального назначения эргокальциферола была достоверно ниже, чем в контрольной группе. Очевидно, что депонирование витамина в большом объеме жировой ткани отвечает и за снижение биодоступности витамина D_2 , поступающего с пищей.

Подтверждением гипотезы о том, что снижение сывороточной концентрации 25(OH)D при ожирении есть следствие депонирования в большом объеме жировой ткани, являются и результаты работы, проведенной S.Arunabh и соавт. [27]. В этой работе изучена взаимосвязь между уровнем 25(OH)D и массовой долей жировой ткани у здоровых женщин. В результате обследования 410 женщин с ИМТ от 17 до 30 установлена обратная корреляция между процентом жировой ткани и уровнем 25(OH)D.

В 2006 г. опубликованы результаты обследования когорты пациентов, родившихся в Англии, Шотландии и Уэльсе в течение 1 нед в марте 1958 г. (The 1958 British Birth Cohort) [28]. В возрасте 45 лет участники этого исследования – 12 069 человек, постоянно проживающих в Великобритании, прошли обследование. У 7591 (81%) пациента исследован уровень 25(OH)D в сыворотке крови. По данным этого масштабного исследования уровень сывороточного 25(OH)D снижался по мере увеличения ИМТ, тогда как уровень гликированного гемоглобина повышался. Уровень 25(OH)D < 30 нг/мл зафиксирован у 80% лиц, имеющих ожирение, и только у 68% лиц без ожирения ($p < 0,0001$). Пациенты с диагностированным ранее сахарным диабетом 2-го типа и пациенты с уровнем гликированного гемоглобина выше 7% имели более низкий уровень сывороточного 25(OH)D по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена (36,9 нмоль/л против 52,7 нмоль/л).

Оказалось, что среди пациентов обоего пола, вне зависимости от возраста прослеживается одна и та же тенденция: по мере увеличения ИМТ наблюдается снижение уровня 25(OH)D [29, 30]. Обратная корреляция с ИМТ была отмечена не только для 25(OH)D, но и для содержания $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови. Сезонные различия концентрации 25(OH)D в сыворотке крови были в наибольшей степени выражены в группе мужчин моложе 50 лет с нормальной массой тела. Снижение содержания витамина D до уровня, когда можно говорить о его дефиците, чаще всего отмечалось среди пациентов с $\text{ИМТ} \geq 40$ (у 32% женщин и 46% мужчин). Результаты этого исследования подтверждают, что уровень 25(OH)D₃ в сыворотке крови и его сезонные колебания зависят от ИМТ. Согласно этим данным, каждая 3-я женщина и каждый 2-й мужчина с $\text{ИМТ} \geq 40$ имеют дефицит витамина D.

Несмотря на то что пациенты с морбидным ожирением потребляют гораздо больше пищи, чем лица без ожирения,

для них характерен дефицит ряда нутриентов. Наиболее распространенным дефицитом, связанным с ожирением, является снижение концентрации 25(OH)D, которая, по некоторым данным, ассоциируется с повышенным риском сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии [30].

Целью исследования, проведенного E.Aasheim и соавт., стала оценка обеспеченности пациентов, обратившихся за помощью к бариатрическому хирургу, витаминами A, B₁, B₂, B₆, C, D и E по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [31]. Витаминная обеспеченность лиц, страдающих морбидным ожирением, была существенно хуже, чем в контрольной группе: у 38% больных выявлен дефицит витаминов B₆, C, D и E. Как уже отмечалось выше, достаточная обеспеченность витамином D может быть констатирована при сывороточном 25(OH)D > 30 нг/мл. Такая концентрация в плазме крови обнаружена только у 4% больных морбидным ожирением.

Уровень ПТГ при морбидном ожирении и вторичный гиперпаратиреоз

Хорошо известно, что синтез и секреция ПТГ регулируются содержанием кальция и фосфора в сыворотке крови. Также на уровень ПТГ оказывают влияние уровни 25(OH)D и магния. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), наблюдающийся у пациентов с ожирением в отсутствие хронической болезни почек или других соматических заболеваний, безусловно, может рассматриваться как следствие длительно существующего дефицита витамина D и гипокальциемии.

По данным ряда исследователей, частота ВГПТ у лиц с морбидным ожирением достигает 50% [32–35]. В части работ прослеживается положительная корреляция между уровнем ПТГ и ИМТ при ожирении. Также было показано, что уровень 25(OH)D обратно пропорционален концентрации ПТГ, что позволяет считать ВГПТ прямым следствием дефицита витамина D при ожирении. Возможно, такие факторы, как возраст и длительность ожирения, являются достаточно важными и могут отчасти объяснить разную частоту встречаемости ВГПТ среди людей с ожирением.

В данном аспекте представляет интерес исследование, выполненное в университетском госпитале Упсала (Швеция) [36]. Предметом изучения стал гомеостаз кальция у больных с морбидным ожирением (оценка чувствительности парациотовидных желез к индуцированной гипокальциемии, проведенная с помощью клэмп-метода с последовательным введением цитрата и кальция). H.Nultin и соавт. обследовали 108 пациентов с морбидным ожирением. Все больные исходно имели нормальные сывороточные уровни кальция и креатинина, у 70,4% из них был уровень 25(OH)D в диапазоне 25–75 нмоль/л (т.е. ниже нормы), а у 6,5% – выявлен тяжелый дефицит витамина D [25(OH)D < 25 нмоль/л], и только 23% больных с морбидным ожирением имели нормальный уровень 25(OH)D, при этом повышенный уровень ПТГ обнаружен лишь у 14% лиц с ожирением. Далее 11 больным с морбидным ожирением провели клэмп-тест, группу контроля составили здоровые добровольцы (n=21) с нормальной массой тела и больные (n=15), страдающие первичным гиперпаратиреозом.

Результаты оказались следующими: у всех пациентов с морбидным ожирением чувствительность парациотовидных желез к индуцированной цитратом гипокальциемии оказалась более высокой по сравнению как с больными первичным гиперпаратиреозом, так и со здоровыми добровольцами. Это дает основание предполагать, что ведущую роль в развитии ВГПТ у лиц с ожирением играют не ранние патологические изменения в околотитовидных железах, а дефицит витамина D.

Особый интерес представляют исследования, сфокусированные на пациентах с морбидным ожирением, готовящих-

ся к бариатрическим операциям. В 2006 г. опубликована работа A.Carlin и соавт., в которой суммированы результаты обследований 279 пациентов с морбидным ожирением [33]. Дефицит витамина, считавшийся таковым при уровне 25(OH)D < 20 нг/мл, обнаружен в 60% случаев. Повышенный уровень ПТГ отмечался у 48% пациентов. Обратные корреляционные взаимосвязи выявлены между уровнем 25(OH)D и ИМТ, а также между уровнем ПТГ и ИМТ.

Таким образом, еще до проведения бариатрических вмешательств большинство пациентов с морбидным ожирением имеют дефицит витамина D и ВГПТ, которые могут усугубиться после оперативного лечения и при отсутствии должной коррекции привести к тяжелым нарушениям кальциево-фосфорного обмена.

Лечение

Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D₃), что объясняется большей его эффективностью в сравнении с эргокальциферолом (D₂) в достижении и сохранении целевых уровней 25(OH)D в сыворотке крови [37]. В РФ зарегистрировано несколько лекарственных препаратов в виде масляного и водного раствора. В составе водного раствора колекальциферол (Аквадетрим) жирорастворимый витамин D эмульгирован в мицеллы, что по данным многочисленных исследований способствует облегчению всасывания при различных заболеваниях, связанных с нарушением качества и секреции желчи. В одной капле как масляного, так и водного раствора (Аквадетрим) содержится одинаковое количество колекальциферола – 500 МЕ. В последнее время колекальциферол стал появляться в продаже как биологически активная добавка к пище в виде раствора, капсул или таблеток. Необходимо принять во внимание, что точность дозирования витамина в биологически активной добавке по сравнению с лекарственными средствами может существенно колебаться, что может потребовать более частого контроля его уровней в крови.

Лечение дефицита витамина D (ниже 20 нг/мл) у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы колекальциферола 400 000 МЕ, а для недостаточности витамина D (20–29 нг/мл) – с 200 000 МЕ, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы. Насыщение может проводиться с использованием различных схем терапии.

При дефиците витамина D:

- ежедневный прием – 14 капель (7000 МЕ) в течение 8 нед;
- еженедельный прием – 100 капель (50 000 МЕ) в течение 8 нед;
- ежемесячный прием – 150 000 МЕ в течение 3 мес или 200 000 МЕ в течение 2 мес.

При недостаточности витамина D:

- ежедневный прием – 14 капель (7 000 МЕ) в течение 4 нед;
- еженедельный прием – 100 капель (50 000 МЕ) в течение 4 нед;
- ежемесячный прием – 150 000 МЕ или 200 000 МЕ однократно.

Поддержание уровня 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл:

- ежедневный прием – 2–4 капли (1000–2000 МЕ);
- еженедельный прием – 15–30 капель (7000–14000 МЕ).

Методы коррекции дефицита витамина D и нарушений обмена кальция при ожирении

Потребность детей и взрослых, страдающих ожирением, в витамине D в 2–3 раза превышает суточную дозу, рекомендованную для профилактики в соответствующей возрастной группе [38, 39].

Проведенные исследования подтверждают наличие зависимости между дозой, необходимой для коррекции дефицита витамина D и ИМТ. При назначении колекальциферо-

ла пациентам с выраженным дефицитом витамина D [уровень сывороточного 25(OH)D < 15 нмоль/л] в дозировке 10 000 МЕ/сут между значениями сывороточного 25(OH)D, достигнутыми через неделю лечения, и ИМТ выявлена обратная корреляция – $r = -0,63$, $p < 0,01$ [40]. Авторы сделали заключение, что лица с избыточной массой тела и ожирением для достижения тех же результатов лечения нуждаются в более высоких дозах витамина D.

Повышенная потребность больных ожирением в витамине D должна обязательно учитываться при лечении его дефицита. Для достижения целевого уровня сывороточного 25(OH)D не ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л) при ожирении могут понадобиться дозы витамина D от 7000 до 15000 МЕ/сут. Для поддержания достигнутого результата пациенту требуется прием витамина D в суточной дозе 3000–6000 МЕ.

При лечении больных ВГПТ на фоне морбидного ожирения подбор адекватной дозы витамина D проводится в индивидуальном порядке под контролем уровней сывороточного 25(OH)D и кальция. В данной ситуации возможно использование активных метаболитов витамина D, что в ряде случаев позволяет скорее достичь нормализации уровня ПТТ.

Заключение

Таким образом, наблюдаемая в настоящее время недостаточная обеспеченность витамином D населения РФ обусловлена как низким уровнем его эндогенного синтеза вследствие географического расположения территории страны, так и недостаточным потреблением с пищей. Профилактика и лечение недостатка витамина D и поддержание оптимальной концентрации 25(OH)D в крови у населения позволит улучшить состояние костно-мышечной системы, а также снизить риск развития и улучшить контроль некоторых хронических заболеваний. Современные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по профилактике и лечению дефицита витамина D являются эффективным инструментом в ведении пациентов. Ожирение сопровождается снижением биодоступности витамина D, причем по мере увеличения ИМТ у пациентов наблюдается снижение сывороточной концентрации 25(OH)D и повышение уровня ПТТ крови. При профилактике и лечении дефицита витамина D лицам, страдающим ожирением, требуются более высокие дозы колекальциферола. Патогенетически эта повышенная потребность в витамине D обусловлена распределением витамина в большем объеме жировой ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. 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; 62 (4): 60–84. [Pigarova E.A., Rozhinskaia L.A., Belaia Zh.E. et al. Klinicheskie rekomendatsii rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniiu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh. Problemy endokrinologii. 2016; 62 (4): 60–84 (in Russian).]
2. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2017; 20 (3): 90–101. DOI: 10.14341/osteo2017390-101 [Pigarova E.A., Petrushkina A.A. Neklassicheskie efekty vitamina D. Osteoporoz i osteopatii. 2017; 20 (3): 90–101. DOI: 10.14341/osteo2017390-101 (in Russian).]
3. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 2013; 5 (1): 51–108.
4. 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., Pigarova E.A., Rozhinskaia L.A. Epidemiologiya defitsita vitamina D v Rossiiskoi Federatsii. Osteoporoz i osteopatii. 2018; 21 (3): 15–20. DOI: 10.14341/osteo10038 (in Russian).]
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al; Endocrine Society. 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. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (12): 3908.
6. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 2012; 92 (1): 131–55.
7. Masuyama R, Nakaya Y, Katsumata S et al. Dietary calcium and phosphorus ratio regulates bone mineralization and turnover in vitamin D receptor knockout mice by affecting intestinal calcium and phosphorus absorption. *J Bone Miner Res* 2003; 18 (7): 1217–26.
8. Hochberg Z, Tiosano D, Even L. Calcium therapy for calcitriol-resistant rickets. *J Pediatr* 1992; 121 (5 Pt. 1): 803–8.
9. Benn BS, Ajjade D, Porta A et al. Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k. *Endocrinology* 2008; 149 (6): 3196–205.
10. Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J Nutr* 2004; 134 (11): 3137–9.
11. Reyes-Fernandez PC, Fleet JC. Compensatory Changes in Calcium Metabolism Accompany the Loss of Vitamin D Receptor (VDR) From the Distal Intestine and Kidney of Mice. *J Bone Miner Res* 2016; 31 (1): 143–51.
12. Dunn PM. Sir Robert Hutchison (1871–1960) of London and the causes and treatment of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90 (6): F537–9.
13. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (2): 394–415.
14. Kim S, Yamazaki M, Zella LA et al. Activation of receptor activator of NF-kappaB ligand gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is mediated through multiple long-range enhancers. *Mol Cell Biol* 2006; 26 (17): 6469–86.
15. Lieben L, Masuyama R, Torrekens S et al. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest* 2012; 122 (5): 1803–15.
16. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1116: 281–90.
17. Qing H, Ardeshirpour L, Pajevic PD et al. Demonstration of osteocytic perilacunar/canalicular remodeling in mice during lactation. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (5): 1018–29.
18. Чернова Т.О. Визуализация и количественный анализ при остеопорозе и остеопатии. Мед. визуализация. 2005; 1: 111–21. [Chernova T.O. Vizualizatsiya i kolichestvennyi analiz pri osteoporoze i osteopatii. Med. vizualizatsiya. 2005; 1: 111–21 (in Russian).]
19. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Краткое изложение клинических рекомендаций по диагностике и лечению остеопороза Российской ассоциации эндокринологов. Остеопороз и остеопатии. 2016; 19 (3): 28–36. [Mel'nicenko G.A., Belaia Zh.E., Rozhinskaia L.A. et al. Kratkoe izlozhenie klinicheskikh rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu osteoporoza Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov. Osteoporoz i osteopatii. 2016; 19 (3): 28–36 (in Russian).]
20. Pike JW, Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46 (4): 815–43. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.001
21. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 2016; 96 (1): 365–408.
22. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. Ожирение и метаболизм. 2012; 9 (2): 33–42. [Pleshcheva A.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Vitamin D i metabolism: fakty, mify i predubezheniya. Ozhirenie i metabolism. 2012; 9 (2): 33–42 (in Russian).]
23. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2009; 339: 843–6. DOI: 10.1136/bmj.b3692
24. Winzenberg T, van der Mei I, Mason RS et al. Vitamin D and the musculoskeletal health of older adults. *Aust Fam Physician* 2012; 41: 92–9.
25. Gendelman O, Itzhaki D, Makarov S et al. A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain. *Lupus* 2015; 24: 483–9. DOI: 10.1177/0961203314558676
26. Worthman J, Matsuoka L, Chen T et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–3.
27. Arunabh S, Pollak S, Yeh J et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 157–61.
28. Hypponen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes Care* 2006; 29 (10): 2244–6.
29. Lagunova Z, Porojnicu A, Lindberg F et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009; 29 (9): 3713–20.
30. McGill A, Stewart J, Lithander F et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutrition J* 2008; 7: 4.
31. Aasheim E, Hofso D, Hjelmestaeth J et al. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 362–9.

32. Ybarra J, Sanchez-Hernandez J, Perez A. Hypovitaminosis D and morbid obesity. *Nurs Clin North Am* 2007; 42: 19–27.
33. Carlin A, Rao D, Meslemani A et al. Prevalence of vitamin D depletion among morbidly obese patients seeking gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 98–103.
34. Sanchez-Hernandez J, Ybarra J, Gich I et al. Effects of bariatric surgery on vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: a prospective study. *Obes Surg* 2005; 15: 1389–95.
35. Snijder MB, van Dam RM, Visser M et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4119–23.
36. Hultin H, Edfeldt K, Sundbom M, Hellman P. Left-Shifted Relation between Calcium and Parathyroid Hormone in Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (8): 3973–81.
37. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al. Human serum 25-hydroxychole-calciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (1): 204–10.
38. Evaluation, Treatment and Prevention of vitamin D Deficiency. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30.
39. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 4: 60–84. [Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniiu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh. *Problemy endokrinologii*. 2016; 4: 60–84 (in Russian).]
40. Lee P, Greenfield J, Seibel M et al. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *Am J Med* 2009; 122 (11): 1056–60.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пигарова Екатерина Александровна – канд. мед. наук, и.о. дир. ИВИДПО, вед. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: kpigarova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>

Мазурина Наталья Валентиновна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>

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

Ekaterina A. Pigarova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: kpigarova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>

Natalya V. Mazurina – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Аутоиммунный полиглангулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция)

Е.А.Трошина^{✉1}, А.А.Ларина¹, М.А.Терехова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉troshina@inbox.ru

Аннотация

Заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, тиреопатии, аутоиммунные полиглангулярные синдромы, надпочечниковая недостаточность, аутоиммунная офтальмопатия и т.д.), в развитии которых важную роль играют нарушения иммунного ответа, относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека, профилактика и ранняя диагностика которых нередко затруднены из-за наличия латентных фаз течения болезни. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы (АПС) представляют собой поражение двух и более эндокринных желез, характеризующееся полиорганной недостаточностью. В российской классификации синдром подразделяется на 2 основных подтипа: АПС 1-го типа (распространенность варьирует от 1:9 тыс. до 1 на 200 тыс. населения) и АПС 2-го типа (распространенность составляет 1,4–4,5 случая на 100 тыс. населения). Другие классификации предусматривают выделение скрытых (латентных и потенциальных форм заболевания). Пациенты, страдающие АПС, – особая когорта лиц, требующая тщательного наблюдения и проведения регулярного скрининга на предмет прогнозирования или выявления вновь возникших компонентов в составе АПС. Широкая распространенность и высокая заболеваемость, инвалидизирующие осложнения, репродуктивные потери – все это характерно для аутоиммунных эндокринопатий и является важнейшим вызовом сегодняшнего дня. В лекции суммированы ключевые клинико-диагностические характеристики АПС, предложены практические подходы к терапии данных синдромов, обозначены ключевые лабораторные маркеры для динамического мониторинга заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный полиглангулярный синдром, хроническая надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный тиреодит, сахарный диабет 1-го типа, гипопаратиреоз, гипотиреоз, главный комплекс гистосовместимости человека.

Для цитирования: Трошина Е.А., Ларина А.А., Терехова М.А. Аутоиммунный полиглангулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция). Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 91–96. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190361

Lecture

Polyglandular autoimmune syndrome in adults: molecular genetic and clinical characteristics (lecture)

Ekaterina A. Troshina^{✉1}, Anna A. Larina¹, Maria A. Terekhova²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉troshina@inbox.ru

Abstract

Endocrine system disorders (diabetes mellitus, thyroid gland pathologies, polyglandular autoimmune syndromes, adrenal insufficiency, autoimmune ophthalmopathy and others) in development of which immune response disorders play an important role are among the most severe chronic human diseases prevention and early diagnostics of which are often hampered by disease clinical course latent phases. Polyglandular autoimmune syndromes (PAS) comprise damage of two or more endocrine glands characterized with multiple organ failure. In Russian classification the syndrome is divided into 2 main subtypes: PAS type 1 (the prevalence varies from 1:9 thousands to 1 per 200 thousands population) and PAS type 2 (the prevalence is 1.4–4.5 cases per 100 thousands population). Other classifications comprise hidden (latent and potential) forms of the disorder. Patients with PAS are a special cohort that requires careful monitoring and regular screening for prognosis and detection of new components of PAS. High prevalence and incidence rates, disabling complications, and reproductive losses – all of these are common in autoimmune endocrinopathies and are an important challenge at present. The lecture summarizes key clinical and diagnostic characteristics of PAS, proposes practical approach to these syndromes treatment, and specifies key laboratory markers for the disorder dynamics monitoring.

Key words: polyglandular autoimmune syndrome, chronic adrenal insufficiency, autoimmune thyroiditis, diabetes mellitus type 1, hypoparathyroidism, hypothyroidism, human leukocyte antigens.

For citation: Troshina E.A., Larina A.A., Terekhova M.A. Polyglandular autoimmune syndrome in adults: molecular genetic and clinical characteristics (lecture). Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 91–96. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190361

Аутоиммунные полиглангулярные синдромы (АПС) представляют собой гетерогенную группу клинических состояний, характеризующихся функциональным нарушением множества эндокринных желез вследствие потери иммунной толерантности. Эти синдромы также часто сопровождаются аутоиммунным поражением неэндокринных органов, включая такие состояния, как алопеция, витилиго, целиакия, аутоиммунный гастрит с дефицитом витамина В₁₂ и др.

Впервые классификация АПС, указывавшая на существование четырех основных типов, была представлена в 1980 г. M. Neufeld и R. Blizzard [1]; табл. 1. Принимая во внимание широкий спектр компонентов и вариантов заболевания, АПС обычно подразделяется на редкий ювенильный тип (1-й тип) и более распространенный взрослый тип (2–4-й). АПС 1-го типа вызывается моногенной

мутацией, тогда как АПС 2–4-го типа имеет полигенный тип наследования. Для АПС взрослых классификация носит клинический характер. Они манифестируют в одном и том же возрасте, имеют идентичное гендерное распределение и общие генетические и иммунологические маркеры. Манифестация заболевания может происходить с раннего детства до старости, и новые компоненты синдрома могут появляться на протяжении всей жизни. Наблюдаются значительные различия в частоте и характере аутоиммунных заболеваний у пациентов и членов их семей, и риск развития тех или иных аутоиммунных заболеваний, вероятно, обусловлен сочетанием генетической восприимчивости и факторов окружающей среды. При присоединении новых компонентов синдрома один тип АПС взрослых может быть переклассифицирован в другой.

Таблица 1. Классификация АПС согласно данным M.Neufeld, R.Blizzard (1980 г.) [1]

Table 1. Polyglandular autoimmune syndromes (PAS) classification according to M.Neufeld, R.Blizzard data (1980 г.) [1]

АПС 1	Хронический кандидоз, хронический гипопаратиреоз, первичная ХНН (необходимо присутствие двух компонентов)
АПС 2	Первичная ХНН (присутствует всегда) + аутоиммунные заболевания щитовидной железы и/или СД 1
АПС 3	Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, ассоциированные с другими аутоиммунными заболеваниями (исключая первичную ХНН и/или гипопаратиреоз) + СД 1 – 3А + атрофический гастрит, пернициозная анемия – 3В + алопеция, витилиго, миастения – 3С
АПС 4	Комбинации заболеваний, не включенные в предыдущие группы

АПС характеризуются циркулирующими аутоантителами (аутоАТ) к органам-мишеням и лимфоцитарной инфильтрацией пораженных тканей, что в конечном итоге приводит к недостаточности органов.

Патогномоничным для развития первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза является наличие антител (АТ) к 21-гидроксилазе, для развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы – АТ к тиреопероксидазе (ТПО), к тиреоглобулину и к рецептору тиреотропного гормона. При сахарном диабете 1-го типа (СД 1) диагностируются АТ к β -клеткам поджелудочной железы (ICA), глутаматдекарбоксилазе-65 (GADA), инсулину (IAA), тирозинфосфатазе (IA-2) и транспортеру цинка 8" (ZnT8); при аутоиммунном гастрите и/или пернициозной анемии – АТ к париетальным клеткам желудка (PCA) и АТ к внутреннему фактору (IF), для целиакии характерно наличие АТ к эндомизию (EmA-IgA), глиадину (AGA-IgA и IgG) и тканевой транслугтаминазе (tTGA).

В клинической практике у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием манифестация других компонентов АПС чаще диагностируется лишь после разного по продолжительности латентного периода. Развитию клинической картины заболевания обычно предшествует длительная фаза скрытых аутоиммунных изменений на клеточном уровне, что требует проведения скрининга на предмет наличия циркулирующих АТ, релевантных для других компонентов АПС.

АПС 2-го типа

Распространенность АПС 2-го типа в популяции составляет около 1,4–4,5 на 100 тыс. населения. При этом статистические данные о распространенности АПС 3 и 4-го типа отсутствуют. Манифестация заболевания происходит в возрасте 20–60 лет и наиболее часто приходится на III–IV декаду жизни, преобладает главным образом среди женского пола в соотношении 3–4:1, крайне редко встречается у детей.

АПС 2-го типа представляет собой обязательное сочетание хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН) и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и/или СД 1, которое может сопровождаться широким спектром аутоиммунных заболеваний неэндокринного генеза.

Среди пациентов с АПС 2-го типа наиболее часто в сочетании с ХНН встречаются аутоиммунные заболевания щитовидной железы – в 69–82% случаев, СД 1 представлен несколько реже – в 30–52% случаев.

Клинические аспекты и лабораторные показатели при наличии эндокринного заболевания аутоиммунной природы идентичны как при изолированной форме, так и в составе АПС. Другие заболевания аутоиммунного генеза, не являющиеся основными компонентами при АПС 2-го типа, также встречаются у этих пациентов, однако в меньшей степени по сравнению с пациентами с ювенильным типом АПС – 1-го типа. Гипергонадотропный гипогонадизм представлен у пациентов с АПС 2-го типа в 4–9% случаев, витилиго встречается у 4,5–11% пациентов, алопеция – 1–4%, хронический гепатит – 4%, хронический атрофический га-

стрит с пернициозной анемией или без нее – в 4,5–11% случаев.

У пациентов с одним аутоиммунным заболеванием развитие второго в течение жизни происходит в 25% случаев, а при наличии болезни Аддисона – в 50% случаев, при этом манифестацию одного аутоиммунного заболевания от возникновения других компонентов синдрома может отделять много лет.

Одновременное развитие 2 и более аутоиммунных заболеваний происходит редко. Чаще АПС взрослых вначале представляет собой изолированное эндокринное аутоиммунное заболевание: болезнь Аддисона, хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса или СД 1, иногда в виде второстепенных признаков (витилиго, пернициозная анемия, овариальная дисфункция, алопеция, хронический атрофический гастрит), к которым в последующем присоединяются другие компоненты синдрома. Клинические признаки компонентов АПС 2-го типа имеют тенденцию развиваться в определенной последовательности: СД 1 развивается в целом до аутоиммунного заболевания надпочечников, тогда как аутоиммунные заболевания щитовидной железы развиваются до, одновременно или после манифестации ХНН. Болезнь Грейвса часто диагностируется прежде болезни Аддисона, тогда как хронический аутоиммунный тиреоидит выявляется одновременно или после манифестации ХНН.

Неполные формы АПС

Дополнительно выделяются неполные (латентные) формы АПС. Пациенты с СД 1 и/или аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы с положительными АТ к коре надпочечников в сыворотке крови или пациенты с болезнью Аддисона и аутоАТ к ткани щитовидной железы и/или островковым клеткам поджелудочной железы должны быть классифицированы как пациенты с неполным АПС 2-го типа, независимо от истории заболеваемости их семьи. Хотя эти пациенты не могут быть классифицированы в полной мере как пациенты с АПС 2-го типа, они являются «пограничными» и могут манифестировать в АПС 2-го типа в будущем. Неполная (латентная) форма АПС подразделяется на субклиническую и потенциальную. Субклиническая форма представляет собой наличие одного аутоиммунного заболевания в сочетании с одним и более серологическими маркерами других основных составляющих АПС, а также субклиническое нарушение функции второго органа-мишени. Потенциальная форма АПС характеризуется наличием одного эндокринного аутоиммунного заболевания в сочетании с АТ к другим органам, но без нарушения их функций.

При этом латентные формы встречаются в популяции гораздо чаще, чем клинически манифестировавший синдром. У пациентов с СД 1 без клинических проявлений надпочечниковой недостаточности АТ к ткани коры надпочечников выявляются в 0,4–1,6% случаев. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы такие АТ обнаружены в 1% случаев. Риск развития клинической надпочечниковой недостаточности в обоих случаях составляет около 30%. При этом у пациентов с изолиро-

Таблица 2. Классификация АПС 3-го типа (C.Betterle и соавт., 2001)
Table 2. PAS type 3 classification (C.Betterle et al, 2001)

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы			
• Хронический аутоиммунный тиреоидит • Болезнь Грейвса • Идиопатическая микседема • Эндокринная офтальмопатия • Асимптоматический аутоиммунный тиреоидит			
Тип 3А	Тип 3В	Тип 3С	Тип 3D
• СД 1 • Лимфоцитарный гипопаратирит • Аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирата) • Преждевременное угасание яичников (гипергонадотропный гипогонадизм)	• Хронический атрофический гастрит • Пернициозная анемия • Целиакия • Аутоиммунный гепатит • Первичный билиарный цирроз • Хронические воспалительные заболевания кишечника	• Витилиго • Алопеция • Миастения • Синдром мышечной скованности (Stiff-man синдром) • Рассеянный склероз	• Системная красная волчанка • Дискоидная красная волчанка • Смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа) • Серонегативный ревматоидный артрит • Системный склероз • Синдром Шегрена • Болезнь Верльгофа • Антифосфолипидный синдром • Васкулиты

ванной болезнью Аддисона АТ, патогномоничные для развития аутоиммунного тиреоидита или болезни Грейвса, встречаются в 40–58%, а к ткани поджелудочной железы – в 6–20% случаев.

АПС 3-го типа

АПС 3-го типа представляет собой комбинацию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит/диффузный токсический зоб/эндокринная офтальмопатия/идиопатическая микседема) с одним или несколькими другими аутоиммунными – как эндокринными, так и неэндокринными – заболеваниями, манифестирующих у взрослых, характеризующуюся отсутствием нарушения функции коры надпочечников и гипопаратиреоза.

В 2001 г. представлена расширенная классификация АПС 3-го типа, в которой синдром подразделяется на подтипы: к подтипу 3А АПС относятся СД 1, болезнь Хирата (аутоиммунный инсулиновый синдром), лимфоцитарный гипопаратирит, преждевременное угасание функции яичников (гипергонадотропный гипогонадизм), к подтипу 3В – хронический атрофический гастрит, пернициозная анемия, целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз. Подтип 3С составляют заболевания витилиго, алопеция, миастения, синдром мышечной скованности (Stiff-man синдром), рассеянный склероз, подтип 3D – системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа), серонегативный ревматоидный артрит, системный склероз, синдром Шегрена, болезнь Верльгофа, антифосфолипидный синдром, васкулиты (табл. 2).

Наиболее часто встречается сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и СД 1. У взрослых пациентов с СД 1 в 1/3 случаев присутствуют АТ к ткани щитовидной железы. Так, АТ к ТПО встречаются в 15–30% случаев, что значимо выше показателей в группе контроля у пациентов без СД 1 – 2–10% соответственно. Распространенность субклинического гипотиреоза среди пациентов с СД 1 варьирует от 13 до 20%, тогда как в недиабетической популяции этот показатель составляет 3–6%, преобладая среди женщин старшей возрастной группы. Субклинический тиреотоксикоз у таких пациентов диагностируется в среднем в 6–10% случаев, что также значительно выше, чем в общей популяции – 0,5%.

Относительные риски почти всех других аутоиммунных заболеваний при болезни Грейвса или тиреоидите Хашимото также значительно повышены (больше 10 для пернициозной анемии, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, болезни Аддисона, целиакии и витилиго). При аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы целиакия диагностируется в 5–7% случаев, при этом у паци-

ентов с целиакией положительные титры АТ, характерных для аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и/или СД 1, выявляются в 10–30% случаев.

Повышенный уровень АТ к ткани щитовидной железы у пациентов с витилиго определяется в 20,8% случаев. По данным метаанализа у пациентов с витилиго распространенность аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (отношение шансов – ОШ 3,932), в частности хронического аутоиммунного тиреоидита (ОШ 5,879), значительно выше по сравнению с группой контроля.

АПС 4-го типа

АПС 4-го типа включает в себя комбинации аутоиммунных заболеваний, не представленных в вышеуказанных группах: первичная ХНН в сочетании с одной или несколькими второстепенными аутоиммунными патологиями (аутоиммунный гипопитуитаризм, гипергонадотропный гипогонадизм, атрофический гастрит, целиакия, пернициозная анемия, миастения, алопеция, витилиго), включая основные составляющие АПС 1 и 2-го типов (канديدоз, гипопаратиреоз, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, СД 1). АПС 4-го типа представляет собой разнородный по аутоиммунным патологиям синдром и, будучи менее четко определенным, он часто неправильно трактуется как сочетанная патология, а не как полигландулярный синдром, потенциальный для развития других аутоиммунных заболеваний.

Молекулярно-генетические характеристики АПС взрослых

АПС взрослых (АПС 2, 3 и 4-го типов) являются многофакторными заболеваниями с полигенным типом наследования и могут быть представлены в нескольких поколениях одной семьи, при этом болезнь проявляется не у всех лиц соответствующего генотипа. Одну из ключевых ролей в развитии АПС взрослых играет экспрессия соответствующих аллелей генов HLA II класса, расположенных на коротком плече хромосомы 6.

Главный комплекс гистосовместимости: роль в развитии АПС

Главный комплекс гистосовместимости человека (HLA) – представлен в клетках в двух видах: в виде группы генов (примерно 50 генов), расположенных у человека в хромосоме 6, или в виде полипептидных молекул, размером от 9–11 до 13–30 аминокислотных остатков, кодируемых этими генами, встраиваемыми в мембрану клеток и становящимися рецепторами. Гены HLA делят на 4 класса: I класс включает гены локусов A, B, C; II класс – D-область (D-, DR-, DQ-, DP-сублокусы); III класс – полиморфные гены, контролируемые синтез компонентов комплемента (C2, C4A, C4B),

Таблица 3. Взаимосвязи между HLA и аутоиммунными эндокринопатиями и другими аутоиммунными заболеваниями
Table 3. Relationship between autoimmune endocrinopathies and other autoimmune disorders

Заболевание	Частота, %			
	HLA	пациенты	контроль	относительный риск
Идиопатическая болезнь Аддисона	D/DR3	69	26,3	6,3
Болезнь Грейвса	D/DR3	56	26,3	3,7
Инсулинозависимый диабет	D/DR3	56	28,2	3,3
	D/DR4	75	32,2	6,4
	D/DR2	10	30,5	0,2
Миастения Гравис	D/DR3	50	28,2	2,5
Синдром Шегрена	D/DR3	78	26,3	9,7
Атрофический тиреоидит	DR3	64	23,8	5,7
Тиреоидит Хашимото	DR5	53	26,3	3,1
Злокачественная анемия	Dw5	25	5,8	5,4

пропердинового фактора (Bf) и другие; IV класс – гены, связь которых с HLA только предполагается. HLA принимает участие в реализации важных биологических феноменов: регулирует уровень и синтез стероидных гормонов, антигены гистосовместимости осуществляют генетический контроль иммунного ответа, HLA-антигены участвуют в межклеточном взаимодействии, контролируют активность комплемента, обуславливают устойчивость и восприимчивость организма к ряду заболеваний. В настоящее время считают, что любое заболевание возникает в результате взаимодействия средовых и генетических факторов.

Как уже отмечено, белки системы HLA играют весьма важную роль в осуществлении иммунологического процесса. Во-первых, молекулы HLA I класса, встроенные в мембрану всех ядерных клеток человека, соединяются с процессируемыми собственными цитозольными белками и служат сигналом, благодаря которому иммунная система отличает «свои» клетки от «чужих», или превратившихся в «чужие» в результате мутаций. Кроме того, молекулы HLA I класса способны «выставлять» на мембране клеток процессируемые чужеродные внутриклеточные антигены, например вирусные антигены. В этом случае, равно как и при представлении процессируемых измененных в результате мутации собственных цитозольных белков, они распознаются Т-киллерами, и клетка уничтожается. Во-вторых, молекулы HLA II класса представляют (презентируют) чужеродные внеклеточные антигены, проникшие в организм, поглощенные и процессируемые антигенпредставляющей клеткой (например, моноцитом-макрофагом) соответствующим клеткам иммунной системы для распознавания и запуска процесса формирования иммунного ответа. Таким образом, основными условиями, способствующими возникновению аутоиммунитета, служат генетическая предрасположенность и воздействие факторов внешней среды.

Взаимосвязи между HLA и аутоиммунными эндокринопатиями и другими аутоиммунными заболеваниями представлены в табл. 3.

Система HLA играет ключевую роль в процессировании и презентации антигенов. Презентация антигена генами HLA I и II классов является принципиально важным фактором развития аутоиммунных заболеваний, в том числе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. При этом запускается сложное взаимодействие между антигеном (-ами), присутствующим (-и) на клетках-мишенях и вырабатываемым (-и) этими клетками, антигенпрезентирующими клетками, хелперно-индукторными Т-лимфоцитами CD4, эффекторными Т-лимфоцитами и супрессорными (регуляторными)/цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8, и выработка активированным таким образом Т-лимфоцитами интерферона γ , а

также определенных цитокиновых профилей (т.е. клеток TH1 и TH2) и связующих молекул (например, молекул межклеточной адгезии, белков теплового шока и т.д.). Все они играют важную роль в координации иммунного ответа.

Чувствительность более чем к 40 заболеваниям, имеющим в своем патогенезе аутоиммунный компонент, ассоциирована с HLA-A1, B8, DR3. Эти заболевания разделены на несколько групп. К группе органоспецифических заболеваний можно отнести хронический аутоиммунный тиреоидит. Установлено, что антигены гистосовместимости ответственны не только за предрасположенность к развитию заболеваний, но и за сроки возникновения, характер течения и исход патологического процесса. HLA-гены кодируют особенности иммунного статуса и могут определять предрасположенность к возникновению аутоиммунных нарушений, которым также отводят существенное место в возникновении патологии эндокринной системы.

Иммуногенетические факторы имеют важное значение в развитии патологии щитовидной железы. Отмечены ассоциации аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с HLA-B8, DR3, DR4. В основе хронического аутоиммунного тиреоидита лежит образование аутоАТ к различным компонентам щитовидной железы, нарушающих синтез тиреоидных гормонов и разрушающих клетки щитовидной железы. Недавние исследования обнаружили, что имеется обобщенный наследственный фактор, который ведет к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы у больных инсулинозависимым СД. Так, гаплотип HLA DQA1*0301-DQB1*0302 более часто встречается у пациентов с СД 1 с положительными АТ к ТПО, по сравнению с пациентами с СД 1 с отрицательными АТ к ТПО. Другой гаплотип DQA1*0501-DQB1*0201 менее часто обнаруживается у пациентов с СД 1 с положительными АТ к ТПО. При этом частота DQB1*0301 – протективного гена СД 1 – более низкая у пациентов с СД, чем у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и СД. И наоборот, частота DRB1*04-DQB1*0302, предрасполагающего к СД гена, выше у пациентов с СД 1, чем у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и СД. Пациенты с СД 1 с HLA DRB1*0405/DQA1*0301/DQB1*0302 гаплотипом находятся вне риска аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

Критерии, которые позволяют утверждать, что аутоиммунный ответ связан с аутоиммунными болезнями:

1. Наличие аутоАТ или аутореактивных Т-клеток со специфичностью, направленной по отношению к органу.
2. аутоАТ и/или Т-клетки, которые выявляют в участке тканевого повреждения.
3. Уровень аутоАТ или отвечающих на антиген Т-клеток отражает активность болезни.

4. Подавление аутоиммунного ответа приводит к улучшению состояния больного.
5. Перенос АТ или Т-клеток во вторичного хозяина приводит к развитию болезни у реципиента.
6. Иммунизация аутоантигеном индуцирует аутоиммунный ответ, вызывающий болезнь.

В работах отдельных авторов у пациентов с АПС 2-го типа определена ассоциация со специфичностью *HLA-DR3*, и в частности с гаплотипом *DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201*, тогда как ассоциация со специфичностью *HLA-DR4* представляется сомнительной и встречается лишь при сочетании болезни Аддисона с СД 1 или АТ к ткани поджелудочной железы. В крупных зарубежных исследованиях подтверждено значимое увеличение частоты встречаемости гаплотипов *DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201* и *DRB1*0404-DQA1*0301-DQB1*0302* у пациентов с ХНН, в том числе в составе АПС 2-го типа, независимо от присутствия СД 1 и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Ассоциация с данными гаплотипами, в особенности наличие гетерозиготного генотипа *DR3/DR4*, является независимым фактором риска развития ХНН.

С болезнью Аддисона, как изолированной, так и в составе АПС, также ассоциированы полиморфные маркеры генов *HLA I* класса: *HLA-B8*, *MICA5.1*. Особое значение имеет выявление гомозиготности по аллелю 5.1 гена *MICA* [2]. Однако, по данным Z. Gombos и соавт., независимого от специфичности *HLA-DR3* влияния гена *MICA* на развитие первичной надпочечниковой недостаточности в российской и финской популяциях не обнаружено. К протективным для развития ХНН и АПС 2-го типа генам относятся специфичности гена *DRB1*: *DR1*, *DR7*, *DR13* и *DR14*, в особенности гаплотипы *DRB1*0101-DQA1*0101-DQB1*0501*, *DRB1*0701-DQB1*0202*, при наличии которых отмечается отрицательная корреляция с развитием первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза.

Генетическую предрасположенность к развитию АПС 3-го типа (аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в сочетании с СД 1) определяет прежде всего наличие гаплотипа *DR3-DQB1*0201*. Взаимосвязь подтверждена как при наличии изолированного СД 1 или аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, так и при их сочетании. В отношении гаплотипа *DR4-DQB1*0302* установлена стойкая взаимосвязь с СД 1, но не с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

Большое значение в развитии АПС взрослых имеет ряд генов, не относящихся к комплексу *HLA*. К таким генам-кандидатам относят ген *CTLA-4* (citotoxic T lymphocyte antigen gene), кодирующий поверхностные антигены цитотоксических Т-лимфоцитов и замедляющий активацию эффекторных Т-клеток. Снижение экспрессии или активности этого гена, вызванное его полиморфизмом, предрасполагает к развитию аутоиммунных заболеваний.

По данным метаанализа европейских исследований подтверждена значимая роль аллеля G однонуклеотидного полиморфизмов (SNP) *rs231775 (AG49)* и *rs3087243 (CT60)* гена *CTLA-4* для развития надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза, в том числе в составе АПС 2-го типа.

Присутствие аллеля G полиморфизма *CT60* гена *CTLA-4* предрасполагает к развитию АПС взрослых. Наличие генотипа G/G полиморфизма *CT60* гена *CTLA-4* является предиктором развития АПС взрослых и чаще встречается при данном заболевании по сравнению со здоровыми людьми.

Помимо упомянутых геном-кандидатов для развития АПС взрослых является ген *PTPN22* (the protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22), кодирующий фермент тирозинфосфатазу 22, который ингибирует активацию эффекторных Т-клеток. Наличие аллеля T полиморфизма *rs2476601 (+1858)* гена *PTPN22* ассоциировано с развитием АПС взрослых.

Ген *FOXP3* (forkhead box P3) – фактор транскрипции, непосредственно и косвенно регулирующий более 300 генов, интенсивность экспрессии которых определяет супрессивную активность регуляторных Т-лимфоцитов (Трег-клеток) в отношении эффекторных Т-лимфоцитов. Достоверное снижение интенсивности экспрессии гена *FOXP3* определяется при СД 1 и LADA. В ряде исследований установлена взаимосвязь гаплотипа 10-Т полиморфизма *FOXP3(TC)n* с развитием СД 1 и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы при АПС 3-го типа. При этом данных о взаимосвязи полиморфизмов гена *FOXP3* с первичной надпочечниковой недостаточностью не выявлено.

Полиморфизм *VNTR* (number tandem repeat gene) гена инсулина (*INS*) ассоциирован с развитием СД 1, однако не подтвердил своего влияния в отношении возникновения болезни Аддисона, целиакии, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и АПС 2-го типа в целом.

Ген *CYP27B1* гидроксилазы кодирует фермент, посредством действия которого происходит синтез кальцитриола – 1,25(OH)₂D₃ – активной формы витамина D₃, участвующего в регуляции иммунного ответа и пролиферации клеток. Полиморфизм C/A промотора (-1260) гена *CYP27B1* вносит вклад в развитие всех компонентов АПС 2-го типа – болезни Аддисона, аутоиммунного тиреоидита, болезни Грейвса и СД 1, при этом полиморфизм C/T интрона 6 (+2838) *CYP27B1* оказывает влияние только на развитие хронического аутоиммунного тиреоидита.

Дополнительная информация

Статья подготовлена в рамках гранта Российского научного фонда «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

Номер проекта 17-75-30035.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L, ed. Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders. New York: Academic Press, 1980; p. 357–65.
2. Gombos Z, Hermann R, Kiviniemi M et al. Analysis of extended human leukocyte antigen haplotype association with Addison's disease in three populations. Eur J Endocrinol 2007; 157: 757–61.
3. Hansen MP, Kahaly GJ. Autoimmune polyglandular syndromes Dtsch Med Wochenschr 2013; 138 (7): 319–26; quiz 327–8. DOI: 10.1055/s-0032-1327355
4. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. Eur J Endocrinol 2009; 161 (1): 11–20.
5. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? Clin Exp Immunol 2004; 137 (2): 225–33.
6. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Y Shoenfeld, R Cervera, ME Gershwin, eds. Humana Press, Totowa, NJ. 2008.
7. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. Endocr Rev 2002; 23 (3): 327–64. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.3.0466>
8. Betterle C, Volpato M, Greggio AN, Presotto F. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome). J Pediatr Endocrinol Metab 1996; 9 (1): 113–23.
9. Albergoni P, Gazzola MV, Slanzi E et al. HLA-DR and DQ associations with autoimmune Addison's disease in Italian patients. Genes Immunity 2003; 4 (1): S35.
10. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Clinical Immunology and Allergy. Acta Bio Medica 2003; 74: 9–33.
11. Golden B, Levin L, Ban Y et al. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (8): 4904–11.
12. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. Nutrients 2018; 10 (7): 814. DOI: 10.3390/nu10070814
13. Fan KC, Yang TH, Huang YC. Vitiligo and thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Dermatol 2018; 28 (6): 750–63. DOI: 10.1684/ejd.2018.3449.

14. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol* 2012; 167 (6): 1224–35. DOI: 10.1111/j.1365-2133
15. Klein J, Stato A. The HLA System. First of two Parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 702–9.
16. Klein J, Stato A. The HLA System. Second of two Parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 782–6.
17. Huang W, Connor E, Dela Rosa T et al. Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the Autoimmune Polyglandular Syndrome, the Human Leukocyte Antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cells autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2259–63.
18. Erichsen M, Lovås K, Skinningsrud B et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (12): 4882–90.
19. Flesch BK, Matheis N, Alt T et al. HLA class II haplotypes differentiate between the adult autoimmune polyglandular syndrome types II and III. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (1): E177–82. DOI: 10.1210/jc.2013-2852
20. Triolo TM, Baschal EE, Armstrong TK et al. Homozygosity of the Polymorphism MICA5.1 Identifies Extreme Risk of Progression to Overt Adrenal Insufficiency among 21-Hydroxylase Antibody-Positive Patients with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (11): 4517–23.
21. Huber A, Menconi F, Corathers S et al. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev* 2008; 29: 697–725.
22. Villano MJB, Huber AK, Greenberg DA et al. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1458–66.
23. Houcken J, Degenhart C, Bender K et al. PTPN22 and CTLA-4 Polymorphisms Are Associated With Polyglandular Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (5): 1977–84. DOI: 10.1210/clinem.2017-02577
24. Dultz G, Matheis N, Dittmar M et al. CTLA-4 CT60 polymorphism in thyroid and polyglandular autoimmunity. *Horm Metab Res* 2009; 41 (6): 426–9.
25. Skinningsrud B, Husebye ES, Gervin K et al. Mutation screening of PTPN22: association of the 1858T-allele with Addison's disease. *Eur J Human Genetics* 2008; 16: 977–82.
26. Никонова Т.В. Сахарный диабет 1 типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуно-генетические и гормонально-метаболические аспекты. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
[Nikonova T.V. Sakharnyy diabet 1 tipa i latentnyy avtoimmunnyy diabet vzroslykh (LADA): klinicheskie, immuno-geneticheskie i gormonal'no-metabolicheskie aspekty. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2011 (in Russian).]
27. Owen CJ, Eden JA, Jennings CE et al. Genetic association studies of the FOXP3 gene in Graves' disease and autoimmune Addison's disease in the United Kingdom population. *J Mol Endocrinol* 2006; 37 (1): 97–104.
28. Lopez ER, Lange B, Kahles H et al. Insulin gene polymorphisms in type 1 diabetes, Addison's disease and the polyglandular autoimmune syndrome type II. *BMC Med Genet* 2008; 9: 65.
29. Lopez ER, Zwermann O, Segni M et al. A promoter polymorphism of the CYP27B1 gene is associated with Addison's disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and type 1 diabetes mellitus in Germans. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (2): 193–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ларина Анна Александровна – врач-эндокринолог, внештат. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0622-2141>

Терехова Мария Александровна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: terexova@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6420-8674>; eLibrary SPIN: 1619-0505

Ekaterina A. Troshina – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Anna A. Larina – Endocrinologist, Endocrinology Research Centre. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0622-2141>

Maria A. Terexhova – student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: terexova@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6420-8674>; eLibrary SPIN: 1619-0505

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике

Т.А.Гребенникова, В.В.Трошина, Ж.Е.Белая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
grebennikova@hotmail.com

Аннотация

Целью обзора является освещение основных показателей фосфорно-кальциевого обмена, маркеров остеопороза, генетических предикторов заболевания и их значимости в практике клинициста. Остеопороз является распространенной проблемой общественного здравоохранения, которая нередко недооценивается. Заболевание часто диагностируется ретроспективно после развития низкотравматического перелома. До 25% низкотравматических переломов обусловлены вторичным остеопорозом или другими причинами нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Для дифференциальной диагностики остеопороза необходимо исследование основных показателей фосфорно-кальциевого обмена: фосфора и кальция. Маркеры костного ремоделирования: костно-специфическая щелочная фосфатаза, остеокальцин, N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа, C-концевой телопептид коллагена 1-го типа, имеют значение для динамической оценки эффективности лечения остеопороза и должны использоваться более широко. Использование анализа полиморфизма генов *COL1A1*, *CALCR*, *VDR* для изучения предрасположенности к развитию остеопороза остается обсуждаемым вопросом и требует дальнейшего исследования. Для написания данного обзора нами проанализирована отечественная и зарубежная литература, преимущественно опубликованная в последние 5 лет и посвященная проблеме остеопороза. На основании изученных материалов сформировано глубокое понимание специфики использования показателей фосфорно-кальциевого обмена, маркеров остеопороза и встречающегося полиморфизма генов в рутинной клинической практике. Таким образом, характер изложенного материала носит практический характер для клинициста.

Ключевые слова: остеокальцин, щелочная фосфатаза, P1NP, COL1A1, CALCR, фосфор, кальций.

Для цитирования: Гребенникова Т.А., Трошина В.В., Белая Ж.Е. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 97–102. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190323

Review

Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice

Tatiana A. Grebennikova, Viktoriia V. Troshina, Zhanna E. Belaia

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
grebennikova@hotmail.com

Abstract

The review aimed to provide information on main characteristics of calcium and phosphate metabolism, osteoporosis markers, genetic predictors of the disorder and their significance in clinical practice. Osteoporosis is a common problem of public healthcare that is often underestimated. The disorder is often diagnosed retrospectively after a fragility fracture. About 25% of fragility fractures are associated with secondary osteoporosis or with other causes of calcium and phosphorus metabolism disorders. Estimation of main indicators of calcium and phosphate metabolism: calcium and phosphorus is necessary for osteoporosis differential diagnosis. Markers of bone remodeling such as bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin, N-terminal propeptide of type 1 procollagen, and C-terminal telopeptide of type 1 collagen are important in dynamics assessment of osteoporosis treatment effectiveness and should be used more widely. The use of *COL1A1*, *CALCR*, *VDR* genes polymorphisms analysis for assessment of susceptibility to osteoporosis development is a question under consideration and requires further investigations. In order to write this review we analyzed Russian and foreign literature mostly published in the last 5 years and dedicated to the problem of osteoporosis. On the basis of literature study a deep understanding of specificities of the use of calcium and phosphate metabolism characteristics, osteoporosis markers and gene polymorphism in routine clinical practice was formed. Therefore, the presented material is quite practical for clinical physicians.

Key words: osteocalcin, alkaline phosphatase, P1NP, COL1A1, CALCR, phosphorus, calcium.

For citation: Grebennikova T.A., Troshina V.V., Belaia Zh.E. Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 97–102. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190323

Введение

Остеопороз – это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности кости (МПК) и нарушением микроархитектоники кости. Указанные изменения приводят к хрупкости костной ткани, что сопровождается высоким риском развития переломов при минимальных травмах [1]. Развитие остеопороза – результат нарушения баланса между процессами костеобразования и костной резорбции. Скрининг на повышенный риск переломов проводится с помощью алгоритма FRAX. Диагностика остеопороза осуществляется на основании высокого риска низкотравматических переломов и данных стандартной двухэнергетической рентгеновской денситометрии как степени потери МПК. Дополнительное значение имеют определение трабекулярного костного индекса как непрямого показателя трабекулярной микроархитектоники. Для дифференциальной диагностики причин повышенной хрупкости скелета отдельно следует рассматривать показатели фосфорно-кальциевого обмена и биохимические маркеры метаболизма костной ткани, поскольку они имеют широкое применение в выявлении причины

остеопороза, для динамического наблюдения, с целью прогнозирования [1]. В настоящей работе проводится обзор существующих маркеров остеопороза и их значимости в практике клинициста.

Основные показатели фосфорно-кальциевого обмена

Кальций

Определение уровня кальция в крови проводится для исключения причин вторичного остеопороза и противопоставлений к назначению терапии остеопороза (при гипокальциемии противопоказано лечение бисфосфонатами и деносумабом, при гиперкальциемии – терипаратидом) [1]. В крови кальций присутствует в свободной (ионизированной) и связанной с альбумином формах. Уровень кальция в крови поддерживается в узком физиологическом диапазоне за счет следующих механизмов: ремоделирования костной ткани, всасывания в кишечнике, реабсорбции в почках. Дисбаланс в перечисленных процессах может привести к гипер- или гипокальциемии, при этом для исключения ложного анализа необходимо двукратное измерение уровня

кальция. Гиперкальциемия является потенциально опасным для жизни и относительно распространенным клиническим симптомом и в основном связана с первичным гиперпаратиреозом и/или злокачественными заболеваниями. К более редким причинам гиперкальциемии относятся: тиреотоксикоз, иммобилизация, гранулематозные заболевания и интоксикация витаминами А и D. Генетическими причинами гиперкальциемии являются семейная гипокальциурическая гиперкальциемия и синдром множественных эндокринных неоплазий. Среди причин гипокальциемии наиболее часто встречается гипопаратиреоз вследствие хирургических вмешательств на области шеи; реже – дефицит витамина D, гипомagneмизм, заболевания желудочно-кишечного тракта, гипоальбуминемия. Гипер- и гипокальциемия являются патологическими состояниями, требующими дифференциальной диагностики и лечения [2].

Фосфор

Наряду с кальцием фосфор необходим для минерализации костной ткани. В организме запасы фосфора находятся в скелете, и только малая часть находится во внеклеточной жидкости. Этот свободно циркулирующий фосфор фильтруется в клубочках и в 85–95% реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах. Во время как повышение уровня фосфора в крови чаще всего наблюдается при почечной недостаточности, гипофосфатемия может быть обусловлена разными причинами: дефицитом витамина D, недостаточным поступлением фосфора с пищей, первичным гиперпаратиреозом, синдромом Фанкони, синдромом «голодных костей», приемом мочегонных препаратов. В случае наличия выраженного снижения фосфора крови в сочетании с мышечной слабостью и переломами необходимо исключить фосфопеническую остеопению, которая может развиваться как вследствие наличия генетической патологии (чаще манифестирует в детском возрасте) [3], так и в случае наличия доброкачественной опухоли, которая в избытке секретирует фактор роста фибробластов 23 – фосфатурический гормон [4].

Маркеры формирования костной ткани

Костно-специфическая щелочная фосфатаза

Щелочная фосфатаза (ЩФ) является мембраносвязанным ферментом и присутствует практически во всех тканях организма. В циркуляции находятся одновременно несколько изоформ ЩФ: кишечная, плацентарная и неспецифическая (печеночная, костная, почечная). В детском и подростковом возрасте преобладает костная изоформа ЩФ, тогда как у взрослых костная и печеночная изоформы присутствуют в равных пропорциях и составляют около 95% от общего количества ЩФ. Костно-специфическая ЩФ секретируется остеобластами, и ее уровень положительно коррелирует со скоростью костеобразования [5]. Костная ЩФ играет ключевую роль в деградации ингибитора минерализации – пирофосфата, что подтверждается развитием тяжелых дефектов минерализации скелета у пациентов с гипофосфатазией вследствие генетической мутации в гене *ALPL* [6]. Лабораторное определение костно-специфической ЩФ в крови все еще имеет до 20% перекрестной реакции с другими подтипами ЩФ, поэтому результат анализа может быть ложно завышен, например, при заболеваниях печени. Вместе с тем не было выявлено значительного влияния изменения функции почек на уровень костно-специфической ЩФ, поэтому данный биомаркер является информативным у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе на фоне заместительной почечной терапии [7].

Остеокальцин

Остеокальцин представляет собой неколлагеновый блок костного матрикса, выделяемый остеобластами во время синтеза остеоида и отражающий минерализацию синте-

зированного коллагена 1-го типа [8]. Биологическая активность остеокальцина обусловлена карбоксилированием – карбоксилированный остеокальцин обладает наибольшим сродством к костной ткани [9]. Активным кофактором для γ -глутамилкарбоксилазы является восстановленная форма витамина К – гидрохинон витамина К, поэтому при дефиците витамина К процесс карбоксилирования нарушается, некарбоксилированный остеокальцин обладает низким сродством к костной ткани и активно поступает в кровоток [10]. Следует отметить, что производные кумарина антикоагулянты непрямого действия (например, варфарин) являются антагонистами витамина К и нарушают карбоксилирование остеокальцина [10]. В крови остеокальцин подвергается протеолитической дефрагментации, после чего выводится почками. Поэтому у пациентов с почечной недостаточностью уровень остеокальцина повышается и не отражает истинного состояния костеобразования [4].

Сывороточный остеокальцин длительно используется как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике в качестве маркера формирования кости [11]. Преимущество использования остеокальцина как показателя костеобразования заключается в его тканевой специфичности и относительно низкой вариабельности у людей [12]. Вместе с тем секреция остеокальцина имеет циркадные изменения с максимальным пиком в 4:00 утра, а также он менее стабилен *in vitro* по сравнению с другими маркерами костного обмена [4]. Данные недостатки нивелируются при своевременном центрифугировании образцов крови и соблюдении температурного режима при их хранении.

Повышение остеокальцина как следствие высоких темпов костного обмена характерно для первичного гиперпаратиреоза, тиреотоксикоза, болезни Педжета, подросткового возраста [9]. Сниженный уровень остеокальцина наблюдается у пациентов, получающих глюкокортикоидную терапию, а также может использоваться в качестве дополнительного маркера для диагностики эндогенного гиперкортицизма [13]. В настоящее время в экспериментальных исследованиях доказано влияние остеокальцина на углеводный обмен, описывается роль карбоксилированного остеокальцина в диагностике метаболического синдрома, изучается взаимосвязь уровня остеокальцина и атеросклероза [14–17]. У пациентов с остеопорозом, получающих анаболическое лечение, рекомендовано определять остеокальцин исходно и через 3 мес от начала терапии с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности терапии [1].

N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа

Остеобласты секретируют коллаген 1-го типа в виде интактной молекулы проколлагена, содержащего N- и C-концевые пропептиды. Впоследствии проколлаген расщепляется во внеклеточном пространстве с образованием коллагена 1-го типа, а также N- и C-концевых пропептидов проколлагена 1-го типа (P1NP и P1CP). P1NP и P1CP имеют сходные характеристики, однако P1NP изучен более подробно и применяется в рутинной клинической практике как биомаркер костеобразования. Помимо костной ткани P1NP в небольшом количестве секретируется в хрящевой ткани, сухожилиях и коже, что, однако, не оказывает значительного влияния на его уровень в крови [18, 19]. Первоначально P1NP выделяется в кровь в виде трехмерной структуры, но быстро распадается на мономерные фракции. В настоящее время существует два коммерчески доступных набора для измерения сывороточного уровня P1NP: один из них определяет только неповрежденный трехмерный P1NP, другой – и трехмерную структуру, и мономерные фракции (общий P1NP) [4]. В клинической практике могут использоваться оба метода определения P1NP. P1NP изменяется в ответ на лечение остеопороза более эффективно, чем костно-специфическая ЩФ [20], и является наиболее чувствительным

П

7

П

П

ИНЕНТИНГ

Ш

ИН ИТ

Е

биомаркером для оценки эффекта анаболической терапии остеопороза терипаратидом.

Маркеры резорбции костной ткани

Дезоксипиридинолин

Молекулы коллагена костной ткани в виде фибрилл ковалентно сшиты между собой в тройной спиральной структуре белка остатками пиридинолина и дезоксипиридинолина. Дезоксипиридинолин более специфичен для костной ткани, чем пиридинолин, который также содержится в хрящевой ткани. Наличие дезоксипиридинолина в моче отражает процесс деградации коллагена [21, 22]. Для оценки костной резорбции измеряют креатинин в моче и выражают результат в виде отношения дезоксипиридинолина к креатинину, чтобы скорректировать разведение мочи [21]. Метод не является специфичным для остеопороза, поскольку дезоксипиридинолин подвергается метаболизму в почках и печени, что влияет на точность результата при сопутствующих заболеваниях этих органов [18–23]. Кроме того, дезоксипиридинолин обладает значительной суточной вариабельностью [24].

С-концевой телопептид коллагена 1-го типа

Для оценки резорбции костной ткани одним из наиболее информативных показателей является С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (СТХ или b-CrossLaps) [21]. СТХ – это белковый фрагмент, образующийся при разрушении коллагена 1-го типа. Продукты деградации коллагена можно определять как в моче, так и в сыворотке, но второй способ более удобен. На фоне антирезорбтивного лечения остеопороза уровень СТХ быстро снижается [25, 26], поэтому для оценки эффективности ответа на терапию и комплаентности пациента рекомендуется определять СТХ исходно и через 3 мес от начала терапии [1]. Ранее предполагалось, что СТХ может использоваться для прогнозирования развития остеонекроза нижней челюсти, связанного с терапией бисфосфонатами, однако в последующем было доказано, что СТХ не имеет прогностического значения в этом отношении [27]. Следует отметить, что СТХ подвержен суточному ритму с достижением пика во второй половине ночи и днем (с 11:00 до 15:00), поэтому забор крови для определения уровня СТХ проводится утром натощак [28]. На значение СТХ также влияет нарушение функции почек. Так, например, у пациентов, получающих терапию гемодиализом, уровень СТХ может увеличиваться в 5 раз [29].

Генетические предикторы развития остеопороза

Полиморфизм гена *COL1A1*

Коллаген 1-го типа является наиболее распространенным белком соединительной ткани, тогда как ген *COL1A1* кодирует $\alpha 1$ цепь коллагена 1-го типа. Мутации, затрагивающие *COL1A1*, изменяют структурно-функциональные характеристики коллагена в составе костного матрикса [30]. Наиболее часто подобные гетерозиготные мутации приводят к развитию различных по тяжести вариантов несовершенного остеогенеза [30, 31].

Одним из наиболее широко изученных является полиморфизм сайтов связывания Sp1 в гене *COL1A1*. В литературе приводятся данные, что полиморфизм *COL1A1* Sp1 является клинически значимым предиктором остеопоротического перелома в общей популяции [32]. Аллели *COL1A1* Sp1 связаны с незначительным снижением МПК и значительным увеличением риска остеопоротических переломов, особенно компрессионных переломов тел позвонков [33]. В российском исследовании полиморфизма в генах $\alpha 1$ цепи белка коллагена 1-го типа с участием 483 женщин было выявлено, что у пациентов, гомозиготных по функционально неполноценному аллелю s гена *COL1A1*, вероятность развития остеопороза увеличивается в 4,7 раза [34].

Полиморфизм гена *CALCR*

CALCR известен как ген рецептора кальцитонина [35]. Кальцитонин – это мощный ингибитор резорбции кости остеокластами, в основном продуцируемый С-клетками щитовидной железы [36]. Также ген *CALCR* отвечает за связанный с геном кальцитонина пептид (CGRP), представляющий собой 37-аминокислотный нейропептид, экспрессируемый в клетках центральной и периферической нервной системы и являющийся регулятором тонуса сосудов [35, 37]. Секретция кальцитонина частично зависит от эстрогенов, и представляется вероятным, что снижение секреции кальцитонина в постменопаузе является фактором риска развития постменопаузального остеопороза [38]. Изменение структуры рецепторов к кальцитонину на остеокластах, клетках почек, печени и других тканей отражается на их функциональной активности, с чем связана большая степень костной резорбции у носителей полиморфизма с.1377 C/T (rs1801197) гена *CALCR* [39]. Также в исследованиях прослеживалась ассоциация генотипа CC (вариант с.1340T>C, ген *CALCR*) с более высокой МПК, чем генотип TT ($p=0,041$) [40]. Однако результаты исследований ассоциации полиморфизма гена *CALCR* довольно противоречивы и варьируют в зависимости от этнических особенностей популяции. В российской популяции наиболее часто встречался генотип TC при низкой распространенности генотипа CC, что сопоставимо с результатами, полученными в европейской популяции [41, 42]. Вместе с тем внутри российской популяции обнаружена различная частота встречаемости генотипов полиморфизма rs11801197 гена *CALCR* между женщинами русской и татарской национальности [43]. Таким образом, прогностическая ценность наличия полиморфизмов в гене *CALCR* в российской популяции изучена недостаточно.

Полиморфизм гена *VDR*

Активные метаболиты витамина D осуществляют биологические эффекты посредством связывания со специфическими рецепторами витамина D (*VDR*) в тканях. *VDR* широко представлены в организме, причем не только в классических органах-мишенях, таких как кости, почки, кишечник, но и в головном мозге, сердце, эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках, поджелудочной, предстательной и околощитовидной железах, коже и других органах [44]. Поэтому целый ряд работ посвящен влиянию полиморфизма гена *VDR* не только на костный обмен, но и на другие системы и органы. В последнее время все большее признание приобретают следующие полиморфизмы гена: *VDR ApaI*, *VDR BsmI*, *VDR Cdx2*, *VDR FokI* и *VDR TaqI*, поскольку все больше исследований подтверждают их ассоциацию с несколькими заболеваниями, в том числе и с постменопаузальным остеопорозом [45, 46], однако результаты противоречивы. Согласно последнему метаанализу [47] была выявлена корреляция между полиморфизмом *VDR ApaI*, *VDR FokI* и развитием постменопаузального остеопороза. Анализ подгрупп показал, что полиморфизм *VDR ApaI* значительно снижает риск развития остеопороза у женщин в постменопаузе. В азиатских популяциях *VDR BsmI* и *VDR FokI* были связаны с повышенным риском развития постменопаузального остеопороза [47].

Важно отметить, что все полученные результаты изучения полиморфизма указанных генов, как способа выявления генетических предикторов развития остеопороза, имеют небольшие размеры выборки и затрагивают определенные группы населения, вследствие чего результаты нуждаются в подтверждении либо опровержении дополнительными исследованиями [48–50].

Заключение

В настоящем обзоре проанализированы основные маркеры остеопороза, имеющие интерес как для оценки про-

цессов костного метаболизма, так и с целью генетического скрининга. Часть проанализированных маркеров следует рассматривать как стандартные в практике клинициста, тогда как другие нуждаются в дальнейших исследованиях с расширением доказательной базы и имеют хорошие перспективы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017; 63 (6): 392–426.
[Mel'nichenko G.A., Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.A. et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike osteoporoza. Problemy endokrinologii. 2017; 63 (6): 392–426 (in Russian).]
- Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (5): 377–86. DOI: 10.3322/caac.21489
- Попова И.Ю., Гребеникова Т.А., Тюльпак А.Н. и др. Редкие заболевания костной ткани: клиническое наблюдение семьи с несовершенным остеогенезом и фосфоренической формой остеомаляции. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21 (1): 28–33.
[Popova I.Yu., Grebennikova T.A., Tulpakov A.N. et al. Redkie zabolevaniia kostnoi tkani: klinicheskoe nabludenie sem'i s nesovershennym osteogenezom i fosfopenicheskoi formoi ostemaliatsii. Osteoporoz i osteopatii. 2018; 21 (1): 28–33 (in Russian).]
- Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 (3): R53–77. DOI: 10.1530/ERC-11-0006
- Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Ann Clin Biochem* 2014; 51 (Pt 2): 189–202. DOI: 10.1177/0004563213515190
- Whyte MP. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology* 2016; 12 (4): 233–46. DOI: 10.1038/nrendo.2016.14
- Wheater G, Elshahaly M, Tuck S et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Translat Med* 2013; 11: 201.
- Ларина В.Н., Михайлузова В.П., Распопова Т.Н. Применение биохимических маркеров костного обмена в повседневной деятельности врача. Лечебное дело. 2015; 2: 10–4.
[Larina V.N., Mikhailuzova V.P., Raspopova T.N. Primenenie biokhimicheskikh markerov kostnogo obmena v povsednevnoi deiatel'nosti vracha. Lechebnoe delo. 2015; 2: 10–4 (in Russian).]
- Rathore B, Manisha S, Vishnu K, Aparna M. Osteocalcin: an emerging biomarker for bone turnover. *Int J Res Med Sci* 2016; 4 (9): 3670–4. doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20162899
- Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. Ожирение и метаболизм. 2013; 2: 11–4.
[Pankratova Yu.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Vitamin K-zavisimye belki: osteokal'tsin, matriksnyi Gla-belok i ikh vnekostnye efekty. Ozhirenie i metabolism. 2013; 2: 11–4 (in Russian).]
- Ivaska KK. Urinary Osteocalcin as a Marker of Bone Metabolism. *Clin Chem* 2005; 51 (3): 618–8. DOI: 10.1373/clinchem.2004.043901
- Jagtap VR, Ganu JV, Nagane NS. BMD and Serum Intact Osteocalcin in Postmenopausal Osteoporosis Women. *Ind J Clin Biochem* 2010; 26 (1): 70–3. DOI: 10.1007/s12291-010-0074-2
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и др. Возможности маркера костного обмена – остеокальцина – для диагностики эндогенного гиперкортицизма и вторичного остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2011; 2: 7–10.
[Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.A., Mel'nichenko G.A. i dr. Vozmozhnosti markera kostnogo obmena – osteokal'tsina – dlia diagnostiki endogennoho giperkortitsizma i vtorichnoho osteoporoza. Osteoporoz i osteopatii. 2011; 2: 7–10 (in Russian).]
- Ayesha A, Vanitha GMN. Serum osteocalcin levels in metabolic syndrome. *Int J Clin Biochem Res* 2016; 3 (4): 453–60. DOI: 10.18231/2394-6377.2016.0024
- Bilotta FL, Arcidiacono B, Messineo S et al. Insulin and osteocalcin: further evidence for a mutual cross-talk. *Endocrine* 2017; 59 (3): 622–32. DOI: 10.1007/s12020-017-1396-0
- Reyes Garcia R, Rozas Moreno P, Muñoz-Torres M. Osteocalcin and atherosclerosis: A complex relationship. *Diabetes Res Clin Practice* 2011; 92 (3): 405–6. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.08.019
- Moser SC, van der Eerden BCJ. Osteocalcin – A Versatile Bone-Derived Hormone. *Front Endocrinol* 2019; 9: 794. DOI: 10.3389/fendo.2018.00794
- Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005; 26: 97–122.
- Koivula M-K, Ruotsalainen V, Björkman M et al. Difference between total and intact assays for N-terminal propeptide of type I procollagen reflects degradation of pN-collagen rather than denaturation of intact propeptide. *Ann Clin Biochem* 2010; 47: 67–71.
- Brown JP, Albert C, Nassar BA et al. Bone turnover markers in the management of osteoporosis. *Clin Biochem* 2009; 42: 929–42.
- Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе. Журн. Гродненского государственного медицинского университета. 2017; 2: 149–53.
[Masheiko I.V. Biokhimicheskie markery v otsenke protsessov remodelirovaniia kostnoi tkani pri osteopenii i osteoporoze. Zhurn. Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2017; 2: 149–53 (in Russian).]
- Ifthikhar A, Tousif S, Ahmed, Asim T. Review of Bone Turn over Biomarkers for Early Diagnose of Osteoporosis. *JAMMR* 2018; 26 (8): 1–8.
- Greenblatt M, Tsai J, Wein M. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. *Clin Chem* 2016; 63: 464–74.
- Vasikaran S, Cooper C, Eastell R et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1271–4.
- Arslan M, Cogendez E, Eken M et al. Serum beta crosslaps as a predictor for osteoporosis in postmenopausal women. *Istanbul Tıp Fakultesi Dergisi Cilt* 2015; 78 (2): 36–40. DOI: 10.18017/iuitfd.m.13056441.2015.78/2.36-40
- Riera-Espinoza GS, Cordero Y, Mendoza S et al. Early P1NP Suppression during Treatment of Low Bone Mass Postmenopausal Women with Risedronate 150 mg once-a Month. *Ortho Rheum Open Access J* 2017; 8 (2): 555732. DOI: 10.19080/OROAJ.2017.08.555732
- Dal Prà KJ, Lemos CAA, Okamoto R et al. Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 2017; 46 (2): 151–6. DOI: 10.1016/j.ijom.2016.10.009
- Wichers M, Schmidt E, Bidlingmaier F, Klingmüller D. Diurnal rhythm of crosslaps in human serum. *Clin Chem* 1999; 45:1858–60.
- Delanaye P, Souberbielle J, Lafage-Proust M et al. Can we use circulating biomarkers to monitor bone turnover in CKD haemodialysis patients? Hypotheses and facts. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 29: 997–1004.
- Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporosis Int* 2016; 27 (12): 3607–13. DOI: 10.1007/s00198-016-3709-1
- Малыгина А.А., Гребеникова Т.А., Тюльпак А.Н., Белая Ж.Е. Несовершенный остеогенез как причина летального исхода. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21 (1): 23–7.
[Malygina A.A., Grebennikova T.A., Tulpakov A.N., Belaia Zh.E. Nesovershenniy osteogenez kak prichina letalnogo iskhoda. Osteoporoz i osteopatii. 2018; 21 (1): 23–7 (in Russian).]
- Mann V, Ralston S. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone* 2003; 32 (6): 711–7. DOI: 10.1016/s8756-3282(03)00087-5
- Mann V, Hobson EE, Li B et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest* 2001; 107 (7): 899–907. DOI: 10.1172/JCI10347
- Москаленко М.В., Асеев М.В., Котова С.М., Баранов В.С. Анализ ассоциации аллелей генов COL1A1, VDR и CALCR с развитием остеопороза. Экологическая генетика человека. 2004; 2 (1): 38–43.
[Moskalenko M.V., Aseev M.V., Kotova S.M., Baranov V.S. Analiz assotsiatsii allelei genov COL1A1, VDR i CALCR s razvitiem osteoporoza. Ekologicheskaya genetika cheloveka. 2004; 2 (1): 38–43 (in Russian).]
- Huebner AK, Keller J, Catala-Lehnen P et al. The role of calcitonin and α-calcitonin gene-related peptide in bone formation. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473 (2): 210–7. DOI: 10.1016/j.abb.2008.02.013
- Wimalawansa S. Physiology of Calcitonin and Its Therapeutic Uses. *Reference Module Biomed Sci* 2018; 1: 178–91. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.95758-1
- Russell FA, King R, Smillie S-J et al. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiological Rev* 2014; 94 (4): 1099–142. DOI: 10.1152/physrev.00034.2013
- Chaiya I, Rattanakul C. An impulsive mathematical model of bone formation and resorption: effects of parathyroid hormone, calcitonin and impulsive estrogen supplement. *Adv Difference Equations* 2017; 2017 (1): 153. DOI: 10.1186/s13662-017-1206-2
- Шилина Н.М., Сорокина Е.Ю., Иванушкина Т.А. и др. Изучение полиморфизма rs11801197 гена рецептора кальцитонина (CALCR) у женщин и детей Москвы с различным уровнем костной прочности. Вopr. питания. 2017; 86 (1): 28–34.
[Shilina N.M., Sorokina E.Yu., Ivanushkina T.A. et al. Izuchenie polimorfizma rs11801197 gena retseptora kal'tsitonina (CALCR) u zhenshin i detei Moskvy s razlichnym urovнем kostnoi prochnosti. Vopr. pitaniia. 2017; 86 (1): 28–34 (in Russian).]
- Zimmermann A, Popp RA, Rossmann H et al. Gene variants of osteoprotegerin, estrogen-, calcitonin- and vitamin D-receptor genes and serum markers of bone metabolism in patients with Gaucher disease type 1. *Ther Clinical Risk Management* 2018; 14: 2069–80. DOI: 10.2147/tcrm.s177480
- Masi L, Becherini L, Gennari L et al. Allelic variants of human calcitonin receptor: distribution and association with bone mass in postmenopausal Italian women. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245 (2): 622–6.
- Taboulet J, Frenkian M, Frendo JL et al. Calcitonin receptor polymorphism is associated with a decreased fracture risk in post-menopausal women. *Hum Mol Genet* 1998; 7 (13): 2129–33.

43. Мальцев А.В. Исследование генетических факторов развития постменопаузального остеопороза в Волго-Уральском регионе. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 2014. [Mal'tsev A.V. Issledovanie geneticheskikh faktorov razvitiia postmenopauzal'nogo osteoporoza v Volgo-Ural'skom regione. Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Ufa, 2014 (in Russian).]
44. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
45. Qin G, Dong Z, Zeng P. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 497–506. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2086-x>
46. Chantarangsu S, Sura T, Mongkornkarn S et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Smoking in the Risk of Chronic Periodontitis. *J Periodontology* 2016; 87: 1343–51. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160222>
47. Zhang L, Yin X, Wang J et al. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 981. DOI: 10.1038/s41598-017-18670-7
48. Jin H, Evangelou E, Ioannidis JPA, Ralston SH. Polymorphisms in the 5' flank of *COL1A1* gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies. *Osteoporosis Int* 2010; 22 (3): 911–21. DOI: 10.1007/s00198-010-1364-5
49. Bustamante M, Nogués X, Enjuanes A et al. *COL1A1*, *ESR1*, *VDR* and *TGFB1* polymorphisms and haplotypes in relation to BMD in Spanish postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2006; 18 (2): 235–43. DOI: 10.1007/s00198-006-0225-8
50. Sowers M, Willing M, Burns T et al. Genetic Markers, Bone Mineral Density, and Serum Osteocalcin Levels. *J Bone Min Res* 1999; 14 (8): 1411–9. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.8.1411

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гребеникова Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: grebennikova@hotmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>

Трошина Виктория Вадимовна – ординатор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: for.troshina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8330-0495>

Белая Жанна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием нейроэндокринологии и остеопатий. E-mail: jannabelaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

Tatiana A. Grebennikova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: grebennikova@hotmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>

Viktoriya V. Troshina – Resident, Endocrinology Research Centre. E-mail: for.troshina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8330-0495>

Zhanna E. Belaya – D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre. E-mail: jannabelaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Хроническая надпочечниковая недостаточность в практике клинициста

Е.В.Бирюкова^{1,2}, Е.С.Ганенкова¹, М.Д.Лованова¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]lena@obsudim.ru

Аннотация

Цель. Осветить причины, патогенез, клиническую картину, диагностику и лечение хронической надпочечниковой недостаточности (НН).

Материалы и методы. Рассмотрены данные 23 научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1985–2017 гг.

Результаты. Несмотря на то, что НН относится к числу редких заболеваний эндокринной системы, в клинической практике очень важны своевременные диагностика и лечение НН, поскольку без своевременной терапии это угрожающее жизни пациента состояние. В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы выделяют первичную (ПНН), вторичную (ВНН) и третичную НН. Основной причиной ПНН (80–90%) является аутоиммунная деструкция коры надпочечников (аутоиммунный аденолит): изолированное поражение или компонент аутоиммунного полигланулярного синдрома. Поражение надпочечников также может развиваться в результате воздействия различных факторов: инфекционное (туберкулез, грибковые и цитомегаловирусные инфекции), опухолевое (опухоли, метастазы рака), аденоэктомия, аденолейкодистрофия. Наиболее частые причины ВНН – терапия глюкокортикоидами в фармакологических дозах, опухолевые и деструктивные процессы в гипоталамо-гипофизарной области с уменьшением или подавлением секреции аденокортикотропного гормона. Клинические проявления не являются строго специфическим критерием диагностики хронической НН и требуют лабораторного подтверждения. Проявления НН обычно усиливаются на фоне стрессовых ситуаций, интеркуррентных заболеваний, высокой температуры, оперативных вмешательств. Пациент, страдающий хронической ПНН, нуждается в постоянной заместительной терапии глюкокортикоидами и, в большинстве случаев, минералокортикоидами.

Заключение. Знание клинических признаков НН, методов современной диагностики позволит своевременно диагностировать заболевание и назначить заместительную терапию.

Ключевые слова: хроническая надпочечниковая недостаточность, аутоиммунная деструкция коры надпочечников, гипонатриемия, заместительная терапия, гидрокортизон.

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Ганенкова Е.С., Лованова М.Д. Хроническая надпочечниковая недостаточность в практике клинициста. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 103–108. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190311

Lecture

Chronic adrenal insufficiency in clinical practice

Elena V. Biryukova^{1,2}, Ekaterina S. Ganenkova¹, Marina D. Lovanova¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia

[✉]lena@obsudim.ru

Abstract

Aim. To present causes, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of chronic adrenal insufficiency.

Materials and methods. Data from 23 scientific sources published in Russia and abroad in years 1985–2017 are presented.

Results. Although adrenal insufficiency is a rare endocrine system disorder, early diagnostics and treatment of adrenal insufficiency (AI) is of great importance in clinical practice because this is a life-threatening disorder when not treated. Depending on the level of hypothalamic–pituitary–adrenal system damage, primary (PAI), secondary (SAI) and tertiary adrenal insufficiency are distinguished. The main cause of PAI (80–90%) is an autoimmune destruction of adrenal cortex (autoimmune adrenitis): isolated damage or a part of autoimmune polyglandular syndrome. Adrenal glands damage can also develop as a result of various factors: infections (tuberculosis, fungal and cytomegalovirus infections), tumors (malignant tumors or metastases), adrenalectomy, and adrenoleukodystrophy. The most frequent cause of SAI is glucocorticoids therapy in pharmacological doses, tumorous and destructive processes in pituitary–hypothalamic area that result in ACTH production decrease and suppression. Clinical presentation is not a highly specific criterion of CAI diagnostics and requires confirmation with laboratory results. AI clinical manifestations aggravate in association with stressful situations, intercurrent diseases, high fever, and surgical interventions. A patient with chronic primary adrenal insufficiency needs constant replacement therapy with glucocorticoids and, in most cases with mineralocorticoids.

Conclusion. Awareness of AI clinical presentation and modern diagnostic methods will allow diagnosing the disease on time and prescribing replacement therapy.

Key words: chronic adrenal insufficiency, autoimmune destruction of adrenal cortex, hyponatremia, replacement therapy, hydrocortisone.

For citation: Biryukova E.V., Ganenkova E.S., Lovanova M.D. Chronic adrenal insufficiency in clinical practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 103–108. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190311

В клинической практике очень важны своевременные диагностика и лечение надпочечниковой недостаточности (НН), однако эта задача не всегда легко выполнима, поскольку первые проявления этого состояния часто неспецифичны и маскируются патологией внутренних органов, сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма [1]. Это клинический синдром, обусловленный недостаточным биосинтезом и секрецией гормонов коры надпочечника в результате нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В отсутствие заместительной терапии НН представляет собой смертельно опасное состояние. В связи с этим необходимо знать причины, клинические признаки, методы диагностики, по которым можно распознать гипокортицизм, назначить заместительную терапию и контролировать ее эффективность [2–4].

В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы выделяют первичную НН (ПНН), возникающую в результате поражения коркового вещества надпочечников, которая сопровождается дефицитом глюко- и минералокортикоидов [5]. Недостаток аденокортикотропного гормона (АКТГ), обусловленный заболеванием гипофиза или подавлением АКТГ-функции при длительной терапии глюкокортикоидами, сопровождается вторичной НН (ВНН); дефицит АКТГ может быть как изолированным, так и одним из проявлений гипофизарной недостаточности (гипопитуитаризм). Третичная НН (ТНН) связана с патологией гипоталамуса и дефицитом кортиколиберина. ВНН и ТНН часто объединяют в центральные формы в связи со сложностью их дифференциальной диагностики в клинической практике [6, 7]. В клинической практике наиболее часто встречается

Таблица 1. Причины НН
Table 1. Causes of adrenal insufficiency

ПНН	ВНН
Аутоиммунная деструкция коры надпочечников (спорадическая, при АПГС)	Лечение глюкокортикоидами
Туберкулез надпочечников	Гипопитуитаризм, изолированная недостаточность АКТГ
Грибковые и цитомегаловирусные инфекции, гемохроматоз, СПИД, амилоидоз	Кровоизлияние в гипофиз
Метастатическое и опухолевое поражение надпочечников	Облучение гипофиза, хирургические вмешательства на гипофизе
Двусторонняя адреналэктомия, радикальная нефрэктомия	Селективное удаление АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза
Кровоизлияние в надпочечники (ДВС-синдром, синдром Уотерхауса–Фридериксена)	Опухоли гипофиза
Врожденная гипоплазия коры надпочечников	Послеродовый инфаркт гипофиза (септико-эмболический или ишемический)
Адренолейкодистрофия	Метастазы опухолей в гипофиз

Примечание. ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Таблица 2. Аутоиммунные нарушения, встречающиеся при ПНН [1]
Table 2. Autoimmune disorders in PAI [1]

Заболевание	Распространенность, %	Диагностические тесты
Аутоиммунная патология щитовидной железы (болезнь Грейвса, зоб Хашимото)	22	ТТГ, антитела к тиреопероксидазе, стимулирующие антитела к рецепторам ТТГ
Целиакия	12	Антитела иммуноглобулина А к тканевой трансглутаминазе
Сахарный диабет 1-го типа	11	HbA _{1c} , гликемия натощак, островковые антитела
Гипопаратиреоз	10	Кальций, паратгормон
Первичная недостаточность яичников	10	ФСГ
Пернициозная анемия	5	Развернутый клинический анализ крови, уровень витамина В ₁₂ , антитела к париетальным клеткам
Первичная недостаточность гонад (яички)	2	Тестостерон, ФСГ, ЛГ

Примечание. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон.

хроническая ПНН. При подозрении на НН пациенту с этим потенциально опасным для жизни состоянием до получения результатов обследования необходимо начинать заместительную терапию [2, 4].

Эпидемиология

НН относится к числу редких заболеваний. Распространенность ПНН составляет около 10–15 случаев на 100 тыс. человек в популяции, заболеваемость – 0,8 случая на 100 тыс. населения в год. Заболевание встречается в любом возрасте, обычно клиническая манифестация приходится на возраст 30–50 лет; чаще выявляется у женщин (75%) [6–8]. Распространенность вторичного гипокортицизма значительно меньше и составляет 150–280 случаев на 1 млн человек [6, 9].

Этиология, патогенез

В 1885 г. Т.Аддисон описал заболевание надпочечников (на основании результатов вскрытия), вызванное их туберкулезным поражением, поэтому синонимом ПНН стал термин «болезнь Аддисона» [5].

НН полиэтиологична, причины ее развития представлены в табл. 1. В настоящее время основной причиной ПНН (80–90%) является аутоиммунная деструкция коры надпочечников (аутоиммунный адреналит), причем это может быть как изолированным поражением, так и компонентом (40%) аутоиммунного полигландулярного синдрома – АПГС (первичное поражение сразу нескольких периферических эндокринных желез) [2, 3, 6].

В крови большинства пациентов с ПНН обнаруживаются антитела к ферменту 21-гидроксилазе (P450c21). Примерно 10% родственников 1-й степени больных аутоиммунной ПНН экспрессируют эти антитела и имеют по-

вышенный риск развития НН в будущем [2, 10].

В 1926 г. М.Шмидт описал синдром, при котором имеет место аутоиммунное поражение надпочечников, щитовидной железы и половых желез [5] – наиболее распространенный тип синдрома полигландулярной недостаточности 2-го типа (АПГС-2), позднее в этот синдром был включен сахарный диабет 1-го типа. При АПГС могут встречаться не только аутоиммунные заболевания эндокринных желез, но и неэндокринные аутоиммунные заболевания (например, аутоиммунный гастрит, витилиго, целиакия, алопеция) [3, 11, 12]; табл. 2.

Еще одна причина ПНН – инфекционные заболевания (туберкулез, грибковые и цитомегаловирусная инфекции); см. табл. 2. Редко надпочечники могут поражаться у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита – саркомой Капоши, оппортунистическими инфекциями (8–10%), как правило, это субклиническая форма гипокортицизма. Необходимо принимать во внимание, что нарушение функции надпочечников отягощается при назначении кетоконазола (угнетение синтеза кортизола), или рифампицина (индукция метаболизма кортизола) [14].

Хроническая НН может развиваться в результате адреналэктомии (при опухолях надпочечников, болезни Иценко–Кушинга). Метастатическое поражение надпочечников встречается достаточно часто (рак легких, груди, меланома) и обычно обнаруживается на аутопсии [2, 3]. При этом хроническая ПНН развивается очень редко (для этого необходимо разрушение 90% коры надпочечников).

Еще одна редкая причина ПНН – адренолейкодистрофия (болезнь Зимерлинга–Кройцфельда, меланодермическая лейкодистрофия). Это тяжелое заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования обусловлено нарушением β-окисления длинноцепочечных жирных

Таблица 3. Клинические симптомы хронической НН
Table 3. Clinical symptoms of chronic adrenal insufficiency

Системы органов	Клинические проявления
Покровная (кожа и слизистые оболочки)	Гиперпигментация, очаги витилиго
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипотензия, обмороки, тахикардия, миокардиодистрофия
ЖКТ	Отсутствие аппетита, тяга к соленой пище, тошнота, рвота, боли в животе, понос, запор
Опорно-двигательная система	Быстрая утомляемость, общая и мышечная слабость, боли в мышцах и суставах, уменьшение мышечной массы, астения
Центральная нервная система	Ухудшение памяти, концентрации внимания, депрессия, апатия, раздражительность, нарушения в психоэмоциональной сфере
Эндокринная система	Гипогликемия (слабость, чувство голода, потливость), аменорея, у женщин уменьшение или исчезновение оволосения в области подмышечных впадин, на лобке

кислот (ДЦЖК) в пероксисомах и характеризуется сочетанным поражением периферической, центральной нервной систем и надпочечников [3, 15]. Неврологической симптоматике предшествуют клинические признаки НН.

Деструктивный процесс в случае кровоизлияния в надпочечники (синдром Уотерхауса–Фридериксена, коагулопатии, терапия антикоагулянтами) протекает интенсивнее, синдром НН развивается внезапно, без предшествующей стадии хронического дефицита глюкокортикоидов. Среди ятрогенных причин ПНН (обычно транзиторного характера) выделяют прием разных лекарственных средств (ингибиторы стероидогенеза – митотан, кетоконазол, метирапон, этomidат и активаторы метаболизма кортизола – фениитоин, митотан, карбамазепин) [2, 3, 6]. В этом случае снижение синтеза гормонов имеет временный характер и проходит после отмены препарата; длительнее всего сохраняется после лечения митотаном.

Наиболее частой причиной ВНН (центральная форма) является системная терапия глюкокортикоидами в фармакологических дозах (см. табл. 1) [2, 3, 6]. Хорошо известно, что труднопреодолимым нежелательным эффектом терапии глюкокортикоидами является угнетение функции коры надпочечников, которое вызывается подавлением секреции АКТГ гипофизом (кортиколиберина – гипоталамусом) и может сохраняться в течение нескольких месяцев после отмены этих препаратов [16]. Причем выраженность супрессии подвержена большим индивидуальным колебаниям. Считается, что суточные дозы глюкокортикоидов в пересчете на 5–7,5 мг преднизолона и более, применяемые в течение 2–3 нед, уже в состоянии вызвать функциональное угнетение коры надпочечников [3]. При более длительной терапии развитие атрофии коры надпочечников следует ожидать у 40% больных [16]. Роль ингаляционных стероидов все еще спорна [17]. В частности, НН выявляется в 8% случаев среди больных с муковисцидозом, получающих системные и ингаляционные глюкокортикоиды [18].

Причинами вторичного гипокортицизма являются разные опухолевые и деструктивные процессы в гипоталамо-гипофизарной области (см. табл. 2), с уменьшением или подавлением секреции АКТГ. ВНН может сопровождаться дефицитом других гормонов гипофиза и вторичной недостаточностью периферических эндокринных желез, что отражается на клинической картине [8, 9]. В 1937 г. Н.Л.Шихен описал клинику послеродового гипопитуитаризма в результате массивного кровотечения и коллапса у женщин после родов [5].

В основе патогенеза хронической ПНН лежит выпадение продукции глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов корой надпочечников, что ведет к тяжелому нарушению всех видов обмена веществ и процессов адаптации. В связи с ослаблением тормозящего влияния кортизола увеличивается секреция гипофизом АКТГ, меланоцитстимулирующего гормона [4, 16]. Недостаток кор-

тизола приводит к снижению общей сопротивляемости разным стрессорным воздействиям (психоэмоциональный стресс, травмы, инфекция и др.), при которых в норме концентрация кортизола возрастает в десятки раз, на фоне чего и происходит декомпенсация заболевания. В результате дефицита глюкокортикоидов страдает углеводный обмен, что проявляется снижением процессов глюконеогенеза, уменьшением запасов гликогена в печени и скелетных мышцах, также угнетаются перmissive эффекты кортизола в отношении тиреоидных гормонов и катехоламинов [4, 17].

Наиболее выраженные метаболические сдвиги развиваются вследствие дефицита альдостерона; прежде всего это комплекс патобиохимических расстройств – в крови повышается уровень калия и снижается концентрация натрия. Недостаток альдостерона приводит к потере натрия и воды через почки и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), происходит нарушение соотношения калий/натрий с развитием дегидратации, снижением объема циркулирующей крови, артериальной гипотонии и диареи [16, 17]. Задержка в организме калия проявляется нарушением работы сердца (гиперкалиемической миокардиодистрофией), этому способствует нарушение углеводного обмена с уменьшением запасов гликогена в миокарде. При увеличении концентрации калия нарушается внутрижелудочковая проводимость. Ситуация усугубляется тем, что при развитии выраженной гипонатриемии и гипоосмолярности происходит нарушение трансмембранного гомеостаза с последующим развитием клеточной дегидратации и поражением структур мозга [19, 20].

Клиническая картина

Клинические симптомы при хронической НН обычно развиваются медленно, часто пациенты не могут определить, когда началось заболевание. Клинические признаки и их выраженность зависят от скорости начала и выраженности дефицита кортикостероидов (табл. 3). Снижение концентрации кортизола приводит к повышению секреции АКТГ гипофизом (механизм обратной связи), благодаря чему некоторое время усиливается синтез и секреция кортикостероидов в еще неразрушенной части коры надпочечников. Симптомы хронической НН возникают при поражении 90% ткани коры надпочечников, что приводит к дефициту кортизола и альдостерона. Проявления НН обычно усиливаются на фоне стрессовых ситуаций, интеркуррентных заболеваний, высокой температуры, оперативных вмешательств.

Первыми и постоянными клиническими симптомами являются постепенно нарастающая общая и мышечная слабость (вплоть до адинамии при декомпенсации) и быстрая утомляемость (100%). Слабость усиливается к концу дня; отдых, как правило, не приводит к полному восстановлению сил, больные не могут справиться даже с обычной, повседневной работой. Подобные проявления об-

условлены совокупным нарушением белкового, жирового, углеводного и минерального обменов, к тому же приступы слабости усугубляют гипогликемические состояния (чувство голода, внезапная потливость, тремор и др.). В ряде случаев характерно повышение температуры тела. Похудение (98–100%), в основном за счет мышечной массы – постоянный симптом НН, и связано с понижением аппетита, нарушением всасывания в кишечнике, дегидратацией.

Дефицит кортизола при ПНН параллельно избытку АКТГ способствует повышению продукции меланоцит-стимулирующего гормона, что лежит в основе гиперпигментации кожи – меланодермия (90–100%) и слизистых (87–90%) разной степени выраженности (полость рта, десны, места трения зубных протезов) – одного из первых и ярких проявлений заболевания (за исключением случаев с кратковременным течением заболевания). Причем быстрое усиление пигментации (диффузного коричневого или бронзового потемнения) говорит о нарастании тяжести НН и является прогностическим фактором наступления острой НН. В свою очередь после компенсации НН на фоне адекватной заместительной терапии характерно осветление кожных покровов и слизистых. Гиперпигментация является специфическим проявлением ПНН и не обнаруживается при ВНН. Характерной является пигментация послеоперационных рубцов, в местах трения кожи, контура губ, в области ареол сосков, наружных половых органов, а в дальнейшем развивается генерализованная гиперпигментация. Большую диагностическую ценность имеет гиперпигментация ладонных линий. У 4–9% пациентов с ПНН на коже присутствуют очаги гипопигментации (витилиго), что служит маркером аутоиммунного процесса; у некоторых больных появляются темные веснушки. Снижается функция потовых желез.

Наряду с астенией, гиперпигментацией типична артериальная гипотензия (88–94%), проявляющаяся приступами внезапной слабости с головокружением, усиливающейся в положении стоя, вплоть до развития обморочного состояния (10–16%); в редких случаях артериальное давление может быть нормальным или даже повышенным из-за сопутствующей гипертонической болезни. Дефицит кортикостероидов приводит к уменьшению минутного объема крови, снижению общего периферического сосудистого сопротивления и функциональных резервов миокарда. Неспособность поддерживать нормальное артериальное давление при смене положения тела пациента от горизонтального к вертикальному (ортостатическая проба) говорит об уменьшении объема циркулирующей крови. Помимо выраженной гипотонии выявляются одышка, ослабление сердечных тонов, пульс слабого наполнения. Характерна тахикардия – реакция сердечно-сосудистой системы на артериальную гипотензию. На электрокардиограмме – признаки гиперкалиемии, нарушение проводимости.

Клиническая картина включает многочисленные симптомы со стороны ЖКТ, которые в некоторых случаях могут быть преобладающими, что приводит к поздней диагностике НН. Характерны атрофические процессы в слизистой ЖКТ, снижение секреции соляной кислоты и пепсина, панкреатической секреции. Некоторые больные ощущают постоянную потребность в соленой пище (16–22%). Чаще характерны отсутствие аппетита, вплоть до полной анорексии, тошнота (86%), рвота (75%), боли в животе без четкой локализации – спазм гладкой мускулатуры кишечника (31%), расстройство стула (понос – 16%, запор – 33%). Тяжесть состояния больных во многом зависит от потери жидкости и выраженности электролитных нарушений: рвота и диарея усиливают потерю натрия и способствуют развитию острой НН. Желудочно-кишечные симптомы могут быть настолько яркие, что иногда их ошибочно принимают за «острый живот».

Клиническую картину дополняет разнообразная неврологическая симптоматика.

Со стороны периферической нервной системы могут наблюдаться парестезии, судороги в икроножных мышцах и нарушения чувствительности. Психические симптомы варьируют от незначительного ухудшения памяти, концентрации внимания, изменений в психоэмоциональной сфере до явно выраженного психоза, поэтому некоторым пациентам ошибочно ставится диагноз нервной анорексии (с учетом дефицита массы тела, потери аппетита, аменореи) или тяжелой депрессии.

При хронической НН снижается продукция надпочечниковых андрогенов, что имеет клиническое значение у женщин (дефицит дегидроэпандростерона). Наблюдается уменьшение вторичных половых признаков, снижение либидо.

ВНН характеризуется бледностью кожных покровов («алебастровая кожа»), практически всегда имеются клинические признаки недостаточности других тропных гормонов гипофиза – гипогонадизм, гипотиреоз, недостаточность гормона роста. Дефицит АКТГ приводит в данном случае к недостаточности кортизола и не затрагивает практически независимую от АКТГ секрецию минералокортикоидов из клубочковой зоны, которая регулируется ренин-ангиотензиновой системой и уровнем калия. В остальном клинические проявления ВНН схожи с ПНН.

Диагностика и лечение

Тщательный сбор жалоб и анамнеза, оценка клинической картины заболевания и обследование больного с применением современных методов диагностики позволяют правильно поставить диагноз НН и назначить заместительную терапию [6, 11]. В частности, диагноз ПНН следует рассматривать у всех пациентов с необъяснимыми обмороками, гипотонией, рвотой или диареей, особенно при наличии гипонатриемии (ценный диагностический признак НН). В момент постановки диагноза гипонатриемия наблюдается более чем у 90% пациентов с ПНН, причиной которой является дефицит кортизола и минералокортикоидов. Гиперкалиемия, обусловленная недостатком альдостерона, определяется в 50–65% случаев (отсутствует у пациентов с центральной НН), поэтому нормальное содержание калия в крови не исключает первичный гипокортицизм.

У тяжелых больных с клиническими симптомами НН предварительно необходимо провести забор крови в диагностических целях и, не дожидаясь результатов, начинать терапию глюкокортикоидами [2, 21, 23].

Пациентам с подозрением на НН необходимо оценить следующие лабораторные показатели: уровень кортизола в сыворотке крови, концентрацию АКТГ, ренина (активность ренина плазмы – АРП) в плазме крови, электролиты крови.

Первым лабораторным признаком, указывающим на дисфункцию надпочечников, является повышение уровня ренина плазмы [4]. Повышение концентрации АКТГ происходит параллельно с утратой функции надпочечников (забор крови для исследования необходимо осуществлять в 6.00–9.00). Превышение АКТГ в плазме верхнего уровня референсных значений указывает на дефицит кортизола (диагностическая точность выше при двухкратном превышении АКТГ). В большинстве случаев при высоком АКТГ и уровне кортизола менее 140 нмоль/л диагноз ПНН наиболее вероятен [3, 23]. Исследование АКТГ в плазме крови позволяет дифференцировать первичную и вторичную хроническую НН.

«Золотым стандартом» для диагностики ПНН принято считать стимуляционный тест с АКТГ короткого действия (Синактен). Исследуется уровень кортизола в крови до и через 30 и 60 мин после внутривенного введения 250 мкг

Синактена в 5 мл физиологического раствора. При ПНН реакция на стимуляцию АКТГ отсутствует или снижена (в норме подъем кортизола более 500 нмоль/л). При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия (Синактен депо) возможно проведение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия для внутримышечного введения; в 21–22 ч пациенту вводят Синактен депо в объеме 0,25–1 мл (250–1000 мкг), на следующий день в 8–9 ч утра исследуют уровень кортизола (значения более 500–550 нмоль/л позволяют исключить ПНН) [6, 23].

Лабораторным признаком минералокортикоидной недостаточности являются высокая АРП, неадекватно нормальный или низкий уровень альдостерона и электролитные нарушения [3].

После подтверждения ПНН на лабораторном этапе важно идентифицировать причину развития гипокортицизма. Диагноз хронической НН аутоиммунного генеза основан на высокой частоте выявления специфических иммунологических маркеров поражения надпочечников [4]. Аутоантитела (ААТ) к СYP21A2 могут циркулировать за несколько лет до манифестации ПНН [2, 12, 13]. У молодых мужчин и женщин с отрицательными ААТ должны быть исследованы ДЦЖК для исключения адренолейкодистрофии, выполнены электромиография, магнитно-резонансная томография головного мозга для выявления демиелинизирующего процесса [15, 21].

При отрицательных анализах на ААТ к СYP21A2 необходимо проведение рентгенографии органов грудной клетки (исключение туберкулезной этиологии), компьютерной томографии надпочечников для идентификации инфекционных заболеваний или опухолей и др.

Изменения со стороны клинического и биохимического анализа крови неспецифичны. У части больных можно выявить повышение мочевины, гиперкальциемию, гипогликемию, нормохромную или гипохромную анемию, умеренную лейкопению, относительный лимфоцитоз и эозинофилию [6, 8, 21]. При наличии пернициозной анемии у пациента следует исключать АПГС [3, 12]. Небольшое повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) на фоне нормальной концентрации свободного тироксина у части пациентов в момент диагностики НН обычно отражает отсутствие ингибирующего влияния глюкокортикоидов на секрецию ТТГ и устраняется на фоне заместительной терапии. Однако если на фоне заместительной терапии продолжает сохраняться подъем ТТГ, это свидетельствует о наличии сопутствующей аутоиммунной патологии щитовидной железы [22].

Лечение НН направлено на замещение недостатка гормонов с максимальной имитацией физиологического ритма секреции кортизола: 2/3 суточной дозы назначается в 7.00–9.00 (или после пробуждения) и 1/3 дозы – во второй половине дня, последний прием не позднее 4–6 ч до сна [3, 19, 23]. Препаратами 1-го выбора являются гидрокортизон (15–25 мг/сут) или кортизона ацетат (25–37,5 мг/сут), назначаемые перорально в несколько приемов:

- гидрокортизон 10–20 мг утром и 5–10 мг после обеда (2-разовый режим) или 10–15 мг утром, 5–10 мг после обеда (12.00–13.00), 5 мг вечером (16.00–17.00, 3-разовый режим);
- кортизона ацетат 25 мг утром и 12,5 мг после обеда (2-разовый режим).

При 2-разовом приеме глюкокортикоидов у некоторых пациентов может быть слабость в вечерние часы и рано утром до приема препаратов. При стрессах, сопутствующих заболеваниях, травмах, операциях дозы глюкокортикоидов увеличиваются в 2–3 раза: если прием внутрь невозможен, то переходят на парентеральное введение.

К сожалению, в настоящее время надежных лабораторных маркеров адекватности заместительной терапии глюкокортикоидами не существует, необходимо ориентиро-

ваться на клиническое состояние пациента. Исследование кортизола в крови на фоне лечения может применяться только в случаях, когда подозревается синдром мальабсорбции, для этого требуется подобрать эффективную дозу. Измерение АКТГ плазмы для контроля за терапией не рекомендуется, так как уровень АКТГ может быть выше нормы и при адекватном лечении [23]. Критериями эффективности лечения глюкокортикоидами является постепенное исчезновение гиперпигментации, нормализация массы тела, отсутствие или минимально выраженные жалобы на слабость, отсутствие гипогликемии, признаков передозировки (быстрое увеличение массы тела, бессонница, кушингоид, остеопения).

Заместительная терапия чаще предполагает комбинированное назначение глюко- и минералокортикоидов. В зависимости от особенностей заболевания суточная доза 9 α -фторкортизола (флудрокортизона) с ПНН может составлять 0,05–0,2 мг утром после еды и зависит от потребления/потери жидкости [3, 19, 23]. Текущий контроль за лечением должен включать измерение артериального давления, массы тела и дополняться определением натрия, калия крови и АРП. Критерии адекватности заместительной терапии – нормальное артериальное давление, отсутствие ортостатической гипотензии, отсутствие отеков, задержки жидкости (признаки передозировки лекарственных средств), нормальные уровни электролитов крови, нормальный или умеренно повышенный уровень АРП. Как уже отмечалось, при ВНН дефицит минералокортикоидов отсутствует, и в назначении флудрокортизона, за исключением случаев обнаружения у пациента выраженной артериальной гипотензии, необходимости нет.

Таким образом, клиническую картину НН необходимо знать каждому практическому врачу, так как поздняя диагностика патологии может привести к развитию жизнеугрожающего состояния – острой НН, своевременная заместительная терапия кортикостероидами и контроль ее эффективности обеспечивают благоприятный прогноз и качество жизни пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* 2010; 339: 525–31.
2. Husebye ES, Allolio B, Arlt W et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014; 275: 104–15.
3. Pazderska A, Pearce SHS. Adrenal insufficiency – recognition and management. *Clin Med* 2017; 17(3): 258–62.
4. Betterle C, Scalicci C, Presotto F et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies. *J Endocrinol* 1988; 117(3): 467–75.
5. Клиническая эндокринология: рук. 3-е изд. Под ред. Н.Т. Старковой. СПб: Питер, 2002; с. 305–12. [Klinicheskaya endokrinologiya: ruk. 3-e izd. Pod red. N.T. Starkovoi. Saint Petersburg: Piter, 2002; p. 305–12 (in Russian).]
6. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881–93.
7. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5): 1762.
8. Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(6): 757–61.
9. Regal M, Páramo C, Sierra SM, García-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 735–40.
10. Husebye ES, Lovås K. Immunology of Addison's disease and premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 389.
11. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* 2010; 339(6): 525–31.
12. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2068–79.

13. Winqvist O, Karlsson FA, Kampe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1992; 339: 1559–62.
14. Eledrisi MS, Verghese AC. Adrenal insufficiency in HIV Infection: A review and recommendations. *Am J Med Sci* 2001; 321 (2): 137–44.
15. Engelen M, Kemp S, de Visser M et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Dis* 2012; 7: 51–8.
16. Борисова Е.О. Побочные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии. Пульмонология и аллергология. 2004; 3: 14–8.
[Borisova E.O. Pobochnye efekty sistemnoi gliukokortikosteroidnoi terapii. Pul'monologiya i allergologiya. 2004; 3: 14–8 (in Russian).]
17. Gilchrist FJ, Cox KJ, Rowe R et al. Itraconazole and inhaled fluticasone causing hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 399–402.
18. Prévaille-Ratelle S, Coriati A, Ménard A. Adrenal Insufficiency in Cystic Fibrosis: A Rare Phenomenon? *Can Resp J* 2018; Article ID 3629031. <https://doi.org/10.1155/2018/3629031>
19. Lovås K, Husebye ES. Addison's disease. *Lancet* 2005; 365: 2058–61.
20. Husebye E, Lovås K. Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 147–57.
21. Husebye ES, Alolio B, Arit W et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014; 275: 104–15.
22. Stryker TD, Molitch ME. Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia, and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. *Am J Med* 1985; 79: 271–6.
23. Bornstein SR, Alolio B, Arit W. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (2): 364–89.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», ГБУЗ «МНЦ им. А.С.Логанова». E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>

Ганенкова Екатерина Сергеевна – клинический ординатор каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: E_ganenkova@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7324-5963>

Лованова Марина Дмитриевна – клинический ординатор каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: lovanovam@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-691X>

Elena V. Biryukova – D. Sci. (Med.), Prof., A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center. E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>

Ekaterina S. Ganenkova – Clinical Resident, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: E_ganenkova@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7324-5963>

Marina D. Lovanova – Clinical Resident, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: lovanovam@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-691X>

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

Метод сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен в дифференциальной диагностике первичного гиперальдостеронизма на примере клинического случая

И.И.Ситкин, Н.Ю.Романова[✉], Н.М.Платонова, Н.В.Молашенко, Е.А.Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
✉ natasharomanova1991@gmail.com

Аннотация

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) является наиболее распространенной причиной эндокринной артериальной гипертензии, встречающейся у 5–10% пациентов с артериальной гипертензией. Получены убедительные доказательства, указывающие, что ПГА повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, соответственно, ранняя диагностика и лечение пациентов с определением дальнейшей тактики – ключевой шаг для предотвращения прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений. Выбор наиболее подходящего метода лечения для пациентов с ПГА зависит от диагностики нозологических подтипов – двусторонняя гиперплазия надпочечников (также известная как идиопатический гиперальдостеронизм), при которой рекомендован консервативный метод лечения, или односторонний гиперальдостеронизм вследствие альдостеронпродуцирующей аденомы, при которой тактикой выбора является хирургическое лечение (односторонняя адреналэктомия). Кроме того, «очевидные» надпочечниковые аденомы фактически могут оказаться участками очаговой гиперплазии – диагностическая ошибка в этом случае приводит к необоснованному выполнению односторонней адреналэктомии. В целях уточнения латерализации гиперпродукции альдостерона используется сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен. Однако данный метод дорогостоящий и инвазивный, требует оснащенной рентгеноперационной, квалифицированного эндоваскулярного хирурга и проводится в специализированных центрах. В настоящем клиническом случае мы хотим продемонстрировать важность поэтапной диагностики ПГА.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, гипокалиемия, альдостерон-рениновое соотношение, сравнительный селективный забор из надпочечниковых вен, альдостерома, антагонист минералокортикоидных рецепторов, клинический случай.

Для цитирования: Ситкин И.И., Романова Н.Ю., Платонова Н.М. и др. Метод сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен в дифференциальной диагностике первичного гиперальдостеронизма на примере клинического случая. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 109–113. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190334

Clinical Case

Adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism on the example of a clinical case

Ivan I. Sitkin, Natalia Yu. Romanova[✉], Nadezhda M. Platonova, Natalya V. Molashenko, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
✉ natasharomanova1991@gmail.com

Abstract

Primary aldosteronism is the most common cause of endocrine hypertension, occurring in 5–10% of patients with hypertension. Convincing evidence has been obtained indicating that primary aldosteronism increases the risk of cardiovascular complications, respectively, early diagnosis and treatment of patients with the definition of further tactics is a key step to prevent the progression of cardiovascular complications. The choice of the most appropriate treatment method for patients with primary aldosteronism depends on the diagnosis of nosological subtypes – bilateral adrenal hyperplasia (also known as idiopathic aldosteronism), which recommends a conservative treatment or unilateral aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma, in which surgical treatment (adrenalectomy) is the tactic of choice. In addition, the "obvious" adrenal adenomas may in fact turn out to be areas of focal hyperplasia – a diagnostic error in this case leads to the unreasonable implementation of adrenalectomy. In order to clarify the lateralization of aldosterone hyperproduction, adrenal venous sampling is used. However, this method requires constant radiography, qualified endovascular surgery and is carried out in centralized medical hospitals. In this clinical case, we want to demonstrate the importance of a diagnosis of primary aldosteronism step by step.

Key words: primary aldosteronism, hypokalemia, aldosterone-renin ratio, adrenal venous sampling, aldosterone-producing adenoma, mineralocorticoid antagonist, clinical case.

For citation: Sitkin I.I., Romanova N.Yu., Platonova N.M. et al. Adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism on the example of a clinical case. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 109–113. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190334

Актуальность

Заболеваемость первичным гиперальдостеронизмом (ПГА) варьирует, по различным источникам, от 2 до 15% при активном скрининге пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ) к гипотензивной терапии [1, 2]. ПГА, как правило, – прогрессирующее заболевание с увеличением риска развития всех сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и летальности пациентов. При своевременной диагностике и хирургическом лечении одностороннего ПГА у 30–40% пациентов нормализуется артериальное давление (АД) [2]. Наибольшие сложности возникают при проведении дифференциального диагноза форм гиперальдостеронизма для выбора тактики лечения. Достаточно давно описаны клинические симптомы и показатели лабораторных тестов, такие как гипокалиемия, высокий уровень альдостерон-ренинового

соотношения (АРС), отсутствие подавления уровня альдостерона в ходе подтверждающих тестов, которые позволяют врачу заподозрить ПГА [3]. «Золотым стандартом» для дифференциальной диагностики форм ПГА признан сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен (ССВЗК) с определением градиента альдостерон/кортизол – центр/периферия на фоне эндогенной стимуляции адренокортикотропного гормона (АКТГ) в ранние утренние часы [1].

Методика сравнительного ССВЗК продемонстрировала высокую чувствительность (более 90%) и специфичность – 100% [4].

Манипуляция селективного забора крови дорогостоящая и инвазивная, требует оснащенной рентгеноперационной, квалифицированного эндоваскулярного хирурга и госпитализации пациента [5, 6]. Тем не менее результаты

селективного забора крови могут помочь быстро и правильно установить диагноз и предотвратить ненужные пациенту оперативные вмешательства. Приведенный ниже клинический случай является показательным примером важности ССВЗК в дифференциальной диагностике нозологической формы ПГА и иллюстрирует показание к проведению ССВЗК у пожилой пациентки с односторонним образованием надпочечника.

Описание клинического случая

Пациентка А., 65 лет, поступила в отдел терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в мае 2018 г. с жалобами на повышение АД до 160/80 мм рт. ст. на фоне приема антигипертензивной терапии, сопровождающееся головной болью в теменной области, а также общую слабость, судороги нижних конечностей в ночное время, нарушение речи в виде дизартрии.

Из анамнеза известно, что впервые повышение АД отмечает с возраста 35 лет, с максимальным повышением до 200/105 мм рт. ст., назначались различные многокомпонентные схемы антигипертензивной терапии, включая 4 препарата из разных классов. Отмечалось злокачественное течение АГ, без достижения значимого эффекта на фоне приема многокомпонентной антигипертензивной терапии. Инсульты, инфаркты в анамнезе отрицает. Из сопутствующих заболеваний около 5 лет назад диагностирована ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, в 2017 г. установлен диагноз «болезнь Паркинсона, смешанная форма». Семейный анамнез отягощен по АГ у матери и старшей сестры.

С 2015 г. диагностировано нарушение ритма сердца – пароксизмальная форма фибрилляции предсердия (ФП), кардиологом назначена антиаритмическая терапия амиодароном по схеме в течение 10 мес. Во время нахождения в кардиологическом отделении в 2017 г. неоднократно по данным медицинской документации зафиксирована гипоклиемия (до 2,4 ммоль/л), потребовавшая внутривенных инфузий калия хлорида. Далее принимала соталол, на фоне чего эпизоды пароксизма ФП возникали эпизодически 2–3 раза в год, купировались введением амиодарона бригадой скорой медицинской помощи. Последний эпизод пароксизма 23.02.2018, ритм восстановлен внутривенным введением 600 мг амиодарона. На момент госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» пациентка принимала антигипертензивную ритмурежающую терапию препаратами с минимальным влиянием на АРС (верапамил пролонгированного действия 420 мг/сут, моксонидин 0,4 мг/сут), препараты калия (калия хлорид 4 г/сут), антикоагулянтную терапию (ривароксабан 20 мг/сут), а также гиполипидемическую терапию (аторвастатин 10 мг/сут).

По данным гормонального обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: альдостерон – 526 пмоль/л, прямой ренин плазмы крови – 0,97 МЕ/л, АРС – 542. В биохимическом анализе крови на фоне приема препаратов калия (калия хлорид 4 г/сут): K^+ – 4,4 ммоль/л, что является референсным уровнем, и коррекции терапии препаратами калия не требовалось. Последующим этапом диагностики первичного гиперальдостеронизма является проведение подтверждающего теста с физиологическим раствором, по результатам которого постинфузионный уровень альдостерона составил 347 пмоль/л (12,5 нг/дл), что подтвердило диагноз первичного гиперальдостеронизма.

С целью топической диагностики выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) надпочечников, по результатам которой выявлено образование правого надпочечника размерами 25×27×28 мм округлой формы неоднородной структуры с наличием включения макроструктурного жира в латеральном отделе плотностью -34НУ; левый надпочечник не изменен, однородной структуры (рис. 1).

Рис. 1. МСКТ брюшной полости пациентки А.
Fig. 1. Abdominal cavity multispiral computed tomography of the patient A.



С целью уточнения смешанной гиперсекреции гормонов опухолью надпочечника проведено дообследование: в анализе суточной мочи метанефрин 116,1 мкг/сут, норметанефрин 217,62 мкг/сут, свободный кортизол в суточной моче 117 нмоль/сут, ночной подавляющий тест с дексаметазоном – 48,67 нмоль/сут, что исключило феохромоцитому и эндоринный гиперкортицизм.

С учетом отягощенного кардиологического анамнеза проведено кардиологическое обследование: на электрокардиографии – ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 75 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ). На эхокардиографии: фракция выброса ЛЖ по Симпсону – 54%, дилатация левого и правого предсердий, гипертрофия ЛЖ. Зон асинергий/гипокинезий миокарда не выявлено. Кардиологом рекомендовано продолжить терапию в прежнем объеме.

С учетом возраста пациентки, выявленного одностороннего образования надпочечника, лабораторно верифицированного диагноза ПГА, а также отсутствия отказа пациентки подвергнуться оперативному лечению в случае подтверждения односторонней формы ПГА было принято решение о выполнении ССВЗК на фоне эндогенной стимуляции АКТГ в ранние утренние часы.

Диагностическая процедура проводилась в ранние утренние часы. Под местной анестезией (1% раствор лидокаина) проведена катетеризация правой надпочечниковой вены (ПНВ) с последующей установкой интродьюсера диаметром 5F (рис. 2). Далее с помощью катетера SIM I выполнена катетеризация устья ПНВ. Осуществлен венозный забор крови из центральной вены правого надпочечника. Далее этим же катетером проведена катетеризация устья левой почечной вены, выполнена флебография с предполагаемым местом впадения левой надпочечниковой вены (ЛНВ). Посредством стандартного диагностического проводника (ангуляция 45%) осуществлена катетеризация устья ЛНВ с последующей флебографией. Визуализация центральной вены левого надпочечника подтверждена. Выполнен венозный забор крови из центральной надпочечниковой вены слева (рис. 3). Катетер удален. Через установленный интродьюсер выполнен венозный забор периферической крови.

В таблице представлены результаты гормональных анализов в ходе ССВЗК. Полученный градиент селективности (слева 3,96 и справа 3,25) позволил достоверно интерпретировать кортизол-корректированный уровень альдостерона с последующим определением коэффициента латерализации – 6,2 [более 2,0; $A(ЛНВ)/K(ЛНВ)/(A(ПНВ)/K(ПНВ))$],

Результат ССВЗК Results of comparative selective blood sampling from suprarenal veins				
Вена	Альдостерон, пмоль/л	Кортизол, нмоль/л	Альдостерон/кортизол	Латерализующий градиент
ПНВ	12 300	1696	7,25	6,2 (с учетом К разведения = 0,81)
ЛНВ	94 000	2069	45,43	
Нижняя полая вена	537	521,8	–	

что свидетельствует об односторонней гиперпродукции альдостерона левым надпочечником при наличии гормонально-неактивного образования правого надпочечника. Коэффициент селективности слева – 3,96, справа – 3,25.

Диагноз клинический: основное заболевание. Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – E26.0.

Первичный гиперальдостеронизм с доказанной гиперпродукцией альдостерона слева. Объемное образование правого надпочечника, гормонально-неактивное.

Осложнения основного заболевания: симптоматическая АГ 3 ст., ст. 2, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II функционального класса. Пароксизмальная форма ФП, пароксизм от 23.02.2018.

Сопутствующие заболевания: болезнь Паркинсона, смешанная форма.

Принимая во внимание доказанную гиперпродукцию альдостерона слева при отсутствии визуализации патологии левого надпочечника по данным МСКТ и гормонально-неактивное образование правого надпочечника, рекомендована консервативная тактика – терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Таким образом, проведение ССВЗК позволило предотвратить необоснованное оперативное вмешательство при гормонально-неактивном образовании надпочечника.

Обсуждение

Наиболее часто ПГА встречается среди молодых пациентов с гипертензией, резистентной к терапии (до 20% случаев) [1]. Пациенты с ПГА имеют больший риск развития инфаркта и нарушений ритма сердца (ФП) по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ [7]. Риск внезапной сердечной смерти у пациентов с ПГА увеличивается в 10–12 раз [8, 9]. Избыток альдостерона способствует развитию необратимого кардиального фиброза, снижению диастолической функции миокарда, развитию гипертрофии ЛЖ, дилатации полостей сердца и возникновению аритмий [3].

Однако стоит отметить, что в последние годы появились работы по многолетнему наблюдению за пациентами с ПГА (M.Cesari и соавт.), доказывающие обратимость некоторых сердечно-сосудистых осложнений, таких как гипертрофия ЛЖ и процессы ремоделирования сердца после своевременного проведения хирургического лечения и подбора адекватной патогенетической гипотензивной терапии современными антагонистами МКР [10, 11]. Успех лечения и продолжительность жизни у этих пациентов напрямую зависят от правильного выбора диагностических методов исследования и тактики терапии [11]. Диагностика синдрома гиперальдостеронизма – многоэтапный процесс, включающий определение АРС, проведение высокоспецифичного функционального теста, верифицирующего автономную продукцию альдостерона (функциональные тесты с физиологическим раствором, тест флудкортизоном и капотеном) [1]. Все пациенты с подозрением на ПГА обязательно должны направляться на магнитно-резонансную или компьютерную томографию надпочечников [9]. Однако традиционные визуализирующие методы не позволяют надежно выявлять микроаденомы или достоверно отличать гормонально-неактивные опухоли от альдостеронпродуцирующих аденом, тогда как ССВЗК – наиболее

точный метод дифференциального диагноза различных нозологических форм ПГА. При идиопатическом гиперальдостеронизме или гормонально-неактивной опухоли надпочечника, ошибочно принятой за источник продукции альдостерона, оперативное лечение не является методом выбора.

Однозначными условиями проведения этого инвазивного диагностического интервенционного вмешательства считаются лабораторно подтвержденный диагноз по результатам высокоспецифичных верифицирующих тестов, а также возможное желание пациента подвергнуться оперативному лечению в случае выявления односторонней формы ПГА.

Сложная ангиоархитектоника центральных вен надпочечников, обусловленная небольшой длиной и диаметром, часто не позволяет получить оптимальное количество крови, что, в свою очередь, может привести к ложноотрицательному или ложноположительному результату [6]. Несмотря на использование современных стандартных диагностических катетеров самого малого диаметра 4F, выполнение ССВЗК очень часто сопряжено с некоторыми техническими трудностями – селективностью катетеризации как ПНВ, так и ЛНВ, а также невозможностью быстрого получения адекватного пассажа крови для необходимого ее объема в лабораторной диагностике.

Образец крови должен составлять не менее 5 мл. Особенно часто трудности с получением достаточного количества венозной крови связаны с катетеризацией ПНВ вследствие «присасывания» кончика катетера к венозной стенке и коллапса общего ствола вены.

Для решения возможных трудностей во время венозного забора необходимо использовать некоторые технические приемы:

1. Венозный забор крови должен осуществляться постепенно и медленно.
2. Наличие в шприце небольшого количества воздуха для уменьшения эффективного присасывающего эффекта.
3. Использование «свободного дренажа» для естественного пассажа венозной крови из катетера в пробирку.

Введение контрастного вещества во время ССВЗК должно быть очень аккуратным и медленным для предупреждения возможного разрыва надпочечниковых вен. Как правило, используют не более 3 мл контрастного вещества, инъекция которого начинается постепенно, медленно. При удовлетворительном положении катетера введение контрастного вещества прекращается. Формального проведения флебографии для более детального описания структуры надпочечника стараются избегать. Если не удастся получить картину венозной сети за счет смыва крови в нижнюю полую вену справа или левую почечную вену слева, скорость введения контрастного вещества нагнетается медленно. При контрастировании возможно четкое определение аденомы, однако это не является обязательной целью исследования.

Критерии результативности метода различаются в зависимости от протокола исследования. В настоящее время существует три протокола проведения ССВЗК:

1. Нестимулированный забор крови, т.е. забор крови на фоне эндогенной стимуляции АКГТ в ранние утренние часы.
2. Нестимулированный забор крови в комбинации с болюсным введением Cosyntropin.

Рис. 2. Флебограмма ПНВ: «дельта» – участок с контрастированием внутренней структуры надпочечника.
Fig. 2. Phlebogram of the right suprarenal vein: “delta” – a contrasted segment of adrenal inner structure.

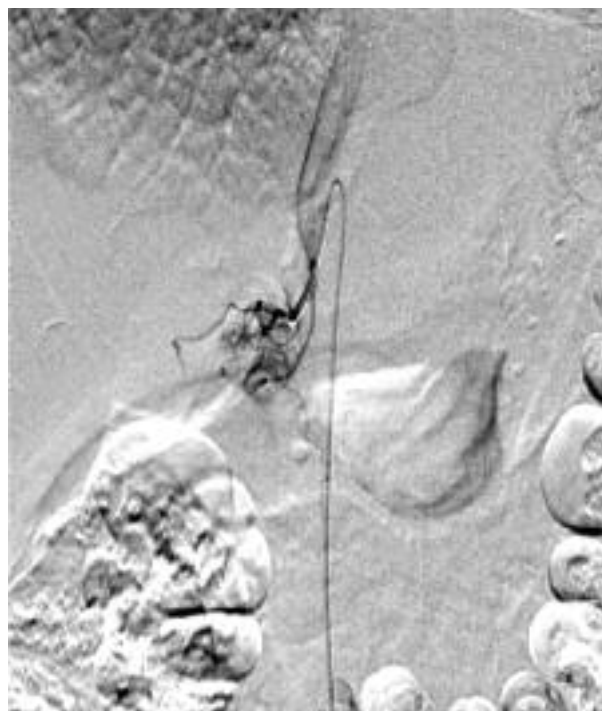
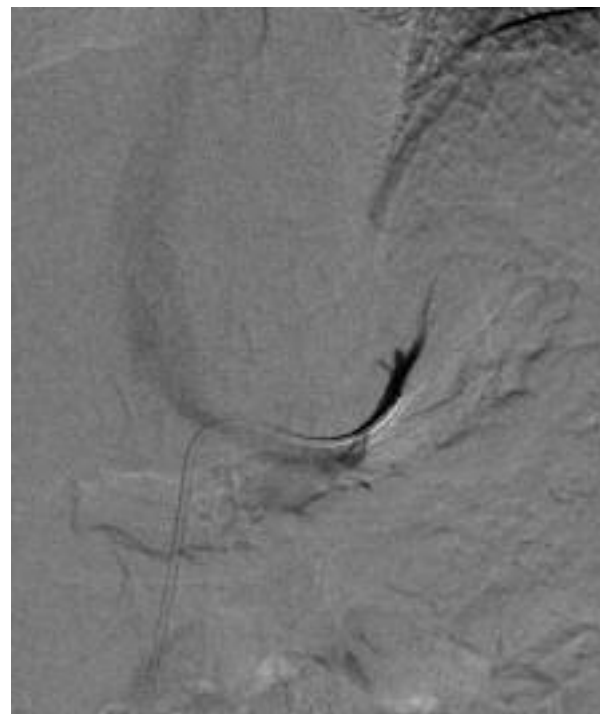


Рис. 3. Флебограмма ЛНВ: типичное (90%) впадение ствола ЛНВ в левую почечную вену.
Fig. 3. Phlebogram of the left suprarenal vein: typical (90%) return of left suprarenal vein in left renal vein.



3. Cosyntropin-стимулированный (непрерывной капельной инфузией) забор крови.

С учетом отсутствия препаратов АКТГ короткого действия (Cosyntropin) в России единственной возможной методикой проведения данной процедуры является нестимулированный забор крови, поэтому в дальнейшем расчет коэффициента селективности и градиента латерализации в ходе ССВЗК будет представлен с акцентом на эту методику.

Методика проведения ССВЗК предполагает двухэтапность. На I этапе оценивают селективность катетеризации по градиенту кортизола между центральными венами надпочечника и образцом периферической крови (кубитальная или нижняя полая вена). Коэффициент селективности, т.е. соотношение концентрации кортизола между надпочечниковыми и периферической венами, составляет 3:1 [3, 5]. На II этапе определяют градиент латерализации, т.е. соотношение концентрации альдостерона на доминантной стороне (стороне с преобладающей продукцией альдостерона) к недоминантной стороне с обязательным учетом эффекта разведения слева:

$$\text{градиент латерализации} = \frac{\text{альдостерон/кортизол dominant}}{\text{альдостерон/кортизол nondominant}}.$$

Градиент латерализации более 2 указывает на одностороннюю продукцию альдостерона, в то время как результат менее 2 свидетельствует о двустороннем поражении надпочечников.

Заключение

Первостепенная роль ССВЗК в вопросе дифференциальной диагностики нозологических форм ПГА подтверждается многими авторитетными источниками [10–15].

В приведенном клиническом случае мы продемонстрировали необходимость проведения ССВЗК как одного из более важных этапов уточнения нозологической формы первичного гиперальдостеронизма. Опора только на данные топической диагностики и отсутствие проведения

ССВЗК привело бы к необоснованному оперативному вмешательству (адреналэктомии).

Источник финансирования. Государственное задание «Патогенетические основы формирования артериальной гипертензии и возможности ее коррекции при синдроме множественных эндокринных неоплазий и изолированных опухолевых заболеваниях надпочечников» на 2017–2019 гг.

State assignment «Pathogenic basis of arterial hypertension development and possibilities of its correction in multiple endocrine neoplasia syndrome and isolated adrenal tumors» for years 2017–2019.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенном виде в журнале «Consilium Medicum».

The patient voluntarily signed the informed consent form for publication of personal medical information in anonymized form in “Consilium Medicum” journal.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 75–85.
 [Melnicenko G.A., Platonova N.M., Beltsevich D.G. et al. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. A new look at the problem. According to the materials of the Russian Association of Endocrinologists clinical guidelines for primary hyperaldosteronism diagnosis and treatment Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 75–85 (in Russian).]
2. Mancia GJ, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).

3. Mulatero P, Bertello C, Sukor N et al. Impact of different diagnostic criteria during adrenal vein sampling on reproducibility of subtype diagnosis in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2010; 55: 667–73.
4. Ladurner K, Hallfeldt J, Id O et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism. *Eur J Clin Invest* 2017; 47: 372–7.
5. Haase M, Riestler A, Kropil P et al. Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4397–402.
6. Omura K, Ota H, Takahashi Y et al. Anatomical variations of the right adrenal vein. *Hypertension* 2017; 69: 428–34.
7. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 2014; 64: 151–60.
8. Miotto D, De Toni R, Pitter G et al. Impact of accessory hepatic veins on adrenal vein sampling for identification of surgically curable primary aldosteronism. *Hypertension* 2009; 54: 885–9.
9. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJ et al. Investigators S. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcomebased randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 739–46.
10. Cesari M, Ceolotto G, Rossitto G et al. The intra-procedural cortisol assay during adrenal vein sampling: rationale and design of a randomized study (IPadua). *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017; 24: 167–70.
11. Fischer E, Hanslik G, Pallauf A et al. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3965–73.
12. Rossi GP. Update in adrenal venous sampling for primary aldosteronism. *Current Opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2018; 25 (3): 160–71.
13. Yoneda T, Karashima S, Kometani M et al. Impact of new quick gold nanoparticle-based cortisol assay during adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2554–61.
14. Rossitto G, Battistel M, Barbiero G et al. The subtyping of primary aldosteronism by adrenal vein sampling: sequential blood sampling causes factitious lateralization. *J Hypertens* 2018; 36: 335–43.
15. Marlies JE, Kempers MD, Jacques WM et al. Systematic Review: Diagnostic Procedures to Differentiate Unilateral From Bilateral Adrenal Abnormality in Primary Aldosteronism. *Ann Intern Med* 2009; 151. Issue 5; p. 329–37.
16. Rossi GP, Barisa M, Allolio et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (5): 1606–14.
17. Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (5): 1889–916.
18. Sarlon-Bartoli G, Michel N, Taieb D et al. Adrenal venous sampling is crucial before an adrenalectomy whatever the adrenal-nodule size on computed tomography. *J Hypertens* 2011; 29: 1196–202.
19. Lim V, Guo Q, Grant CS et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2712–9.
20. Rossi E, Regolisti G, Perazzoli F et al. Intraprocedural cortisol measurement increases adrenal vein sampling success rate in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2011; 24: 1280–5.
21. Auchus RJ, Michaelis C, Wians FH et al. Rapid cortisol assays improve the success rate of adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *Ann Surg* 2009; 249: 318–21.
22. Покровский А.В., Торгунаков А.П., Торгунаков С.А. Многолетнее наблюдение за пациентами после односторонней портизации надпочечниковой и почечной крови при первичном гиперальдостеронизме. *Хирургия*. 2009; 3: 65–6.

[Pokrovskii A.V., Torgunakov A.P., Torgunakov S.A. Mnogoletnee nabludenie za patientsami posle odnostoronnei portalizatsii nadpochechnikovoi i pochechnoi krovi pri pervichnom giperal'dosteronizme. *Khirurgiya*. 2009; 3: 65–6 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ситкин Иван Иванович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния «Диабетическая стопа», ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2175-3170>

Романова Наталья Юрьевна – науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: natasharomanova1991@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9117-4908>

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>

Молашенко Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-1210>

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

Ivan I. Sitkin – Cand. Sci. (Med.), Leading Res. Officer, Endocrinology Research Centre. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2175-3170>

Natalia Yu. Romanova – Res. Officer, Endocrinology Research Centre. E-mail: natasharomanova1991@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9117-4908>

Nadezhda M. Platonova – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>

Natalya V. Molashenko – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-1210>

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019

