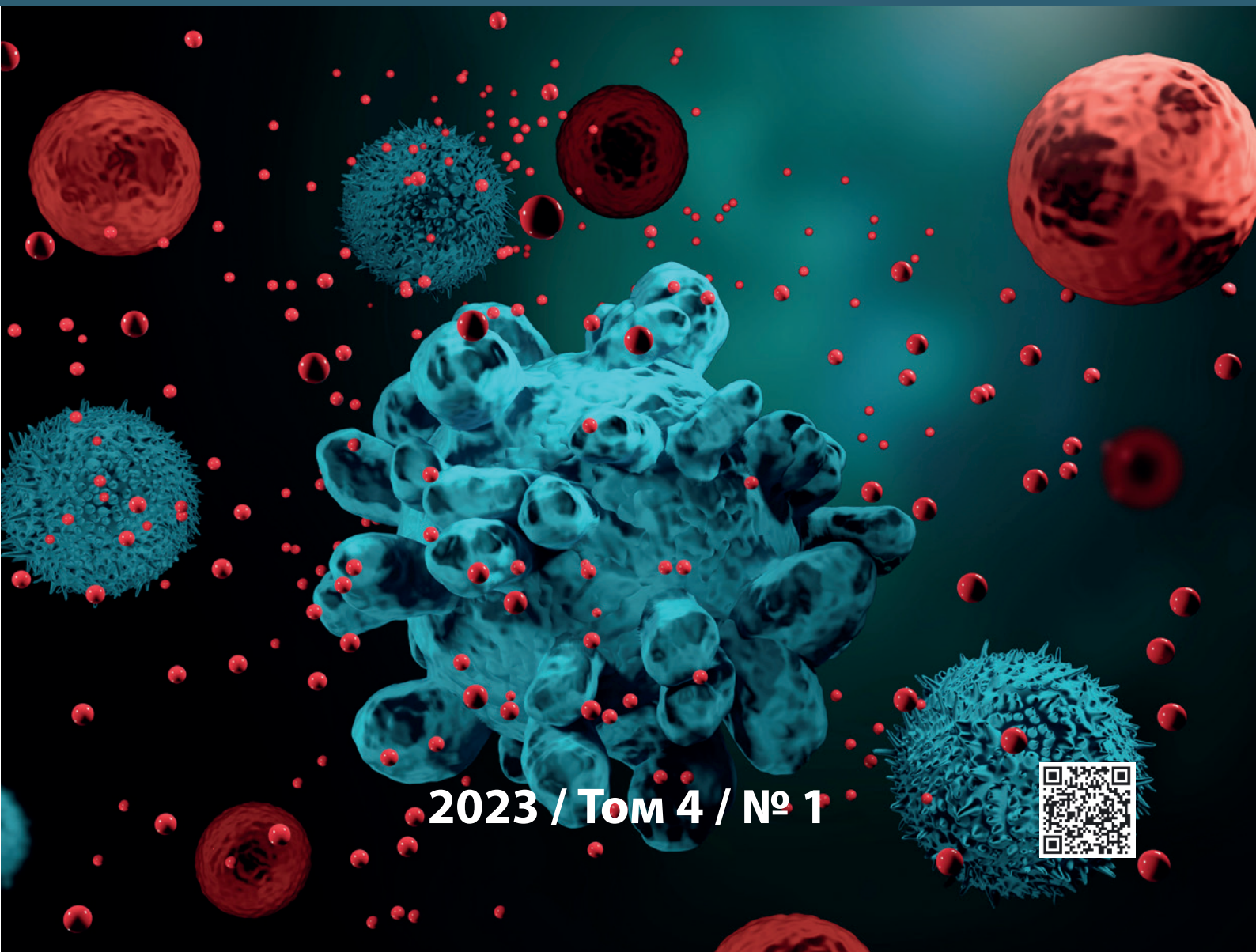
ISSN: 2713-0177 (Print)
ISSN: 2713-0185 (Online)

FOCUS

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Коморбидность в эндокринологии



2023 / Том 4 / № 1

ASCENSIA
Diabetes Care

Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!

Contour™ plus ONE

Контур™ Плюс Уан

Система для измерения уровня глюкозы в крови

- **Высокая точность, удобство в использовании[1]**
- **Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»[2]**
- **Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску[3]**
- **Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)**

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 73643.
2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.
3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10: 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

FOCUS Эндокринология

научно-практический журнал

2023 / том 4 / № 1

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Демидова Татьяна Юльевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" (Москва, Россия)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Рег. номер: пи № ФС77-78860 от 04.08.2020

Периодичность: 4 раза в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: *www.elibrary.ru*

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: *http://endofocus.elpub.ru*

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

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

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

Адрес редакции:
127247, г. Москва, ш. Дмитровское, д. 100,
эт. 4, пом. I, ком. 3, оф. 2
e-mail: focus-endo@yandex.ru

Издатель: ООО "Силицея-Полиграф",
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

Отдел рекламы и распространения
Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Выпускающий редактор
Рыжов Е. А.

Компьютерная верстка
Звёздкина В. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 13.06.2023
Цена свободная

©FOCUS Эндокринология

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна, д-р мед. наук, врач-невролог, президент АНО "МО "Стресс под контролем"; Реабилитационный центр Rehaline, ORCID: 0000-0002-7629-3773 (Москва, Россия)

Аметов Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования", ORCID: 0000-0002-7936-7619 (Москва, Россия)

Анциферов Михаил Борисович, д-р мед. наук, проф., ГБУЗ "Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы", ORCID: 0000-0002-9944-2997 (Москва, Россия)

Базарбекова Римма Базарбековна, д-р мед. наук, АГИУВ, проф., Казахский медицинский университет непрерывного образования (Астана, Республика Казахстан)

Бардымова Татьяна Прокопьевна, д-р мед. наук, проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, ORCID: 0000-0003-4241-2217 (Иркутск, Россия)

Воевода Михаил Иванович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ "Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины" СО РАМН, ORCID: 0000-0001-9425-413X (Новосибирск, Россия)

Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова", ORCID: 0000-0002-5189-9365 (Санкт Петербург, Россия)

Волкова Наталья Ивановна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет", ORCID: 0000-0003-4874-7835 (Ростов-на-Дону, Россия)

Вагапова Гульнара Рифатовна, д-р мед. наук, проф., Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Воробьев Сергей Владиславович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет", ORCID: 0000-0001-7884-2433 (Ростов-на-Дону, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ "НМИЦ эндокринологии", ORCID: 0000-0001-6581-4521 (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс", ORCID: 0000-0003-1480-0458 (Москва, Россия)

Киселева Татьяна Петровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет", ORCID: 0000-0003-0425-6567 (Екатеринбург, Россия)

Кисляк Оксана Андреевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" (Москва, Россия)

Куницина Марина Алексеевна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского", ORCID: 0000-0003-1397-1327 (Саратов, Россия)

Мацкеплишвили Симон Теймуразович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "МГУ им. М. В. Ломоносова", ORCID: 0000-0002-5670-167X (Москва, Россия)

Мкртумян Ашот Мусаелович, д-р мед. наук, проф., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, ORCID: 0000-0003-1316-5245 (Москва, Россия)

Моругова Татьяна Вячеславовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет", ORCID: 0000-0001-7405-486X (Уфа, Россия)

Никитин Игорь Геннадьевич, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова", НМИЦ "Лечебно-реабилитационный центр", ORCID: 0000-0003-1699-0881 (Москва, Россия)

Ойноткинова Ольга Шонкоровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "МГУ им. М. В. Ломоносова", ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова", ORCID: 0000-0002-9856-8643 (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова", ФГБОУ ДПО РМАНПО, ORCID: 0000-0002-0795-8225 (Москва, Россия)

Руяткина Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет", ORCID: 0000-0002-6762-5238 (Новосибирск, Россия)

Суплотова Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Тюменский ГМУ", ORCID: 0000-0001-9253-8075 (Тюмень, Россия)

Стронгин Леонид Григорьевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет", ORCID: 0000-0003-2645-2729 (Нижний Новгород, Россия)

Шамхалова Минара Шамхаловна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии", ORCID: 0000-0002-3433-0142 (Москва, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии", ORCID: 0000-0003-3893-9972 (Москва, Россия)

Научный редактор

Ушанова Фатима Омариевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" (Москва, Россия)

FOCUS Endocrinology

Scientific and Practical journal

2023 / Vol. 4 / № 1

EDITOR-IN-CHIEF

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

Scientific peer-reviewed medical journal

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
Registration Certificate: EL No. FS77-78860 of August 4, 2020

Periodicity: 4 issues per year

Circulation: 5 000 copies

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
http://endofocus.elpub.ru

Submit a manuscript:
http://endofocus.elpub.ru

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Editorial office:
Dmitrovskoe sh., 100, fl. 4, room I-3, office 2. Moscow 127247, Russia
e-mail: focus-endo@yandex.ru

Publisher: Silicea-Poligraf,
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Assistant Managing Editor
Evgeny A. Ryzhov

Design, desktop publishing
Vladislava Yu. Zvezdkina

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6
www.onebook.ru

Font's license № 180397 от 21.03.2018

© FOCUS Endocrinology

EDITORIAL BOARD

Elena S. Akarachkova, D. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control", Rehabilitation center Rehaline, ORCID: 0000-0002-7629-3773 (Moscow, Russia)

Alexander S. Ametov, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, ORCID: 0000-0002-7936-7619 (Moscow, Russia)

Mikhail B. Antsiferov, D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinological Dispensary of DZ of the city of Moscow, ORCID: 0000-0002-9944-2997 (Moscow, Russia)

Rimma B. Bazarbekova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazakh Medical University of Continuing Education (Astana, Republic of Kazakhstan)

Tatiana P. Bardymova, D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, ORCID: 0000-0003-4241-2217 (Irkutsk, Russia)

Mikhail I. Voevoda, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-9425-413X (Novosibirsk, Russia)

Anna R. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov State Medical University, ORCID: 0000-0002-5189-9365 (St. Petersburg, Russia)

Natalia I. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0003-4874-7835 (Rostov-on-Don, Russia)

Gulnara R. Vagapova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Sergey V. Vorobyev, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, ORCID: 0000-0001-7884-2433 (Rostov-on-Don, Russia)

Gagik R. Galstyan, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Endocrinology Center, ORCID: 0000-0001-6581-4521 (Moscow, Russia)

Yury A. Karpov, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology, ORCID: 0000-0003-1480-0458 (Moscow, Russia)

Tatiana P. Kiseleva, D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University, ORCID: 0000-0003-0425-6567 (Ekaterinburg, Russia)

Oksana A. Kislyak, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, (Moscow, Russia)

Marina A. Kunitsina, D. Sci. (Med.), Prof., V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0003-1397-1327 (Saratov, Russia)

Simon T. Matskeplishvili, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University, ORCID: 0000-0002-5670-167X (Moscow, Russia)

Ashot M. Mkrtumyan, D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, ORCID: 0000-0003-1316-5245 (Moscow, Russia)

Tatiana V. Morugova, D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0001-7405-486X (Ufa, Russia)

Igor G. Nikitin, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, National Medical Research Treatment and Rehabilitation Center, ORCID: 0000-0003-1699-0881 (Moscow, Russia)

Olga Sh. Oinotkinova, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University Medical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-9856-8643 (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, ORCID: 0000-0002-0795-8225 (Moscow, Russia)

Lyudmila A. Ruyatkina, D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-6762-5238 (Novosibirsk, Russia)

Lyudmila A. Suplotova, D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University, ORCID: 0000-0001-9253-8075 (Tyumen, Russia)

Leonid G. Strongin, D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University, ORCID: 0000-0003-2645-2729 (Nizhny Novgorod, Russia)

Minara Sh. Shamkhalova, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre, ORCID: 0000-0002-3433-0142 (Moscow, Russia)

Marina V. Shestakova, Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre, ORCID: 0000-0003-3893-9972 (Moscow, Russia)

Scientific Editor

Fatima O. Ushanova, C. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: причинно-следственные связи и роль противодиабетических препаратов

Демидова Т. Ю., Скуридина Д. В., Первушина Е. С.

6

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Патология углеводного обмена при первичном гиперпаратиреозе: эпидемиологическая и клиническая характеристика

Бибик Е. Е., Добрева Е. А., Еремкина А. К., Мокрышева Н. Г.

16

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глюкометрия и навыки самоконтроля как необходимые составляющие при ведении пациента с предиабетом в клинической практике врача-терапевта амбулаторного звена

Ларина В. Н.

23

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Коморбидный пациент с сахарным диабетом 2 типа в постковидном периоде: клиническое наблюдение

Измайлова М. Я., Белова К. М., Богачева Т. Л.

31

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Некоторые аспекты диагностики, течения и прогнозирования исходов новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом

Волынкина А. П., Ходарина Ю. В., Казакова П. И., Волынкина Е. А., Наумова Н. В., Елизарова И. О.

38

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на пути к сердечно-сосудистому благополучию при сахарном диабете 2 типа и хронической болезни почек

Демидова Т. Ю., Скуридина Д. В.

45

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Особенности метаболизма витамина D у пациента с сахарным диабетом 1 типа, осложненным хронической болезнью почек и диабетической нейроостеоартропатией: клинический случай

Ярославцева М. В., Эль-Тарави Я. А., Бондаренко О. Н., Поваляева А. А., Пигарова Е. А.

60

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Синдром гиперкальциемии: дифференциально-диагностический поиск и тактика лечения

Демидова Т. Ю., Лобанова К. Г., Короткова Т. Н.

66

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Хронический гипопаратиреоз: клиническая картина, осложнения заболевания и влияние на качество жизни

Ковалева Е. В., Еремкина А. К., Мокрышева Н. Г.

78

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Синдром Кляйнфельтера: клинический случай

Арефьева А. Н., Волкова А. Р., Лискер А. В., Остроухова Е. Н., Холудеева Т. А.

84

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современные возможности и перспективы в терапии надпочечниковой недостаточности

Ушанова Ф. О., Демидова Т. Ю., Короткова Т. Н.

89

CONTENTS

LITERATURE REVIEW

Type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: causal relationships and the role of anti-diabetic drugs

Demidova T. Yu., Skuridina D. V., Pervushina E. S.

6

ORIGINAL RESEARCH

Pathology of carbohydrate metabolism in primary hyperparathyroidism: epidemiological and clinical characteristics

Bibik E. E., Dobreva E. A., Eremkina A. K., Mokrysheva N. G.

16

LITERATURE REVIEW

Glucometry and self-control skills as necessary components in the management of a patient with prediabetes in the outpatient settings

Larina V. N.

23

CLINICAL CASE

Comorbid patient with type 2 diabetes in the postcovid period: clinical case

Izmailova M. Ya., Belova K. M., Bogacheva T. L.

31

ORIGINAL RESEARCH

Some aspects of diagnosis, course and prediction of outcomes of a new coronavirus infection in patients with diabetes mellitus

Volynkina A. P., Khodarina Yu. V., Kazakova P. I., Volynkina E. A., Naumova N. V., Elizarova I. O.

38

LITERATURE REVIEW

The role of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the path to cardiovascular well-being in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Demidova T. Yu., Skuridina D. V.

45

CLINICAL CASE

Vitamin D metabolism in patient with type 1 diabetes, chronic kidney disease, and charcot foot: a case report

Yaroslavtseva M. V., El-Taravi Ya. A., Bondarenko O. N., Povaliaeva A. A., Pigarova E. A.

60

LITERATURE REVIEW

Hypercalcemia syndrome: differential diagnostic search and treatment tactics

Demidova T. Yu., Lobanova K. G., Korotkova T. N.

66

LITERATURE REVIEW

Chronic hypoparathyroidism: clinical manifestations, complications and impact on the quality of life

Kovaleva E. V., Eremkina A. K., Mokrysheva N. G.

78

CLINICAL CASE

Klinefelter syndrome: a case report

Arefyeva A. N., Volkova A. R., Lisker A. V., Ostroukhova E. N., Kholudeeva T. A.

84

LITERATURE REVIEW

Modern possibilities and prospects in the treatment of adrenal insufficiency

Ushanova F. O., Demidova T. Yu., Korotkova T. N.

89

Слово главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной номер научно-практического журнала "FOCUS Эндокринология", традиционно посвященный вопросам коморбидности в эндокринологии. Междисциплинарный характер управления эндокринными заболеваниями и их осложнениями приобретает все более персонифицированный характер и все больше ориентирован на раннюю мультиорганную протекцию, на сохранение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов.

В текущем номере мы продолжаем знакомить вас с последними достижениям медицины и результатами внедрения новых технологий в клиническую практику, которые меняют повседневную работу врачей различных специальностей и обновляют наши возможности. В настоящем номере журнала, публикуемом как в электронном, так и в печатном виде, представлены наиболее актуальные данные мировой науки и практики, которые могут представлять интерес для узких специалистов и для врачей общей практики.

В текущем номере мы уделили внимание роли неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа, нарушениям углеводного обмена при гиперпаратиреозе. Широко представлена информация по особенностям метаболизма витамина D и нарушениям фосфорно-кальциевого обмена при различных хронических заболеваниях, в частности, хронической болезни почек, синдрому гиперкальциемии и хроническому гипопаратиреозу, перспективам лечения надпочечниковой недостаточности. Отдельный блок информации посвящен новым аспектам диагностики, ведения и прогнозирования исходов коронавирусной инфекции у эндокринных пациентов, тактике ведения пациентов с сахарным диабетом в постковидном периоде. Кроме того, достаточное место традиционно отведено и новостям в области лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с эндокринной патологией, представлено множество клинических случаев, позволяющих поделиться опытом ведения пациентов с редкой эндокринной патологией.

Уважаемые коллеги, надеемся, что материал первого в этом году номера журнала будет интересен и полезен широкому кругу читателей.

Главный редактор журнала,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
лечебного факультета РНИМУ имени Н. И. Пирогова

Т. Ю. Демидова

doi:10.15829/1560-4071-2023-17
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: причинно-следственные связи и роль противодиабетических препаратов

Демидова Т. Ю., Скуридина Д. В., Первушина Е. С.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Во всем мире количество пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, неалкогольной жировой болезнью печени и сердечно-сосудистыми заболевания увеличивается с каждым днем. При этом они не просто сосуществуют параллельно друг с другом, как самостоятельные заболевания, но также имеют множество точек пересечения в патогенезе и прогрессировании, таких как дислипидемия, протромботические процессы, инсулинорезистентность и гипергликемия, хроническое субклиническое воспаление. Тем самым они утяжеляют течение друг друга и увеличивают количество неблагоприятных исходов, в т.ч. общую и сердечно-сосудистую смертность. Всё это является стимулом для более детального изучения сложной взаимосвязи данных заболеваний с целью оптимизации диагностики и лечения. В связи с актуальностью данного вопроса влияние большинства из существующих в настоящее время сахароснижающих препаратов на неалкогольную жировую болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания уже было отражено во многих исследованиях и метаанализах. В данном обзоре будут рассмотрены основные группы препаратов, а именно бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, применение которых патогенетически обосновано у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, метформин, пиоглитазон.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Скуридина Д. В., Первушина Е. С. Сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: причинно-следственные связи и роль противодиабетических препаратов. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(1):6-15. doi: 10.15829/2713-0177-2023-17. EDN QGKDXA

Type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: causal relationships and the role of anti-diabetic drugs

Demidova T. Yu., Skuridina D. V., Pervushina E. S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

All over the world, the number of patients suffering from type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases is increasing every day. At the same time, they not only coexist as independent diseases, but also have many points of intersection in pathogenesis and progression, such as dyslipidemia, prothrombotic processes, insulin resistance and hyperglycemia, chronic subclinical inflammation. Thus, they make each other's course heavier and increase the number of adverse outcomes, including general and cardiovascular mortality. All this is an incentive for a more detailed study of the complex relationship of these diseases, in order to optimize diagnostics and treatment. Due to the urgency of this issue, the effect of most of the currently existing hypoglycemic drugs on non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases has already been reflected in many studies and meta-analyses. This review will cover the main groups of drugs, namely biguanides, thiazolidinediones, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. The use of which is approved in comorbid patients according to these conditions pathogenesis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, metformin, pioglitazone.

For citation: Demidova T. Yu., Skuridina D. V., Pervushina E. S. Type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: causal relationships and the role of anti-diabetic drugs. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(1):6-15. doi: 10.15829/2713-0177-2023-17. EDN QGKDXA

Введение

С развитием технологического прогресса человечество сделало большой шаг и в медицине: многие ранее неизлечимые заболевания теперь стали подвластны врачам. Но обратной стороной прогресса стала смена эпохи инфекционных заболеваний на хронические неинфекционные заболевания. В связи с чем в течение последних десятилетий сахарный диабет 2 типа (СД2), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одна из наиболее обсуждаемых тем врачей всех специальностей. НАЖБП — это широкое понятие, под которым понимают как простой стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), так и фиброз печени, которые могут в конечном итоге привести к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме [1]. Число пациентов, страдающих данной патологией, неуклонно растет, и на данный момент поражено примерно 30% взрослого населения во всем мире [2]. При этом НАЖБП может быть как самостоятельным заболеванием, так и являться компонентом других нозологий, таких как метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение. Также НАЖБП была идентифицирована как независимый фактор риска увеличения ССЗ и смертности от всех причин [3]. В нескольких исследованиях было подчеркнуто сильное взаимодействие между НАЖБП и СД2 и описана сложная двунаправленная взаимосвязь: сосуществование этих двух состояний утяжеляет течение и прогноз обоих, а наличие СД2 ассоциируется с более высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [4-6]. Наличие прямой зависимости между уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и частотой развития микро- и макроангиопатий было убедительно показано в многоцентровом проспективном исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), и было продемонстрировано, что интенсивные вмешательства по контролю гликемии снижают риск макрососудистых осложнений по сравнению с менее интенсивной стратегией [7]. У пациентов с НАЖБП и СД2 увеличивается распространенность как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений [1]. К тому же макрососудистые осложнения являются ведущей причиной смерти у пациентов как с НАЖБП, так и с СД2 [8-10]. Кроме того, наличие НАЖБП у пациентов с СД2 повышает риск ССЗ по сравнению с пациентами только с СД2. Это говорит о потенциальном синергическом увеличении риска ССЗ у пациентов, страдающих обоими заболеваниями [11, 12]. Таким образом, переоценить важность данной проблемы невозможно. В данном обзоре мы обсудим основные патогенетические механизмы, связывающие СД2 и НАЖБП, риски развития ССЗ у таких пациентов, проблемы лечения пациентов с СД2 и НАЖБП и возможности влияния сахароснижающей терапии на НАЖБП.

Связь между НАЖБП, сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями

Несколько исследований показали, что курение, ожирение, СД2, артериальная гипертензия и дислипидемия (низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП), высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и высокий уровень триглицеридов (ТГ)) были связаны с повышенным риском НАЖБП. То есть НАЖБП ассоциирована с метаболическими нарушениями, в связи с чем НАЖБП можно рассматривать как печеночный фенотип метаболического синдрома [1]. По мнению авторов международного экспертного консенсусного заявления, опубликованного в 2020г, термин НАЖБП не отражает системность и многофакторность патогенеза данного заболевания, в связи с чем было предложено новое понятие — МАЖБП: Метаболически Ассоциированная Жировая Болезнь Печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease) [13]. Также ряд метаанализов выявили повышенный риск развития атеросклероза и ССЗ у пациентов с НАЖБП в различных популяциях, в т.ч. повышение вероятности фатальных и/или несмертельных сердечно-сосудистых событий [14, 15]. Артериальная гипертензия считается основным фактором сердечно-сосудистого риска и является ведущей причиной инсульта и ишемической болезни сердца. Многочисленные работы показывают, что НАЖБП, установленная с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), была независимо связана с увеличением частоты гипертонии. Также существует и обратная взаимосвязь — артериальная гипертензия является самостоятельным независимым предиктором НАЖБП [16]. Новые данные свидетельствуют о взаимосвязи между ишемическим инсультом и биомаркерами НАЖБП. Было показано, что повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы независимо связано с ишемическим инсультом [7, 17]. Однако прогностическая ценность этих биологических параметров ограничена из-за нормальных уровней данных показателей у части пациентов с НАЖБП.

В отличие от вышеупомянутых результатов, метаанализ 34 исследований с участием 164494 участников, проведенный Wu S, et al., не подтвердил корреляцию между наличием НАЖБП и повышенной

сердечно-сосудистой смертностью [18]. Также связь повышенного риска ССЗ с различными степенями НАЖБП до сих пор достоверно не установлена, следовательно, необходимы дополнительные более масштабные исследования с НАЖБП и долгосрочное наблюдение, чтобы определить точное влияние различных гистологических вариантов НАЖБП на риск ССЗ.

Роль печени в поддержании углеводного гомеостаза определяет ее ключевое участие в развитии инсулинорезистентности (ИР) и вносит объяснения в механизмы сопряженности развития НАЖБП при СД2 и наоборот [19]. Согласно современный данным распространенность НАЖБП при СД2 составляет от 65% до 70% [20]. Последние метаанализы, где методом диагностики НАЖБП являлись повышенные ферменты печени или неинвазивные методы визуализации, такие как УЗИ и компьютерная томография, также подтвердили, что НАЖБП связана с повышенным риском развития сахарного диабета [16].

Сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД2 и НАЖБП

Ранее в данном обзоре уже был затронут вопрос о потенциальном синергическом увеличении риска ССЗ у пациентов, страдающих СД2 и НАЖБП. В связи с высокой распространенностью данных патологий правильная и корректная оценка риска ССЗ у таких пациентов имеет высокую клиническую значимость. Большинство вышеупомянутых исследований, подчеркивающих связь между НАЖБП и ССЗ, включали пациентов с НАЖБП с СД2 и без него. Недавно опубликованный метаанализ с участием 8346 пациентов (где 3766 пациентов имели НАЖБП, диагностированную преимущественно с помощью УЗИ брюшной полости, и 4580 были в группе без НАЖБП) показал, что у пациентов с НАЖБП с сопутствующим СД2 риск развития ССЗ был в 2 раза выше по сравнению с пациентами без НАЖБП [11]. Кроме того, сообщалось о нескольких когортных исследованиях, в которых участвовали пациенты с диабетом. Например, Sporea I, et al. опубликовали работу, в которой были включены 534 пациента с диагнозом СД2. Наличие стеатоза было оценено с помощью динамической эластографии. Авторы обнаружили предполагаемую распространенность НАЖБП в 76,1% случаев [21]. Была проанализирована большая группа из 134368 пациентов с СД2 по данным регистра диабета в Шотландии, и выявлено, что наличие НАЖБП было независимо связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий и смертности в течение среднего периода наблюдения почти 4,5 года [22]. Таким образом, данные указывают на потенцирующий эффект НАЖБП у пациентов с СД2 в отношении долгосрочного риска ССЗ. Для подтверждения этих выводов необходимо продолжение исследовательской деятельности в популяции.

Взаимосвязь патогенетических механизмов НАЖБП, СД2 и ССЗ

Развитие НАЖПБ представляет собой двухэтапный процесс. Первым шагом этого процесса является избыточное накопление свободных жирных кислот (СЖК) и ТГ, что приводит к повреждению сигнальных путей инсулина и развитию ИР, что, в свою очередь, ведет к постепенному нарушению секреции инсулина и манифестации СД2 [23]. Вторая часть процесса — это клеточные и молекулярные изменения, включающие окислительный стресс и окисление жирных кислот в печени из-за различных факторов. Как было сказано выше, ИР наряду с диабетом является одним из механизмов развития НАЖБП. Однако взаимосвязь СД2 и НАЖБП описывается куда большим спектром метаболических изменений (рис. 1).

Проатерогенные нарушения липидного обмена

У пациентов с НАЖБП липидный профиль, как правило, представлен повышенным уровнем ТГ и ЛНП и низким уровнем ЛВП [24]. При НАЖПБ печень становится местом накопления ТГ, которые синтезируются из алиментарных жирных кислот или углеводов — глюкозы и фруктозы, кроме того дополнительным источником СЖК является липолиз ТГ из жировой клетчатки, который интенсифицируется гиперинсулинемией при ИР [25]. Перенос жирных кислот в гепатоциты осуществляется путем пассивной диффузии, а также специфическими транспортерами внутри клеток. СЖК переносятся белками-транспортерами, при НАЖБП активность мембранных транспортеров повышена [26]. Изолированный стеатоз печени может рассматриваться как адаптивный механизм организма в ответ на избыток СЖК в ткани печени. Однако массивный поток СЖК с периферии в гепатоциты и повышенный липогенез в печени приводят к увеличению β-пероксисомного и Ω-микросомального окисления, что сопровождается накоплением активных форм кислорода [27]. Накопление жира в печени и ИР приводят к увеличению образования липопротеинов очень низкой плотности. Дефектная сборка и секреция липопротеинов очень низкой плотности является одним из ключевых факторов, способствующих патогенезу НАЖБП. В плазме индуцируется увеличение активности белка-переносчика эфиров холестерина, что ведет к увеличению ЛНП, которые и оказывают то самое проатерогенное действие [28].

Факторы тромбоза

Развитие острых ишемических событий, как известно, обусловлено атеросклеротическим поражением сосудов, а точнее разрывом нестабильных бляшек и дальнейшим тромбозом сосуда. Дислипидемия, развивающаяся при НАЖБП и СД2, как известно, может приводит к развитию атеросклероза. Гемостаз — это сложный многоступенчатый процесс, одним из главных участ-

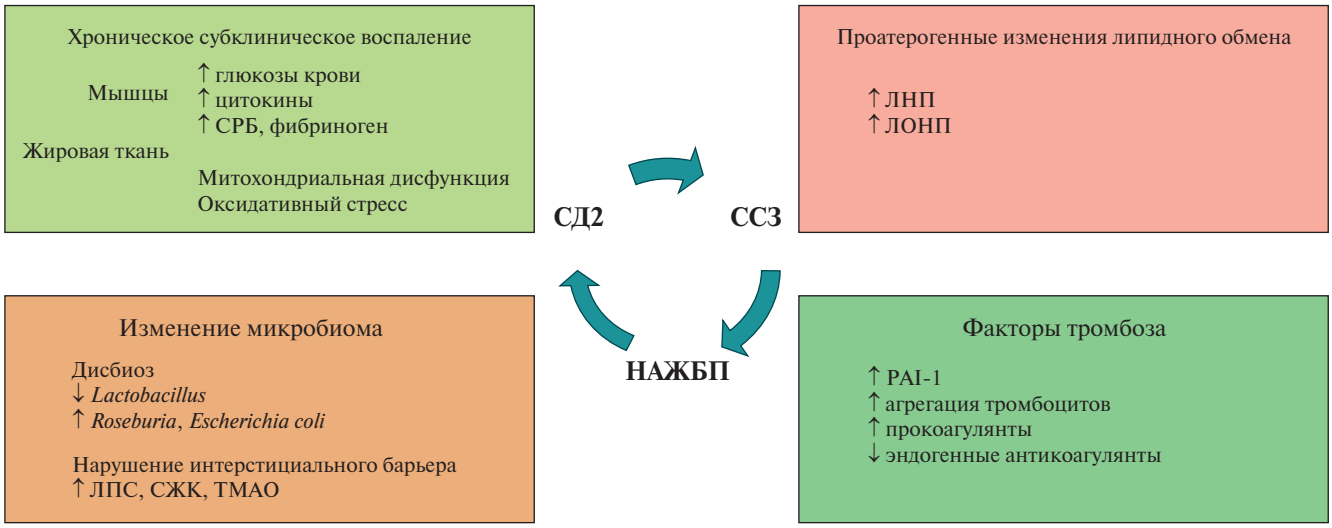


Рис. 1.
Сокращения: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПС — липополисахарид, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЖК — свободные жирные кислоты, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТМАО — триметиламин N-оксид, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

ников которого является печень. Нарушение гемостаза при НАЖБП затрагивает все этапы: увеличивается средний объем тромбоцита, активность и агрегация тромбоцитов, увеличивается уровень фактора Виллебранда, повышается активность факторов свертывания крови VII, VIII, IX, XI и XII, повышаются уровни ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1). Повышение PAI-1 снижает активность активатора тканевого плазминогена, приводя к хроническому гипофибринолитическому и протромботическому статусу. Таким образом, все эти механизмы способствуют протромботическим процессам, вовлеченным в ССЗ [29]. Аналогичным образом, при СД2 происходят нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза, а также в коагуляционной и фибринолитической системе [30]. Синергическое действие данных механизмов приводит к дополнительному риску тромбоза у пациентов с СД2 и НАЖБП [31].

ИР и гипергликемия

Один из основных эффектов инсулина — подавление активности липазы в жировой ткани, что приводит к снижению липолиза и, как следствие, СЖК в плазме; таким образом, уменьшается поступление СЖК в печень. При НАЖБП происходит накопление внутрипеченочных церамидов и диацилглицеринов, которые нарушают эффекты передачи сигналов инсулина в печени, что в итоге приводит к резистентности печени к инсулину [5]. Резистентность печени к инсулину приводит к продукции глюкозы печенью, которая повышается пропорционально повышающемуся уровню инсулина, что ухудшает гликемический контроль при СД2 [32]. Данные патофизиологические механизмы обосновывают необходимость в более интенсивной сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и НАЖБП по сравнению с пациентами с СД2 без НАЖБП [33]. И, как уже упоминалось выше, существует прямая зависимость между нецелевыми показателями гликемического профиля и повышенным риском ССЗ.

Хроническое субклиническое воспаление

В основе НАЖБП и СД2 лежит системное воспаление, опосредованное экспрессией провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли-α и белков острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, фетуин-А)), которое может способствовать развитию атеросклероза [34]. Роль хронического субклинического воспаления в патогенезе ССЗ недавно была продемонстрирована в исследовании Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS), в котором лечение канакинумабом, моноклональным антителом, ингибирующим ИЛ-1β, уменьшало рецидивы ССЗ независимо от снижения уровня липидов [35]. Также в исследовании Mirea AM, et al., выявили, что ИЛ-1β играет активную роль в патогенезе НАСГ [36]. Однако неизвестно, опосредует ли ИЛ-1β связь между НАСГ и ССЗ.

Кишечная микробиота

Тема микробиоты в последнее время изучается в рамках многих хронических неинфекционных заболеваний, в т.ч. и СД2 и НАЖБП. Многочисленные исследования, в т.ч. и на животных, показывают, что патогенез НАЖБП человека тесно связан с дисбалансом кишечной микрофлоры [37, 38]. Интересно, что ожирение, СД2 и НАЖБП имеют общие изменения микробиома кишечника, такие как снижение количества лактобацилл, увеличение количества розебурии и кишечной палочки как при

НАЖБП, так и при СД2 [39]. Патофизиологический механизм связи НАЖБП и ССЗ включает повышенную проницаемость кишечника, приводящую к циркуляции липополисахаридов, что, в свою очередь, способствует высвобождению провоспалительных цитокинов и метаболитов [40]. Например, N-оксид триметиламина и фенилацетилглутамин, уровни которых в крови связаны с риском возникновения ССЗ в крупномасштабных клинических исследованиях [41].

Противодиабетические препараты, польза для сердечно-сосудистой системы и потенциальное влияние на НАЖБП

В настоящее время требования к антидиабетическим препаратам не ограничиваются одним сахароснижающим действием. Ввиду многокомпонентности патогенеза СД2 и огромного количества ассоциированных заболеваний, идеальный сахароснижающий препарат должен влиять на все основные патогенетические звенья, в т.ч. и перекрестные с НАЖБП и ССЗ — уменьшение ИР, коррекция атерогенной дислипидемии, восстановление морфологии и функции печени и т.д. Учитывая сильную связь между ССЗ и СД2, антидиабетические препараты должны быть, по крайней мере, нейтральными в отношении событий, связанных с ССЗ. В обзоре мы рассмотрим основные сахароснижающие препараты, их возможности снижения частоты крупных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2, а также их потенциальное влияние на НАЖБП.

Метформин

Метформин считается препаратом первой линии для лечения СД2. Основной механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности периферических тканей к действию инсулина, в особенности это касается печеночной и мышечной ткани [42].

Влияние на НАЖБП

С учетом того, что одним из эффектов метформина является влияние на проатерогенное изменение липидов (снижение уровня ТГ и ЛНП; повышение содержания ЛВП), ожидалось увидеть и положительное влияние относительно НАЖБП. Однако в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) не было продемонстрировано значительное улучшение при стеатозе печени, НАСГ или фиброзе печени [43, 44].

Влияние на ССЗ

Благоприятный эффект метформина в профилактике ССЗ остается спорным. О защитном эффекте метформина на сердечно-сосудистую систему сообщалось в исследовании UKPDS. В исследовании SPREAD-DIMCAD, включившем 304 пациента с СД2 и ишемической болезнью печени, средний возраст которых составлял 63,3 года, сравнивался метформин и препараты сульфонилмочевины. У пациентов, получавших метформин, наблюдалось снижение риска повторных сердечно-сосудистых событий на 46% (p=0,026) [45], положительный эффект метформина в первую очередь наблюдался в уменьшении проявлений ишемии сердца [46], что указывает на возможные преимущества для сердечно-сосудистой системы, но требует дальнейшего изучения. Однако ряд работ не выявили кардиопротективного эффекта метформина [47, 48].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Инкретины были открыты еще в начале 20 века и до сих пор, благодаря их эффектам, являются главным звеном в сахароснижающей терапии. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) увеличивают время полувыведения эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного пептида, что приводит к секреции инсулина бета-клетками и снижению секреции глюкагона альфа-клетками, подавлению глюконеогенеза и увеличению захвата глюкозы периферическими тканями. Кроме того, ДПП-4 оказывает влияние на различные цитокины, факторы роста и нейропептиды, которые задействованы во многих патофизиологических процессах организма. Также ДПП-4 играет роль локального медиатора воспаления и ИР в жировой и печеночной ткани, из чего следуют потенциальные положительные плейотропные эффекты ингибиторов ДПП-4, в частности снижение активности воспалительных процессов в печеночной ткани при СД2 типа и ожирении.

Влияние на НАЖБП

Проводились исследования для выявления влияния иДПП-4 на течение НАЖБП. Так сообщалось, что ситаглиптин не влияет на содержания жира в печени [49, 50]. А пациенты, получающие вилдаглиптин, показали значительное снижение стеатоза печени у пациентов с СД2, по сравнению с плацебо в ходе 6-мес. РКИ [51]. В одном метаанализе, включившем 49 работ с участием 3836 человек, опубликованных в период с 2013г по 2021г, выявили, что иДПП-4 (вилдаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин) привели к наибольшему снижению АСТ (средняя разница =-6,89, 95% доверительный интервал: -11,72, -2,07) [52]. В однолетнем РКИ, опубликованном в журнале "Diabetes, Obesity and Metabolism" в 2017г, исследовалось влияние ситаглиптина на гистологическую активность печени и фиброз у пациентов с сахарным диабетом и НАЖБП. Результаты показали, что ситаглиптин не оказал отрицательного влияния на гистологическую активность печени и фиброз. Более того, у пациентов, получавших ситаглиптин, наблюдалось улучшение гистологических показателей печени и снижение уровня АЛТ [53]. Также неизвестно, влияют ли иДПП-4 на НАСГ или фиброз печени.

Влияние на ССЗ

Все исследования с иДПП-4 продемонстрировали нейтральное влияние на исходы ССЗ. В CAROLINA

и CARMELINA не было выявлено увеличения риска госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (СН), смертности от ССЗ, а также смертности от всех причин [54, 55]. Исследование EXAMINE отразило, что частота развития сердечно-сосудистых событий и осложнений на алоглиптине не увеличивается по сравнению с плацебо, однако у 13,4% пациентов было одно повторное сердечно-сосудистое событие, а у 7,1% было несколько повторных сердечно-сосудистых событий [56]. Тем не менее в одном из масштабных субанализов EXAMINE именно в группе пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2 нефатальный инфаркт миокарда наблюдался у 60 человек в группе плацебо в сравнение с 88 пациентами, принимавшими алоглиптин, а частота развития первичной и вторичной конечных точек достоверно не отличалась от плацебо [57]. Нейтральные результаты в отношении первичной и вторичной комбинированной конечной точки были продемонстрированы и в научной работе по поводу ситаглиптина TECOS [58].

Пиоглитазон

Пиоглитазон является гамма-агонистом рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), которые контролируют экспрессию генов, регулирующих углеводный и липидный обмен в жировой и мышечной ткани. Механизм действия обусловливает главные эффекты пиоглитазона: снижение ИР и липотоксичность, особенно в печени. Связываясь с PPARγ тиазолидиндионы активизируют деление адипоцитов подкожной жировой клетчатки и индуцируют экспрессию генов, участвующих в липогенезе.

Влияние на НАЖБП

Пиоглитазон является одним из разрешенных препаратов для лечения различный форм НАЖБП у пациентов с СД2 согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) [43] и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [3]. В двухлетнем РКИ пиоглитазон выраженно снижал уровни АЛТ и АСТ, уменьшал индекс активности НАЖБП, баллонной дистрофии и воспаления у пациентов с НАСГ и предиабетом или СД2 [59]. Недавно метаанализ, включавший 8 РКИ, показал, что прием пиоглитазона также способствовал регрессу фиброза печени и разрешению НАСГ у пациентов с СД2 [60].

Влияние на ССЗ

Первые сведения о влиянии пиоглитазона на исходы ССЗ были отражены в исследовании PROactive, в которое были включены пациенты с СД2 с высоким риском ССЗ. Хотя авторам не удалось продемонстрировать благоприятное влияние пиоглитазона на первичную комбинированную конечную точку, оно показало, что препарат оказывает защитное действие на вторичные конечные точки (смертность от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт): отношение рисков 0,84; 95% доверительный интервал: 0,72-0,98, p=0,027 [61]. Сообщалось о снижение частоты нефатальных сердечно-сосудистых событий при использовании пиоглитазона даже у пациентов без диабета [62]. Метаанализ, проведенный Zhu J, et al. и включивший 9 РКИ в отношении лиц с ССЗ и без них (n=12026), также сообщил, что пиоглитазон снижал риск MACE у пациентов с предиабетом и СД2 [63]. Однако в нескольких исследованиях, включая метаанализ, сообщалось, что пиоглитазон увеличивает риск СН [64, 65]. Многоцентровое двойное слепое исследование IRIS, проведенное на 3876 пациентах, недавно перенесших ишемический инсульт или транзиторую ишемическую атаку и имеющих ИР, оцененную с помощью индекса HOMA-IR, показало, что пиоглитазон не увеличивает риск СН по сравнению с плацебо. Однако важно отметить, что из исследования были исключены пациенты с СН в анамнезе [66].

Агонист рецептора ГПП-1

ГПП-1 также является одним из главных участников инкретинового эффекта, секретируясь L-клетками кишечника в ответ на повышение уровня глюкозы крови после еды, он стимулирует выброс постпрандиального инсулина поджелудочной железой и, воздействуя на а-клетки, снижает секрецию глюкагона. Кроме того, рецепторы ГПП-1 экспрессируются и далеко за пределами желудочно-кишечного тракта (поджелудочная железа, жировая ткань и головной мозг), что объясняет другие эффекты применения агонистов рецептора ГПП-1 (арГПП-1) помимо глюкозозависимой секреции инсулина: замедление опорожнения желудка при одновременном усилении насыщения.

Влияние на НАЖБП

В недавно опубликованном обновлении стандартов медицинской помощи Американской диабетической ассоциации была подчеркнута важность снижения массы тела для лечения пациентов с СД2 и НАЖБП. В связи с чем предпочтительным препаратом для лечения СД2 у пациентов с НАЖБП является арГПП-1 [67]. 48-нед. исследование LEAN также продемонстрировало эффективность лираглутида в дозе 1,8 мг в улучшении гистологической картины заболевания, определяемого по разрешению НАСГ и отсутствию прогрессирования фиброза по сравнению с плацебо [68]. Недавно было опубликовано РКИ, где применение семаглутида (0,4 мг/сут.) у пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ и фиброзом 1-3 стадии позволило достичь статистически значимого снижения частоты разрешения НАСГ по сравнению с плацебо (59% vs 17%, p<0,001), однако существенного улучшения фиброза не наблюдалось [69].

Влияние на ССЗ

Влияние препаратов арГПП-1 на снижение MACE было изучено в различных РКИ, систематических

обзорах и метаанализах. Действительно, несколько исследований продемонстрировали благоприятное влияние на исходы ССЗ с использованием различных арГПП-1, включая лираглутид [70], семаглутид [71], дулаглутид [72] и альбиглутид [73]. Влияние класса арГПП-1 на снижение исходов ССЗ также было подтверждено 2 метаанализами [63, 74]. В связи с чем на данный момент арГПП-1 рекомендуются пациентам с СД2 и установленными ССЗ, независимо от их уровня HbA_{1c} [75].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Механизм действия данного препарата исходит из названия. Ингибируя натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (НГЛТ-2) в почках, данная группа препаратов снижает степень реабсорбции глюкозы. Помимо глюкозурического эффекта они увеличивают экскрецию натрия и воды почками, снижают объем циркулирующей крови. Данные механизмы обуславливают уменьшение преднагрузки на миокард. Падение постнагрузки на миокард обусловлено снижением артериального давления и жесткости (центральное систолическое артериальное давление, центральное пульсовое давление, скорость прямой пульсовой волны и скорость обратной пульсовой волны) сосудистой стенки. Большое количество натрия в первичной моче оказывает влияние на юкстагломерулярный аппарат (macula densa), что, в свою очередь, приводит к высвобождению аденозина и, как следствие, к сужению приносящей артериолы и снижению давления в клубочковых капиллярах и альбуминурии. Нельзя не отметить двойное действие канаглифлозина: за счет ингибирования не только НГЛТ-2, но и НГЛТ-1, который экспрессируется во многих органах и тканях, препарат обладает рядом дополнительных эффектов. Ингибирование НГЛТ-1 в кишечнике влечет за собой снижение всасывания глюкозы в проксимальном отделе тонкой кишки, что приводит к лучшему контролю постпрандиальной гипергликемии, в почках к большей экскреции глюкозы почками, в сердце к улучшению энергетического баланса, подавлению оксидативного стресса, воспаления и апоптоза кардиомиоцитов.

Влияние на НАЖБП

В нескольких работах, включавших небольшое число участников, сообщалось о снижении содержания жира в печени при использовании эмпаглифлозина [76], дапаглифлозина [77]. Они также показали положительные эффекты как в отношении стеатоза, так и фиброза [78-80]. В двойном слепом плацебо-контролируемом 24-нед. исследовании в США Kenneth Cusi K, et al. выявили способность канаглифлозина снижать внутрипеченочное содержание ТГ [81]. В одном небольшом многоцентровом рандомизированном исследовании, включившим 53 участника, дапаглифлозин показал лучшее снижение индекса жировой дистрофии печени по сравнению с пиоглитазоном [82]. Длительное лечение ипраглифлозином улучшало печеночные исходы, включая разрешение НАСГ и уменьшение степени фиброза у пациентов с СД2 с НАЖБП [83]. Доступные в настоящее время научные труды представлены на небольших выборках, и еще предстоит уточнить, является ли данный эффект метаболически опосредованным или иНГЛТ-2 оказывают прямое влияние на патогенез НАЖБП.

Влияние на ССЗ

Доказательные данные о кардиопротекции и нефропротекции иНГЛТ-2 были получены во многих крупных рандомизированных исследованиях сердечно-сосудистой безопасности — EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 [84-86]. В связи с чем иНГЛТ-2 наряду с арГПП-1 являются первой линией препаратов для пациентов с СД2 и установленными ССЗ. Кроме того, на данный момент некоторые получили одобрение для применения вне нарушения углеводного обмена, а именно у пациентов с хронической СН и почечной недостаточностью.

Заключение

Изначальная цель данного обзора — обратить внимание на многокомпонентность патогенеза НАЖБП и огромное количество точек пересечения с патогенезом СД2 и ССЗ. Многочисленные исследования помогли продвинуться в понимании данных механизмов, но по-прежнему огромным вопросом остается определение взаимосвязи и потенцирования влияния НАЖБП и СД2 на течение и исходы обоих заболеваний. Однако уже сейчас очевидно, что пациенты, имеющие СД2 и НАЖБП одновременно, прогностически более подвержены микро- и макрососудистым осложнениям по сравнению с пациентами только с СД2 или НАЖБП. В связи с чем необходимо использовать междисциплинарный подход и отдавать предпочтение препаратам, действие которых потенциально может быть направлено на коррекцию множественных патогенетических механизмов, объединяющих эти три нозологии. Пиоглитазон продемонстрировал эффективность при лечении НАЖБП и НАСГ в т.ч. у пациентов без СД2, в связи с чем в будущем данный препарат возможно будет применяться у пациентов без нарушения углеводного обмена. Ввиду важности снижения массы тела в лечении НАЖБП и СД2 многообещающим представляется назначение арГПП-1 (на данный момент больше всего исследований проведено по семаглутиду и лираглутиду). Препараты группы иНГЛТ-2, иДПП-4 всё еще являются объектом исследований, но в отдельных работах уже показали отличный потенциал в отношении влияния на стеатоз печени. Ввиду выра-

женной корреляции между НАЖБП и метаболическими нарушениями, весьма правомерно будет предположить, что в скором времени во всех медицинских кругах НАЖБП будет принят как новый диагноз, отражающий патогенетические звенья данного заболевания.

Литература/References

1. Raj H, Durgia H, Palui R, et al. SGLT-2 inhibitors in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. World J Diabetes. 2019;10(2):114-32. doi:10.4239/wjd.v10.i2.114.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431.
3. Wong CR, Lim JK. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease Outcomes. Clin Liver Dis (Hoboken). 2018;12(2):39-44. doi:10.1002/cld.721.
4. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosingsteatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol. 2015;62(5):1148-55. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.034.
5. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. Hepatology. 2014;59(2):713-23. doi:10.1002/hep.26672.
6. Watt GP, De La Cerda I, Pan JJ, et al. Elevated glycated hemoglobin is associated with liver fibrosis, as assessed by elastography, in a population-based study of Mexican Americans. Hepatol Commun. 2020;4(12):1793-801. doi:10.1002/hep4.1603.
7. Kwak MS, Kim KW, Seo H, et al. Non-obese fatty liver disease is associated with lacunar infarct. Liver Int. 2018;38:1292-9. doi:10.1111/liv.13663.
8. Webster MWI, Scott RS. What cardiologists need to know about diabetes. Lancet. 1997;350:S23-S8. doi:10.1016/S0140-6736(97)90025-8.
9. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):150. doi:10.1186/s12933-018-0787-8.
10. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2013;34(39):3035-87. doi:10.1093/eurheartj/eht108.
11. Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(6):631-6. doi:10.1097/MEG.0000000000001075.
12. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. Meta-analysis underlying the increase risk of CVD in T2DM patient with NAFLD compared to T2DM without NAFLD. 2018;14(2):99-114. doi:10.1038/nrendo.2017.173.
13. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020;158(7):1999-2014.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
14. Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. Hepatol Commun. 2018;2(4):376-92. doi:10.1002/hep4.1155.
15. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. J Hepatol. 2016;65(3):589-600. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.013.
16. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2215. doi:10.3390/ijms20092215.
17. Ying I, Saposnik G, Vermeulen MJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and acute ischemic stroke. Epidemiology. 2011;22:129-30. doi:10.1097/EDE.0b013e3181feb50a.
18. Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:33386. doi:10.1038/srep33386.
19. Bakulin IG, Sandler YuG, Vinnitskaya EV, et al. Diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: the facets of conjugacy. Therapeutic Archive. 2017;89(2):59-65. (In Russ.) Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. Терапевтический архив. 2017;89(2):59-65.
20. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. Diabetes Care. 2017;40(3):419-30. doi:10.2337/dc16-1787.
21. Sporea I, Mare R, Popescu A, et al. Screening for liver fibrosis and steatosis in a large cohort of patients with type 2 diabetes using vibration controlled transient elastography and controlled attenuation parameter in a single-center real-life experience. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(4):1032. doi:10.3390/jcm9041032.
22. Wild SH, Walker JJ, Morling JR, et al. Cardiovascular disease, cancer, and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission. Diabetes Care. 2018;41(2):341-7. doi:10.2337/dc17-1590.
23. Vovk EI. Nonalcoholic fatty liver disease as a proatherogenic disease: diagnosis and treatment in general practice. breast cancer. Medical review. 2017;25(2):68-79. (In Russ.) Вовк Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017;25(2):68-79.
24. Brouwers M, Simons N, Stehouwer CDA, Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. Recent review article of the pathophysiological link between NAFLD and CVD. Diabetologia. 2020;63(2):253-60. doi:10.1007/s00125-019-05024-3.
25. Kiseleva EV, Demidova TYu. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjugacy and stages of development. Obesity and metabolism. 2021;18(3):313-9. (In Russ.) Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):313-9. doi:10.14341/omet12758.
26. Cherkashina EA, Petrenko LV, Evstigneeva AYu. Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, treatment. Ulyanovsk Medical and Biological Journal. 2014;1:35-46. (In Russ.) Черкашина Е.А., Петренко Л.В., Евстигнеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. Ульяновский медико-биологический журнал. 2014;1:35-46.
27. Rada P, González-Rodríguez Á, García-Monzón C, Valverde ÁM. Understanding lipotoxicity in NAFLD pathogenesis: is CD36 a key driver? Cell Death Dis. 2020;11(9):802. doi:10.1038/s41419-020-03003-w.
28. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. Biomolecules. 2022;12(6):824. doi:10.3390/biom12060824.
29. Mayevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. National Consensus for doctors on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and its main comorbid conditions. Therapeutic Archive. 2022;94(2):216-53. (In Russ.) Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022;94(2):216-53. doi:10.26442/00403660.2022.02.201363.
30. Polyantsev AA, Frolov DV, Zinchenko DV, et al. Hemostasis disorders in patients with diabetes mellitus. Bulletin of VolGMU. 2017;3(63):16-22. (In Russ.) Полянцев А.А., Фролов Д.В., Линченко Д.В. и др. Нарушения гемостаза у больных сахарным диабетом. Вестник ВолГМУ. 2017;3(63):16-22.
31. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. J Am Coll Cardiol. 2003;41(7):1071-7. doi:10.1016/s0735-1097(03)00088-3.
32. Mishina EE, Mayorov AYu, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? Diabetes mellitus. 2017;20(5):335-43. (In Russ.) Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? Сахарный диабет. 2017;20(5):335-43.
33. Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions. Diabetologia. 2016;59(6):1112-20. doi:10.1007/s00125-016-3952-1.
34. Santos RD, Valenti L, Romeo S. Does nonalcoholic fatty liver disease cause cardiovascular disease? Current knowledge and gaps. Atherosclerosis. 2019;282:110-20. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.029.
35. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017;377:1119-31.
36. Mirea AM, Tack CJ, Chavakis T, et al. IL-1 family cytokine pathways underlying NAFLD: towards new treatment strategies. Trends Mol Med. 2018;24:458-71.
37. Hu H, Lin A, Kong M, et al. Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives. J Gastroenterol. 2020;55(2):142-58. doi:10.1007/s00535-019-01649-8.
38. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. EMBO Mol Med. 2019;11(2):e9302. doi:10.15252/emmm.201809302.
39. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(5):279-97. doi:10.1038/s41575-020-0269-9.
40. Tang WHW, Backhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(16):2089-105. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.024.
41. Henson JB, Simon TG, Kaplan A, et al. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(7):728-36. doi:10.1111/apt.15660.
42. Demidova TYu, Drozdova IN. Metformin: a review of current evidence and international recommendations. Therapy. 2017;2:95-100. (In Russ.) Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н. Метформин: обзор современных доказательных данных и международных рекомендаций. Терапия. 2017;2:95-100.
43. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57. doi:10.1002/hep.29367.

44. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
45. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Diabetes Care. 2013;36(5):1304-11. doi:10.2337/dc12-0719.
46. Top WMC, Kooy A, Stehouwer CDA. Metformin: A Narrative Review of Its Potential Benefits for Cardiovascular Disease, Cancer and Dementia. Pharmaceuticals (Basel). 2022;15(3):312. doi:10.3390/ph15030312.
47. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med. 2012;9(4):e1001204. doi:10.1371/journal.pmed.1001204.
48. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2011;13(3):221-8. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01349.x.
49. Wang X, Zhao B, Sun H, et al. Effects of sitagliptin on intrahepatic lipid content in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:866189. doi:10.3389/fendo.2022.866189.
50. Cui J, Philo L, Nguyen P, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. J Hepatol. 2016;65(2):369-76. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.021.
51. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1578-85. doi:10.1210/jc.2014-3794.
52. Zou CY, Sun Y, Liang J. Comparative efficacy of diabetes medications on liver enzymes and fat fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A network meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2023;47(1):102053. doi:10.1016/j.clinre.2022.102053.
53. Alam S, Ghosh J, Mustafa G, et al. Effect of sitagliptin on hepatic histological activity and fibrosis of nonalcoholic steatohepatitis patients: a 1-year randomized control trial. Hepat Med. 2018;10:23-31. doi:10.2147/HMER.S158053.
54. Espeland MA, Pratley RE, Rosenstock J, et al. Cardiovascular outcomes and safety with linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulphonylurea glimepiride in older people with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the randomized CAROLINA trial. Diabetes Obes Metab. 2021;23(2):569-80. doi:10.1111/dom.14254.
55. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269.
56. Cavender MA, White WB, Liu Y, et al. Total cardiovascular events analysis of the EXAMINE trial in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome. Clin Cardiol. 2018;41(8):1022-7. doi:10.1002/clc.22960.
57. Ferreira J, Mehta C, Sharma A, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. BMC Med. 2020;18(1):165. doi:10.1186/s12916-020-01616-8.
58. Nauck MA, McGuire DK, Pieper KS, et al. Sitagliptin does not reduce the risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure following myocardial infarction in patients with diabetes: observations from TECOS. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):116. doi:10.1186/s12933-019-0921-2.
59. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2006;355(22):2297-307. doi:10.1056/NEJMoa060326.
60. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017;177(5):633-40. doi:10.1001/jamainternmed.2016.9607.
61. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279-89. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
62. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2016;374(14):1321-31. doi:10.1056/NEJMoa1506930.
63. Zhu J, Yu X, Zheng Y, et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(3):192-205. doi:10.1016/S2213-8587(19)30422-X.
64. Liao HW, Saver JL, Wu YL, et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(1):e013927. doi:10.1136/bmjopen-2016-013927.
65. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2007;298(10):1180-8. doi:10.1001/jama.298.10.1180.
66. Giglio RV, Papanas N, Rizvi AA, et al. An Update on the Current and Emerging Use of Thiazolidinediones for Type 2 Diabetes. Medicina (Kaunas). 2022;58(10):1475. doi:10.3390/medicina58101475.
67. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S5-S9. doi:10.2337/dc23-Srev.
68. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 2016;387(10019):679-90. doi:10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
69. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2021;384(12):1113-24. doi:10.1056/NEJMoa2028395.
70. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
71. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
72. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebocontrolled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-30. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
73. 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.
74. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2019;139(17):2022-31. doi:10.1161/circulationaha.118.038868.
75. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. 10th edition. Diabetes mellitus. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом". Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(1S):1-148. doi:10.14341/DM12802.
76. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial). Diabetes Care. 2018;41(8):1801-8. doi:10.2337/dc18-0165.
77. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, et al. The SGLT2 Inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. Diabetes Care. 2019;42(5):931-7. doi:10.2337/dc18-1569.
78. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. Diabetes Obes Metab. 2019;21(2):285-92. doi:10.1111/dom.13520.
79. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. Diabetologia. 2018;61(9):1923-34. doi:10.1007/s00125-018-4675-2.
80. Taheri H, Malek M, Ismail-Beigi F, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Steatosis and Fibrosis in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Without Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Adv Ther. 2020;37(11):4697-708. doi:10.1007/s12325-020-01498-5.
81. Cusi K, Bril F, Barb D, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2019;21(4):812-21. doi:10.1111/dom.13584.
82. Cho KY, Nakamura A, Omori K, et al. Favorable effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on non-alcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone. J Diabetes Investig. 2021;12(7):1272-7. doi:10.1111/jdi.13457.
83. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, et al. Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD. Hepatol Commun. 2022;6(1):120-32. doi:10.1002/hep4.1696.
84. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
85. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(21):2099. doi:10.1056/NEJMc1712572.
86. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Reply. N Engl J Med. 2019;380(19):1881-2. doi:10.1056/NEJMc1902837.

АЛТ — аланинаминотрансфераза, арГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ИЛ — интерлейкин, ИР — инсулинорезистентность, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЖК — свободные жирные кислоты, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, УЗИ — ультразвуковое исследование, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Скуридина Д. В. — ассистент кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0002-6899-4457, Первушина Е. С.* — врач-ординатор кафедры эндокринологии, ORCID: 0009-0002-3927-0393.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): butakova2121@gmail.com

Рукопись получена 20.02.2023 **Рецензия получена** 28.03.2023 **Принята к публикации** 17.04.2023

Relationships and Activities: none.

Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Skuridina D. V. ORCID: 0000-0002-6899-4457, Pervushina E. S.* ORCID: 0009-0002-3927-0393.
*Corresponding author: butakova2121@gmail.com

Received: 20.02.2023 **Revision Received:** 28.03.2023 **Accepted:** 17.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-7
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальное исследование / Original research

Патология углеводного обмена при первичном гиперпаратиреозе: эпидемиологическая и клиническая характеристика

Бибик Е. Е., Добрева Е. А., Еремкина А. К., Мокрышева Н. Г.

ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, Москва, Россия.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) характеризуется нарушением не только минерального обмена, но и других звеньев общего метаболизма человека. В связи с повышенной частотой факторов риска сердечно-сосудистой патологии среди больных ПГПТ изучение особенностей нарушений углеводного обмена в данной когорте пациентов позволит разработать оптимальные подходы к их своевременной диагностике и лечению.

Цель. Определить частоту и описать клиническое течение нарушений углеводного обмена у пациентов с ПГПТ.

Материал и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование взрослых пациентов с ПГПТ с оценкой основных показателей минерального и углеводного обмена до проведения хирургического лечения заболевания. Критериями исключения служили отсутствие ремиссии ПГПТ или рецидив после паратиреоидэктомии в анамнезе; беременность, лактация. Определялась частота различных нарушений углеводного обмена при ПГПТ, сравнительная характеристика показателей минерального обмена при их наличии и отсутствии, а также тяжесть течения сахарного диабета (СД) 2 типа при ПГПТ. Кроме того, исследованы потенциальные взаимосвязи параметров различных видов метаболизма.

Результаты. Исследование проведено на основании данных историй болезни 367 пациентов с ПГПТ, большинство из которых имели симптомную форму заболевания. Общая частота предиабетических нарушений углеводного обмена составила 4,9% (95% доверительный интервал (ДИ): 3-8). СД 2 типа был ранее диагностирован у 45 пациентов (12%; 95% ДИ: 9-16), случаев впервые выявленного СД не было. У лиц с нарушениями углеводного обмена наблюдались статистически значимо больший индекс массы тела и более низкие значения остеокальцина (27,2 [24,2; 30,4] кг/м^2 vs 32,7 [28,1; 39,4] кг/м^2 и 48,1 [34; 76,3] нг/мл vs 33,1 [20,8; 51,8] нг/мл, соответственно, для всех параметров $p<0,001$). Среди больных СД 36 человек (80%) получали сахароснижающую терапию, из них 14 человек — монотерапию метформином и 8 — двухкомпонентную терапию, включая метформин. На инсулинотерапии находились 5 человек. Диабетическая нефропатия диагностирована у 36,4% больных, 15,4% имели признаки диабетической ретинопатии, симптомы диабетической дистальной нейропатии наблюдались у 61,9% пациентов с ПГПТ. Гликемия натощак и показатель гликированного гемоглобина отрицательно коррелировали с показателями костного обмена, а также ожидаемо зависели от фильтрационной функции почек.

Заключение. Среди пациентов с ПГПТ СД 2 типа встречается чаще, чем в общей популяции. Вероятной причиной этого может являться инсулинорезистентность, в развитии которой не исключается роль метаболитов костного обмена, в первую очередь остеокальцина. В большинстве случаев метформин позволяет достигнуть компенсации СД при ПГПТ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, нарушения углеводного обмена, сахарный диабет, остеокальцин.

Для цитирования: Бибик Е. Е., Добрева Е. А., Еремкина А. К., Мокрышева Н. Г. Патология углеводного обмена при первичном гиперпаратиреозе: эпидемиологическая и клиническая характеристика. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(1):16-22. doi: 10.15829/2713-0177-2023-7. EDN NMSPOV

Pathology of carbohydrate metabolism in primary hyperparathyroidism: epidemiological and clinical characteristics

Bibik E. E., Dobreva E. A., Eremkina A. K., Mokrysheva N. G.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia.

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is characterized by disorders of not only mineral metabolism, but also other kinds of the human metabolism. Due to the increased frequency of cardiovascular risk factors among patients with PHPT, the study of the carbohydrate metabolism pathology in this cohort of patients will allow developing optimal approaches to their timely diagnosis and treatment.

Aim. To determine the frequency and describe the clinical features of carbohydrate metabolism disorders in patients with PHPT.

Material and methods. A single-center retrospective study of adults with PHPT was carried out with an assessment of the main parameters of mineral and carbohydrate metabolism before surgical treatment of the disease. The exclusion criteria were the absence of PHPT remission or a recurrence of the disease after parathyroidectomy; pregnancy, lactation. The frequency of various disorders of carbohydrate metabolism in PHPT, the comparative characteristics of mineral parameters in patients with and without them, as well as the severity of type 2 diabetes mellitus in PHPT were determined. In addition, potential relationships between the parameters of various types of metabolism have been studied.

Results. The study was based on a clinical information of 367 patients with PHPT, most of whom had a symptomatic form of the disease. The overall incidence of prediabetic disorders was 4,9% (95% CI: 3-8). Type 2 diabetes mellitus was previously diagnosed in 45 patients (12%, 95% CI: 9-16), there were no cases of first diagnosed diabetes mellitus. Individuals with impaired carbohydrate metabolism had a statistically significantly higher body mass index and lower values of osteocalcin (27,2 [24,2; 30,4] kg/m^2 vs 32,7 [28,1; 39,4] kg/m^2 and 48,1 [34; 76,3] ng/mL vs 33,1 [20,8; 51,8] ng/mL, respectively, for all parameters p<0,001). Among patients with type 2 diabetes mellitus, 36 people (80%) took hypoglycemic therapy, 14 of which received metformin monotherapy and 8 received two-component therapy, including metformin. 5 people were on insulin therapy. Diabetic nephropathy was diagnosed in 36,4% of patients, 15,4% had signs of diabetic retinopathy, symptoms of diabetic distal neuropathy were observed in 61,9% of patients with PHPT. Fasting glucose and glycated hemoglobin were negatively correlated with bone metabolism, and also expectedly depended on the glomerular filtration rate.

Conclusion. Among patients with PHPT, type 2 diabetes mellitus is more common than in the general population. The likely reason of this may be insulin resistance, that can be caused by the effects of bone metabolites, primarily osteocalcin. In most cases, metformin makes it possible to achieve compensation for diabetes mellitus in PHPT.

Keywords: primary hyperparathyroidism, carbohydrate metabolism disorders, diabetes mellitus, osteocalcin.

For citation: Bibik E. E., Dobreva E. A., Eremkina A. K., Mokrysheva N. G. Pathology of carbohydrate metabolism in primary hyperparathyroidism: epidemiological and clinical characteristics. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(1):16-22. doi: 10.15829/2713-0177-2023-7. EDN NMSPOV

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — одно из наиболее распространённых эндокринных заболеваний наряду с сахарным диабетом (СД), ожирением и патологией щитовидной железы. Оно обусловлено опухолевым поражением околощитовидных желез, характеризуется нарушением минерального обмена вследствие повреждения костей и почек с последующим вовлечением в патологический процесс других органов и систем организма [1]. Результаты зарубежных и отечественных исследований демонстрируют достаточно высокую частоту СД 2 типа, ожирения, дислипидемии и других факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ПГПТ [2-4]. Вопрос о том, являются ли метаболические нарушения сопутствующей патологией или осложнениями ПГПТ, остается открытым. С одной стороны, опухоли околощитовидных желез чаще выявляются у постменопаузальных женщин и мужчин старше 50 лет, когда формируются возраст-ассоциированные обменные нарушения. С другой стороны, в экспериментальных работах получены данные о потенциальном влиянии гиперкальциемии и гиперпаратиреоза на развитие инсулинорезистентности и изменение секреции инсулина [5-9]. Изучение особенностей нарушений углеводного обмена при ПГПТ позволит разработать оптимальные подходы к диагностике и комплексному лечению пациентов с данной патологией околощитовидных желез.

Цель: определить частоту и описать клиническое течение нарушений углеводного обмена у пациентов с ПГПТ.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование пациентов с ПГПТ.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, подтверждённый диагноз ПГПТ. Критерии исключения из исследования: отсутствие ремиссии ПГПТ или рецидив после паратиреоидэктомии в анамнезе; беременность, лактация.

Способ формирования выборки — сплошной.

Диагноз ПГПТ и форма заболевания устанавливались согласно действующим Российским клиническим рекомендациям 2020г [10]. Соответствие участников критериям исключения определялось на основании анамнеза и результатов ранее проведенного обследования.

Анализируемые биохимические показатели сыворотки крови определялись на автоматическом анализаторе ARCHITECH c8000 (Abbott, США): кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15-2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34-48 г/л для женщин, 35-50 г/л для мужчин), фосфор (РИ 0,74-1,52 ммоль/л), креатинин (РИ 50-98 мкмоль/л для женщин, 63-110 мкмоль/л для мужчин), глюкоза (РИ натощак 3,1-6,1 ммоль/л). Уровни интактного паратгормона (ПТГ) крови (РИ 15-65 пг/мл), маркеров костного обмена остеокальцина (ОК) (РИ 15-46 нг/мл) и С-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТх) (РИ 0,3-1,1 нг/мл для женщин, 0,1-0,85 нг/мл для мужчин) исследовались на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия), 25(OH)витD — на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия) методом иммуноферментного анализа. Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel

Таблица 1

Клиническая характеристика общей группы пациентов с ПГПТ

Показатель, единицы измерения	N	Me [Q_1; Q_3]
Параметры минерального обмена		
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	367	2,68 [2,56; 2,88]
ПТГ, пг/мл	367	144,5 [109,7; 243,4]
Фосфор, ммоль/л	362	0,87 [0,76; 0,97]
Креатинин, мкмоль/л	367	68,4 [62,7; 75,3]
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	367	84 [74; 96]
25(OH)D, нг/мл	245	22,7 [15,4; 31,1]
Щелочная фосфатаза, Ед/л	326	91 [70; 118]
ОК, нг/мл	293	46,6 [29,7; 75,6]
СТх, нг/мл	294	0,87 [0,53; 1,32]
Параметры углеводного обмена		
ИМТ, кг/м^2	367	27,6 [24,4; 31,3]
Глюкоза натощак, ммоль/л	347	5,2 [4,8; 5,6]
Гликированный гемоглобин, %	80	5,8 [5,5; 6,7]

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОК — остеокальцин, ПТГ — паратгормон, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СТх — С-концевой телопептид коллагена 1 типа, 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D.

Counter VICTOR2 (Perkin Elmer). Гликированный гемоглобин (РИ 4-6%) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).

Альбумин-скорректированный кальций крови рассчитывался по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = уровень общего кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 × (40 — уровень альбумина, г/л). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле CKD-EPI 2009. Пероральный глюкозотолерантный тест проводился согласно клиническим рекомендациям по диагностике СД: определение уровня глюкозы сыворотки натощак и через 120 мин после перорального приема 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенного в 250 мл воды [11].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: ИМТ (кг/м^2) = масса тела натощак (кг)/рост^2 (м^2) с дальнейшей стратификацией согласно предложенной Всемирной организации здравоохранения классификации.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Количественные переменные представлены медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q_1; Q_3], отдельные показатели — минимальным и максимальными значениями в виде min; max. Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Доверительные интервалы (ДИ) для частот рассчитывались методом Клоппера-Пирсона. Сравнительный анализ показателей двух исследуемых групп проведен с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Корреляционный анализ параметров проведен с помощью метода Спирмена. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для коррекции проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России (протокол № 1 от 31.01.2018).

Результаты

Исследование проведено на основании данных историй болезни 367 пациентов с ПГПТ. Медиана возраста в общей группе составила 59 лет [52; 66], гендерное соотношение (мужчины:женщины) — 1:11, медиана продолжительности основного заболевания — 1 год [1; 3]. У 10 пациентов установлен синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа на основании соответствия клиническим и/или генетическим критериям диагноза.

Характеристика параметров минерального и углеводного обмена в исследуемой когорте пациентов представлена в таблице 1.

Большинство пациентов имели симптомную форму заболевания, бессимптомное течение (отсутствие классических осложнений со стороны костной ткани, почек и желудочно-кишечного тракта) наблюдалось у 12% пациентов. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 отмечалось в 12% случаев.

В исследуемой группе нормальную массу тела, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, имели только 27% (95% ДИ: 22,5-32), в то время как суммарно на избыточную массу тела и ожирение пришелся 71% случаев. Распределение в группе по значениям ИМТ представлено на рисунке 1.

Общая частота предиабетических нарушений углеводного обмена составила 4,9% (95% ДИ: 3-8):

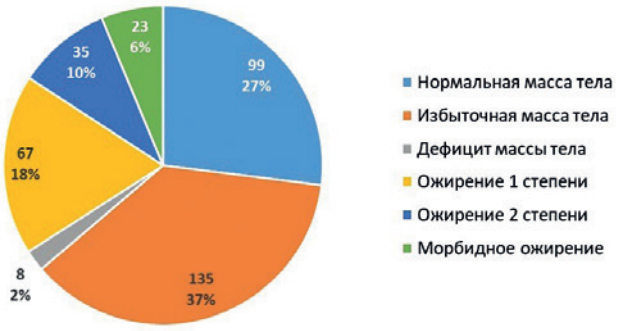


Рис. 1. Частота различных изменений массы тела пациентов с ПГПТ (n=367).

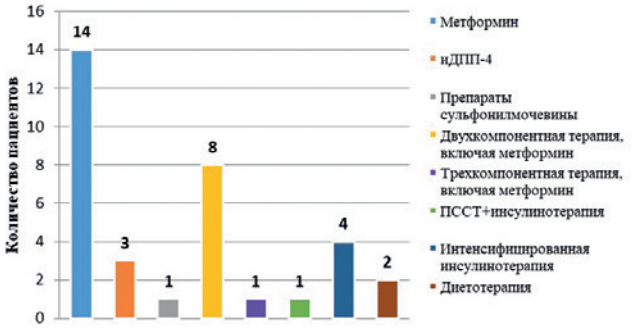


Рис. 2. Сахароснижающая терапия у пациентов с ПГПТ и СД (n=45).
Сокращения: иДДП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ПССТ — пероральная сахароснижающая терапия.

Таблица 2

Сравнительные данные показателей минерального обмена у пациентов с нарушениями углеводного обмена и без них

Показатель	Подгруппа 1 (без нарушений углеводного обмена)		Подгруппа 2 (с нарушениями углеводного обмена)		p, U-тест
	N	Me [Q_1; Q_3]	N	Me [Q_1; Q_3]	
Возраст, лет	252	58 [50; 66]	55	60 [55; 70]	0,011
Продолжительность ПГПТ, лет	251	1 [1; 3]	55	1 [1; 3]	0,220
ИМТ, кг/м^2	252	27,2 [24,2; 30,4]	55	32,7 [28,1; 39,4]	<0,001*
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	249	2,68 [2,57; 2,87]	55	2,66 [2,56; 2,83]	0,717
Фосфор, ммоль/л	249	0,87 [0,77; 0,96]	54	0,9 [0,8; 1,0]	0,069
ПТГ, пг/мл	252	137 [106,4; 214,9]	55	128,7 [105,9; 197,6]	0,414
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	252	86 [76,4; 97]	55	81 [71; 92]	0,038
25(OH)D, нг/мл	176	22,3 [15,2; 31,4]	32	24,2 [21,1; 31,6]	0,123
ОК, нг/мл	196	48,1 [34; 76,3]	43	33,1 [20,8; 51,8]	<0,001*
СТх, нг/мл	196	0,97 [0,61; 1,34]	44	0,72 [0,37; 1,2]	0,012

Примечание: при поправке Бонферрони p_0=0,005; * — отмечены статистически значимые различия параметров.
Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОК — остеокальцин, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТГ — паратгормон, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СТх — С-концевой телопептид коллагена 1 типа, 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D, U-тест — критерий Манна-Уитни.

на долю нарушенной гликемии натощак пришлось 1,9% (95% ДИ: 0,8-4%), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) — 3,0% (95% ДИ: 1,5-5). СД 2 типа был диагностирован у 45 пациентов (12%, 95% ДИ: 9-16) до выявления ПГПТ. Случаев впервые выявленного СД не было.

Для определения особенностей клинического течения ПГПТ у лиц с нарушениями углеводного обмена мы проанализировали пациентов, которые не получали препараты, оказывающие влияние на минеральный обмен (n=307): гидрохлоротиазид, цинакальцет, деносумаб, препараты группы бисфосфонатов. На основании наличия различных нарушений углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак/НТГ/СД 2 типа) были выделены две подгруппы: подгруппа 1 — пациенты без нарушений углеводного обмена (n=252); подгруппа 2 — пациенты с нарушениями углеводного обмена (n=55). Результаты сравнительного анализа подгрупп представлены в таблице 2.

У пациентов с нарушениями углеводного обмена наблюдались статистически значимо больший ИМТ и более низкие значения ОК (для всех параметров p<0,001). Различия между подгруппами по возрасту, СКФ и концентрации СТх соответствовали статистическим тенденциям (табл. 2).

Среди пациентов с СД 36 человек (80%) получали различную сахароснижающую терапию. Спектр используемых препаратов для контроля гликемии представлен на рисунке 2.

Двухкомпонентная терапия включала метформин в комбинации с ингибитором дипептидилпептидазы-4 у 3 человек, метформин с агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1 — у 1 пациента, метформин с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера-2 — у 2 пациентов, как и метформин в сочетании с препаратом сульфонилмочевины. Всего 1 больной ПГПТ и СД принимал трехкомпонентную таблетированную сахароснижающую терапию в виде сочетания метформина с пре-

Таблица 3

Показатели углеводного обмена у пациентов с ПГПТ и СД 2 типа

Показатель, единицы измерения	N	Me [Q_1; Q_3]	min; max
Возраст, лет	45	68 [56; 71]	47; 86
ИМТ, кг/м^2	45	32,4 [28,3; 38]	20,6; 47,6
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	45	79 [60,5; 92]	27; 121
Глюкоза натощак, ммоль/л	38	6,5 [5,4; 7,4]	4,8; 12,5
Гликированный гемоглобин, %	42	6,5 [6,0; 7,6]	5,3; 9,0

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

паратом сульфонилмочевины и ингибитором натрий-глюкозного котранспортера-2. На инсулинотерапии находились 5 человек. Основные показатели углеводного обмена у пациентов с ПГПТ и СД представлены в таблице 3.

Среди поздних осложнений СД из 33 обследованных пациентов диабетическая нефропатия диагностирована у 12 человек (36,4%). По результатам офтальмологического осмотра 13 больных признаки диабетической ретинопатии отмечены у 2 человек (15,4%), симптомы диабетической дистальной нейропатии наблюдались у 13 из 21 обследованных (61,9%) на момент исследования пациента с ПГПТ и СД.

В рамках поиска взаимосвязей между показателями минерального и углеводного обмена у больных ПГПТ был дополнительно проведен корреляционный анализ по методу Спирмена (при поправке Бонферрони p_0=0,003). По результатам анализа общей группы обследованных пациентов отмечено, что уровень гликемии натощак ассоциировался с показателями костного обмена: с концентрацией ОК (r_1=-0,243, p_1<0,001) и СТх (r_2=-0,255, p_2<0,001). Показатель гликированного гемоглобина имел тенденцию к умеренной отрицательной корреляции с данными параметрами: с ОК (r_1=-0,328, p_1=0,009), с СТх (r_2=-0,259, p_2=0,040). Помимо этого, показатели углеводного обмена ожидаемо зависели от фильтрационной функции почек: значение рСКФ имело тенденцию к слабой отрицательной корреляции с гликемией натощак и умеренной корреляции с уровнем гликированного гемоглобина (r_1=-0,142, p_1=0,008; r_2=-0,253, p_2=0,024, соответственно).

Обсуждение

По результатам нашего исследования частота предиабетических нарушений углеводного обмена в исследуемой общей когорте пациентов с ПГПТ составила 4,9% (95% ДИ: 3-8), что не превышает общепопуляционные показатели в Российской Федерации. Согласно результатам исследования NATION в 2016г в России среди людей 20-79 лет у 19,3% участников (95% ДИ: 18,8-19,7) был выявлен предиабет [12]. Однако по нашим данным СД 2 типа у больных ПГПТ встречается чаще, чем в общей российской популяции (5,4%, 95% ДИ: 5,1-5,7), достигая 12% (95% ДИ: 9-16) [12]. Таким образом, в целом полученные результаты подтверждают данные отечественных и зарубежных исследований по более высокой распространенности нарушений углеводного обмена среди лиц с опухолевой патологией околощитовидных желез [3, 13].

Пациентов с нарушениями углеводного обмена отличали закономерно больший ИМТ, а также более низкие значения сывороточной концентрации ОК. По результатам корреляционного анализа показатели гликемии имели обратную взаимосвязь (корреляции умеренной силы) с маркерами костного обмена и ожидаемо с СКФ, несмотря на отсутствие прямых связей с основными параметрами минерального гомеостаза (ПТГ, альбумин-скорректированный кальций, фосфор).

В отношении ОК предполагается участие данного метаболита костной ткани в регуляции углеводного обмена. Снижение сывороточной концентрации ОК ассоциировано с увеличением объема висцерального жира, НТГ и снижением секреции инсулина [14, 15]. Аналогично нашим результатам, Gianotti L, et al. обнаружили у пациентов с ПГПТ отрицательную корреляцию ОК с глюкозой натощак, а положительную — с индексом HOMA2-S% [7].

Известно, что продуцируемый остеобластами и остеоцитами ОК стимулирует секрецию адипонектина и улучшает чувствительность инсулин-зависимых тканей [14, 16]. В клетках жировой и мышечной ткани животных моделей он способствует экспрессии транспортеров глюкозы GLUT-4 [17, 18]. Кроме того, ОК повышает секрецию инсулина и пролиферацию β-клеток поджелудочной железы, оказывая на них прямое действие, а также способствует уменьшению жировой массы [16]. В свою очередь, инсулин, воздействуя через специфические рецепторы на остеобластах, приводит к повышению экспрессии гена ОК, синтезу белка и его превращению в метаболически активную форму посредством декарбоксилирования. Процесс декарбоксилирования, связанного с гидроксиаппатитами ОК, происходит при снижении pH среды на фоне резорбции костной ткани, запускаемой инсулином [19, 20]. При ПГПТ происходит интенсификация костного обмена под воздействием стойко повышенно-

го ПТГ, а, следовательно, и образование активной формы ОК. Соответственно, как правило, наблюдается положительная корреляция сывороточных концентраций данных параметров. Согласно нашим результатам, несмотря на сопоставимые значения ПТГ, уровень ОК у лиц с ПГПТ и нарушениями углеводного обмена ниже, что может являться причиной ухудшения показателей гликемии при его недостаточном влиянии на инсулин-зависимые ткани и развития инсулинорезистентности.

При анализе сахароснижающей терапии у больных ПГПТ основой лечения являлся метформин согласно российским клиническим рекомендациям по ведению больных СД 2 типа [21] с достижением в большинстве случаев целевых показателей гликемии и компенсации заболевания. Потребность в инсулинотерапии среди пациентов была невысокой (11%). Таким образом, принимая во внимание результаты ранее проведенных исследований, инсулинорезистентность может выступать ключевым звеном в патогенезе нарушений углеводного обмена при ПГПТ [5, 13, 22]. В соответствии с этим метформин, вероятно, стоит рассматривать как препарат выбора у таких больных при отсутствии значимых противопоказаний, в первую очередь со стороны фильтрационной функции почек. Однако требуется проведение рандомизированных клинических исследований в данной популяции.

Тяжелых поздних осложнений СД у наших пациентов не наблюдалось, однако следует отметить, что их скрининг на момент исследования являлся ограниченным, в связи с чем было рекомендовано плановое расширенное обследование.

Заключение

Несмотря на отсутствие четких связей показателей минерального и углеводного обмена, среди пациентов с ПГПТ СД встречается чаще, чем в общей популяции. Вероятной причиной нарушений углеводного обмена при патологии околощитовидных желез может являться инсулинорезистентность, в развитии которой не исключается роль костного метаболита ОК. Пероральная сахароснижающая терапия с использованием метформина в качестве препарата первой линии в большинстве случаев позволяет достигнуть компенсации СД при ПГПТ.

Литература/References

1. Axelsson KF, Wallander M, Johansson H, et al. Analysis of Comorbidities, Clinical Outcomes, and Parathyroidectomy in Adults With Primary Hyperparathyroidism. JAMA Netw open. 2022;5(6):e2215396. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.15396.
2. Corbetta S, Mantovani G, Spada A. Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases. Front Horm Res. 2018;49:67-84. doi:10.1159/000486003.
3. Mokrysheva NG, Dobreva EA, Mirnaya SS, Dedov II. Carbohydrate and lipid metabolism disorders in women with primary hyperparathyroidism: results of cross-sectional study. Diabetes mellitus. 2019;22(1):8-13. (In Russ.) Мокрышева Н. Г., Добрева Е. А., Мирная С. С., Дедов И. И. Нарушения углеводного и жирового обмена у женщин с первичным гиперпаратиреозом: результаты поперечного исследования. Сахарный диабет. 2019;22(1):8-13. doi:10.14341/DM9450.
4. Bibik EE, Eremkina AK, Krupinova JA, et al. Impaired glucose metabolism and other metabolic disorders in patients with primary hyperparathyroidism. Diabetes Mellitus. 2021;23(5):459-66. (In Russ.) Бибик Е. Е., Еремкина А. К., Крупинова Ю. А. и др. Нарушения углеводного обмена и другие метаболические изменения при первичном гиперпаратиреозе. Сахарный диабет. 2020;23(5):459-66. doi:10.14341/DM12436.
5. Bibik EE, Dobreva EA, Ajnetdinova AR, et al. Metabolic features of young patients with primary hyperparathyroidism. Obesity and metabolism. 2021;18(3):236-44. (In Russ.) Бибик Е. Е., Добрева Е. А., Айнетдинова А. Р. и др. Метаболический профиль пациентов молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):236-44. doi:10.14341/omet12771.
6. Cvijovic G, Micic D, Kendereski A, et al. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism — an never ending story? Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015;123(6):336-41. doi:10.1055/s-0035-1549906.
7. Gianotti L, Piovesan A, Croce CG, et al. Interplay between serum osteocalcin and insulin sensitivity in primary hyperparathyroidism. Calcif Tissue Int. 2011;88(3):231-7. doi:10.1007/s00223-010-9453-1.
8. Karras SN, Koufakis T, Tsekmekidou X, et al. Increased parathyroid hormone is associated with higher fasting glucose in individuals with normocalcemic primary hyperparathyroidism and prediabetes: A pilot study. Diabetes Res Clin Pract. 2020;160:107985. doi:10.1016/j.diabres.2019.107985.
9. Sun G, Vasdev S, Martin GR, et al. Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population. Diabetes. 2005;54(11):3336-9. doi:10.2337/diabetes.54.11.3336.
10. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. Problems of Endocrinology. 2021;67(4):94-124. (In Russ.) Мокрышева Н. Г., Еремкина А. К., Мирная С. С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. Проблемы Эндокринологии. 2021;67(4):94-124. doi:10.14341/probl12801.
11. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. 10th edition. Diabetes mellitus. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2021;24(1S):1-148. doi:10.14341/DM12802.
12. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes mellitus. 2016;19(2):104-12. (In Russ.) 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.
13. Procopio M, Barale M, Bertaina S, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. Endocrine. 2014;47(2):581-9. doi:10.1007/s12020-013-0091-z.
14. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism [Review]. Endocr J. 2017;64(11):1043-53. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0323.
15. Bao Y, Ma X, Yang R, et al. Inverse relationship between serum osteocalcin levels and visceral fat area in Chinese men. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):345-51. doi:10.1210/jc.2012-2906.
16. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(13):5266-70. doi:10.1073/pnas.0711119105.
17. Guedes JAC, Esteves J V, Morais MR, et al. Osteocalcin improves insulin resistance and inflammation in obese mice: Participation of white adipose tissue and bone. Bone [Internet]. 2018;115:68-82. doi:10.1016/j.bone.2017.11.020.
18. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. J Clin Invest [Internet]. 2014;124(4):1781-93. doi:10.1172/JCI72323.
19. Bilotta FL, Arcidiacono B, Messineo S, et al. Insulin and osteocalcin: further evidence for a mutual cross-talk. Endocrine [Internet]. 2018;59(3):622-32. doi:10.1007/s12020-017-1396-0.
20. Liu J-M, Rosen CJ, Ducy P, et al. Regulation of Glucose Handling by the Skeleton: Insights From Mouse and Human Studies. Diabetes. 2016;65(11):3225-32. doi:10.2337/db16-0053.
21. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. Diabetes mellitus. 2020;23(2S):4-102. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020;23(2S):4-102. doi:10.14341/DM12507.
22. Tassone F, Procopio M, Gianotti L, et al. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism. Diabet Med. 2009;26(10):968-73. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02804.x.

ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, ОК — остеокальцин, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТГ — паратгормон, РИ — референсный интервал, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СТх — С-концевой телопептид коллагена 1 типа.

Отношения и деятельность. Исследование проведено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения государственного задания "Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом" № НИОКТР 121030100032-7.

Бибик Е. Е.* — н.с., врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ORCID: 0000-0001-5952-5846, Добрева Е. А. — к.м.н., в.н.с. отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ORCID: 0000-0002-8916-7346, Еремкина А. К. — к.м.н., зав. отделением патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ORCID: 0000-0001-6667-062X, Мокрышева Н. Г. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-9717-9742.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bibik.ekaterina@endocrincentr.ru

Рукопись получена 19.01.2023 **Рецензия получена** 24.03.2023 **Принята к публикации** 12.04.2023

Relationships and Activities. The study was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation as part of the state task "Optimization of the Russian electronic register of patients with primary hyperparathyroidism" project number НИОКТР 121030100032-7.

Bibik E. E.* ORCID: 0000-0001-5952-5846, Dobreva E. A. ORCID: 0000-0002-8916-7346, Eremkina A. K. ORCID: 0000-0001-6667-062X, Mokrysheva N. G. ORCID: 0000-0002-9717-9742.
*Corresponding author: bibik.ekaterina@endocrincentr.ru

Received: 19.01.2023 **Revision Received:** 24.03.2023 **Accepted:** 12.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-18
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Глюкометрия и навыки самоконтроля как необходимые составляющие при ведении пациента с предиабетом в клинической практике врача-терапевта амбулаторного звена

Ларина В. Н.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

В статье рассматриваются современные подходы к контролю гликемии у амбулаторных пациентов с предиабетом. Обсуждаются факторы риска предиабета, возможности его скрининга и вопросы неприверженности терапии. Уделяется внимание аспектам обучения пациентов навыкам грамотного самоконтроля за гликемией и использованию глюкометров, интегрированных со смартфонами, в домашних условиях. Обсуждаются современные особенности и преимущества глюкометра для самоконтроля над заболеванием.

Ключевые слова: предиабет, самоконтроль гликемии, глюкометр, приверженность, амбулаторный пациент.

Для цитирования: Ларина В. Н. Глюкометрия и навыки самоконтроля как необходимые составляющие при ведении пациента с предиабетом в клинической практике врача-терапевта амбулаторного звена. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(1):23-30. doi: 10.15829/2713-0177-2023-18. EDN QJRFKS

Glucometry and self-control skills as necessary components in the management of a patient with prediabetes in the outpatient settings

Larina V. N.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

The article discusses the modern approaches to a glycemic control among outpatients with prediabetes. The risk factors for prediabetes, the possibilities of its screening, and the issues of treatment non-adherence are discussed. An attention is paid to the aspects of teaching patients the skills of competent self-monitoring of glycemia, and the use of glucometers integrated with smartphones at home. Modern features and advantages of the glucometer for self-control over the disease are discussed.

Keywords: prediabetes, self-monitoring of glycemia, glucometer, adherence, outpatient.

For citation: Larina V. N. Glucometry and self-control skills as necessary components in the management of a patient with prediabetes in the outpatient settings. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(1):23-30. doi: 10.15829/2713-0177-2023-18. EDN QJRFKS

Введение

Одним из наиболее частых заболеваний, входящих в структуру кластеров мультиморбидности, является сахарный диабет (СД) 2 типа, который вносит определенный вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность, в формирование "постгоспитального синдрома", проявляющегося высокой уязвимостью пациентов, выписанных из стационара, к повторным госпитализациям и летальному исходу. Позднее выявление СД, особенно у лиц с сердечно-сосудистой патологией, ассоциировано с чрезвычайно высокой инвалидностью и неблагоприятным прогнозом. В связи с этим одним из приоритетных направлений системы отечественного здравоохранения рассматривается комплекс мер, направленных на уменьшение медицинского и социального ущерба, обусловленного нарастанием случаев СД [1].

В Федеральном регистре пациентов с СД на 7 апреля 2023г зарегистрировано 4984619 человек,

Таблица 1

Диагностические критерии предиабета (ВОЗ, 1999-2013)

Время определения	Глюкоза, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак	<5,6	<6,1
Через 2 ч после ПГТТ	<7,8	<7,8
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется)	<6,1	7,0
Через 2 ч после ПГТТ	⩾7,8 и <11,1	⩾7,8 и <11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	⩾5,6 и <6,1	⩾6,1 и <7,0
Через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	<7,8	<7,8

Сокращение: ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест.

из которых на долю СД 2 типа приходится 92,3% (n=4601723) пациентов[1]. Первое российское национальное эпидемиологическое кросс-секционное исследование по оценке встречаемости СД 2 типа среди лиц в возрасте от 20 до 79 лет, проведенное в 2016г, свидетельствует о наличии предиабета у 19,3% (~20,7 млн) человек. Исследование подтвердило, что у 54% участников не диагностирован СД и многим требуется экстренная коррекция гипогликемического лечения [2].

Анализ распространенности предиабета у пациентов, обращающихся за первичной медико-санитарной помощью, опубликованный в 2022г, показал, что предиабет был диагностирован у 20%, лабораторные признаки предиабета имелись у 14,3% участников исследования и только 37,0% пациентам с лабораторными признаками предиабета был поставлен диагноз предиабета [3].

Международная федерация диабета оценивает наличие нарушения толерантности к глюкозе у 541 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет, и по предварительным расчётам количество таких пациентов к 2045г возрастет до 730 млн[2].

Ранние нарушения углеводного обмена требуют своевременного выявления с целью профилактики осложнений и улучшения качества жизни, что вполне осуществимо в амбулаторных условиях [4].

Предиабет: актуальность, определение, предрасполагающие факторы, скрининг

Предиабет определяется как раннее нарушение углеводного обмена (нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе) со снижением утилизации глюкозы в тканях, не имеющее клинических проявлений, характеризующееся инсулинорезистентностью, дисфункцией бета-клеток поджелудочной железы и определяющееся при проведении перорального глюкозотолерантного теста. Предиабет — это метаболическое состояние очень высокого риска развития СД 2 типа, при котором уровень глюкозы плазмы превышает нормальное значение гликемии, но не достаточен для подтверждения диагноза СД (табл. 1) [5, 6].

У лиц с предиабетом в 70% случаев в будущем развивается СД, в связи с чем предиабет рассматривается в качестве "триггера" мероприятий, направленных на профилактику развития СД [7].

Эксперты единодушны во мнении, что предиабет следует рассматривать не в качестве отдельной нозологии, а как высокий риск развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7]. К примеру, исследование с участием 40117 человек из 6 популяционных выборок США подтвердило, что лица среднего возраста с предиабетом имеют более высокий пожизненный риск развития сердечной недостаточности (6,1%, 95% доверительный интервал (ДИ): 4,8-7,4%), и в среднем их продолжительность жизни на 0,9-1,6 лет меньше, чем у лиц с нормогликемией (3,5%, 95% ДИ: 3,0-4,1%) [8].

Бессимптомные проявления предиабета длительное время остаются незамеченными со стороны пациента, хотя именно на этом этапе закладывается основа для будущих жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений [9, 10]. Гликемия, особенно постпрандиальная, на уровне сосудистого эндотелия уменьшает биодоступность оксида азота и простагландина I2, увеличивает синтез вазоконстрикторных простаноидов и эндотелина, что приводит к функциональной и структурной дисфункции микрососудистого русла, ассоциированной с сердечно-сосудистым риском (ССР) [11, 12].

[1] Federal Register of Patients with Diabetes mellitus. (In Russ.) Федеральный регистр больных с сахарным диабетом. http://sd.diaregistry.ru/. Дата 7 апреля 2023.

[2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium; 2021. Available from: https://www.diabetesatlas.org.

В связи с этим для улучшения скрининга предиабета активно изучаются предрасполагающие факторы, классические и нетрадиционные факторы риска (ФР), включая высокий индекс массы тела (ИМТ), абдоминальное ожирение, пожилой возраст, гипергликемию натощак и после приема пищи, инсулинорезистентность, неалкогольную жировую болезнь печени, недостаточную секрецию инсулина, гипокреатининемию, гиподинамию, саркопению, стресс и др. [13]. Важно учитывать и потенциально диабетогенные свойства большинства лекарственных препаратов, максимально выраженные у глюкокортикоидов, бета-адреноблокаторов, особенно некардиоселективных, блокаторов медленных кальциевых каналов, тиазидных диуретиков, статинов, альфа-интерферонов, именно тех лекарственных групп, которые принимают большинство мультиморбидных пациентов, наблюдающихся у врача-терапевта или врача общей практики поликлиники [14].

Простые и доступные скрининговые и диагностические алгоритмы помогают врачам первичного звена за короткий период времени заподозрить проблемы со здоровьем и определить дальнейшую тактику ведения пациента. Для оценки риска наличия предиабета предложен высокоспецифичный и чувствительный опросник-калькулятор "ДИАРИСК", разработанный специалистами-эндокринологами на основании данных исследования NATION. Возраст женщин ⩾52 года, мужчин — ⩾59 лет, ИМТ ⩾31 кг/м^2, окружность талии у женщин ⩾100 см, у мужчин — ⩾112 см максимально чувствительны для скрининга, а количество набранных баллов от 7 до 11 с высокой вероятностью предполагает наличие у пациента предиабета [15].

Несмотря на доказанную высокую медико-социальную значимость СД и наличие доступных скрининговых методик, вызывает серьёзную настороженность информация о том, что 90% пациентов с предиабетом не информированы о своем заболевании и 30% лиц с ожирением имеют нарушение углеводного обмена [16]. Центры по контролю и профилактике заболеваний Министерства здравоохранения и социальных служб США также свидетельствуют о том, что 85% лиц с предиабетом не знают о его существовании[3] [19].

Недавно опубликованные результаты систематического обзора [17], впервые критически оценивающего знания и существующие подходы в отношении предиабета среди пациентов и медицинских работников, показали дефицит знаний о предиабете среди пациентов, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Авторы отмечают, что отсутствие знаний объясняет нежелание пациентов менять образ жизни, т.к. имеется тесная взаимосвязь между социально-экономическим уровнем, грамотностью в вопросах здоровья и поведением, направленным на улучшение здоровья. Анализ показал, что люди с низким социально-экономическим положением менее грамотны в вопросах здоровья, реже принимают участие в профилактических мероприятиях и, как правило, обращаются за медицинской помощью только тогда, когда состояние становится тяжелым. Факторы, связанные с предиабетическим изменением поведения, в основном были обусловлены личными убеждениями, уровнем знаний и эмоций. Тем не менее вклад внешних факторов, хотя и меньший, был также отмечен — такие вмешательства, как обучение пациентов и медицинских работников, устраняли неверные представления о болезни и недостаток информации, особенно если акцентировалось внимание на обратимости предиабета, опасности его последствий, доказательности вклада изменения образа жизни в сочетании с самоконтролем за симптомами.

Необходимость контроля гликемии и её последствия при предиабете

Эффективность контроля гликемии достигается благодаря индивидуальному подходу к пациенту, который основан на принципе оценки клинического состояния с учётом возраста, ФР, ССР, сопутствующей патологии, функциональной активности, когнитивных изменений и предпочтений в типе терапии. Мнение пациента в выборе дальнейшей тактики его ведения в последние годы приобретает приоритетное значение, а при обсуждении плана лечения следует уделять внимание влиянию терапии на повседневную активность пациента и его близких, риску и пользе при её назначении, контролю и самоконтролю за течением заболевания, что важно для пациента с точки зрения личных ценностей и приоритетов [18]. Рекомендации врача могут быть осуществлены, если пациент будет понимать и осознавать необходимость их выполнения. Важнейшую роль в постоянном наблюдении пациентов с предиабетом играет информированность об имеющемся у них заболевании. Пациенту следует разъяснить суть патологии и механизма действия рекомендуемых препаратов, а также возможность самостоятельной коррекции дозы, в случае необходимости.

Результаты контролируемых исследований полагают, что низкая грамотность в вопросах здоровья, которая чаще встречается у лиц старшего возраста, с низким социально-экономическим статусом и низким уровнем образования, множественной сопутствующей патологией, может быть связана с повышенным риском смертности и госпитализаций. В частности, низкая грамотность в вопросах здо-

[3] Centers for Disease Control and Prevention, US department of health and human services. National diabetes statistics report, 2020. estimates of diabetes and its burden in the United States, 2020. Available: https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf (Accessed 09 Apr 2023).

ровья является ФР развития метаболического синдрома, СД 2 типа и ССЗ [19, 20].

Малазийское популяционное исследование с участием 743 человек в возрасте 37,3±14,1 лет, большинство из которых были женщины (53%) и 55% — имели как минимум среднее образование [21], показало, что уровень образования (p=0,015), оцененный по шкале грамотности в вопросах медицинского здоровья [22], является одним из важнейших факторов, влияющих на приверженность принципам здорового образа жизни (ЗОЖ) человека. Люди с высоким баллом критической медицинской грамотности в 1,45 раза чаще вели лучший образ жизни, что позволило предотвратить развитие метаболического синдрома. Отмечено, что женщины в 2,86 раза чаще придерживались принципов профилактического поведения с целью предотвращения развития метаболического синдрома (p<0,001, 95% ДИ: 2,06-3,96) по сравнению с их коллегами-мужчинами. Авторы пришли к заключению, что культурно-адаптивное медико-санитарное просвещение и информирование должны начинаться как можно раньше, возможно — с периода школьного образования. Значимость социально-экономических факторов и уровня образования для профилактики кардио-метаболических расстройств подтверждена и в российский исследованиях [23].

В настоящее время получено достаточно аргументов в пользу важности обучения пациентов с целью накопления знаний о заболевании, ФР его развития и прогрессирования, формирования навыков самоконтроля (англ., "self-management") и концепции "ответственного самолечения" [24].

Грамотность в вопросах здоровья определяется как способность принимать разумные решения в отношении собственного здоровья, обрабатывать и понимать основную медицинскую информацию и услуги, необходимые для принятия соответствующих решений в отношении здоровья в повседневной жизни[4].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет навыки грамотности в вопросах здоровья как "личные характеристики и социальные ресурсы, необходимые отдельным лицам и сообществам для доступа, понимания, оценки и использования информации и услуг для принятия решений в отношении здоровья"[5].

Формирование навыков самоконтроля — комплекса мероприятий и действий, направленных на заботу о собственном здоровье и поддержание хорошего самочувствия, рассматривается в качестве одного из необходимых компонентов лечебной программы, в т.ч. и пациентов с СД и предиабетом, что необходимо для повышения приверженности терапии.

В документе ВОЗ "Приверженность к долгосрочной терапии: фактические данные для действий"[6], приверженность рассматривается как "уровень соответствия поведения пациента рекомендациям лечащего врача касательно постоянства и режима приема препаратов, их дозировок, а усиление эффективности мер, направленных на улучшение приверженности лечению, имеет значимое влияние на прогноз". На приверженность длительному лечению влияют следующие факторы:

1. Процессы, существующие непосредственно внутри системы здравоохранения: модели общения врача и пациента; следование врачей профессиональным клиническим рекомендациям; преемственность между госпитальным и амбулаторным звеном здравоохранения при оказании медицинской помощи и др.

2. Состояние пациента: хроническое заболевание без ярко выраженной клинической картины или остро-возникшее состояние, наличие и количество сопутствующих заболеваний, психологические и поведенческие факторы, возраст, уровень грамотности в отношении собственного здоровья и др.

3. Аспекты, обусловленные врачом: эмпатия, терапевтическая инертность, игнорирование принципов рациональной фармакотерапии и доказательной медицины, невозможность выстроить доверительные взаимоотношения с пациентом и др.

4. Особенности лечения: сложность режима и определения дозы препарата, доступность препаратов, вероятность развития побочных эффектов, ятрогения, полипрагмазия и др.

5. Социальные аспекты: недостаточная грамотность и информированность о заболевании и его причине, расходы на лекарства, отсутствие социальной поддержки и работы, нестабильный микросоциум и др.

В основе недостаточной приверженности пациентов рекомендациям врача могут быть неверные представления или незнания о состоянии здоровья и факторах, на него воздействующих, изменение эмоционального состояния при получении информации о факте наличия болезни, непонимание и отсутствие поддержки со стороны близкого окружения, недоверие врачу и проблемы с коммуникацией по многим причинам. Тесная ассоциация недостаточной приверженности лечению с неблагоприятным прогнозом способствует развитию новых подходов и усовершенствованию существующих методов для её повышения.

---

[4] Institute of Medicine (US) Committee on Health Literacy, Nielsen-Bohlman L, Panzer AM, Kindig DA. Health Literacy A Prescription to End Confusion. Washington (DC): National Academies Press (US), 2004. doi:10.17226/10883; Kickbusch, I., Wait, S. and Maag, D. Navigating health: The role of health literacy. Alliance for Health and the Future, International Longevity Centre, London. 2006.

[5] Osborne R, Batterham R, Beauchamp A. (2014). Health Literacy Toolkit. National Network of Libraries of Medicine Southeastern, Atlantic Region.

[6] Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2003.

В клинических рекомендациях по ведению пациентов с СД [25] уделяется внимание обучению пациентов принципам управле ния заболеванием, в т.ч. и обучению методам самоконтроля гликемии и других показателей, улучшению приверженности лечению, непрерывному мониторированию глюкозы и дистанционному консультированию, что может существенно повысить уровень приверженности лечению, особенно пациентов молодого и среднего возраста. Как показывает опыт, обучающие мероприятия также целесообразно рекомендовать и пациентам с предиабетом.

На сегодняшний день представлено большое количество исследований, подтверждающих роль приверженности терапии в улучшении гликемического контроля и уменьшении частоты осложнений у лиц с предиабетом. В исследовании The Pathobiology and Reversibility of Prediabetes in a Biracial Cohort study с участием 223 человек (возраст 53,3±9,28 года, ИМТ 30,6±6,70 кг/м^2), среди которых 72 — придерживались принципов ЗОЖ и уровни глюкозы у них сохранялись в пределах нормы во время наблюдения, 138 человек (основная группа) — имели предиабет и начали придерживаться принципов ЗОЖ через 4,08±2,02 года от момента постановки диагноза. По сравнению с группой контроля у участников основной группы наблюдалось снижение уровня глюкозы и массы тела: у 42,8% лиц нормализовались уровни глюкозы, у 50% — сохранялись признаки предиабета и у 7,2% — развился СД 2 типа через 5 лет. Эти исходы не зависели от расы и анамнеза предиабета, но большее снижение гликемии происходило, когда изменение образа жизни начиналось в ближайшие 5 лет после постановки диагноза предиабета [26].

Таким образом, результаты исследования показали, что у 93% пациентов, которые изменили образ жизни в течение периода от 3 мес. до 8 лет после подтверждения предиабета, не наблюдалось развития СД 2 типа в течение 5 лет наблюдения, заболеваемость СД, составляющая 2,34 случая на 100 человеко-лет в этом исследовании оказалась ниже, чем представляют другие исследователи.

Обучение навыкам самоконтроля в амбулаторных условиях как средство улучшения приверженности лечению

Факторы повышения приверженности лечению разнообразные и включают в себя уровень взаимоотношения с врачом, вовлеченность пациента в процесс обсуждения вариантов и режима лечения, в *контроль уровня артериального давления, массы тела, уровня глюкозы самостоятельно дома*, готовность улучшить образ жизни и посещать "Школы здоровья" с целью получения знаний о заболевании и др.

Исследование, проведенное в 13 районах Нижегородской области с участием 550 пациентов (средний возраст 62 года) с СД 2 типа, показало недостаток в обучении пациентов и их вовлеченности в самоконтроль, что негативно влияло на приверженность лечению [27].

В нашей стране функционируют Центры здоровья (приказ Минздравсоцразвития России от 19 августа 2009г № 597н) как ведущая составляющая в структуре медицинской профилактики [28], на базе которых организованы "школы здоровья для пациентов". Целью таких школ является комплексное информирование пациентов о болезни, ФР и причинах, принципах ЗОЖ, возможных последствиях, обучение навыкам самоконтроля, повышение мотивации к формированию "витального" поведения [29].

Учитывая неуклонное нарастание количества пациентов с предиабетом, необходим постоянный контроль гликемии и активное внедрение информационно-коммуникационных технологий в улучшение взаимодействия пациента и врача. Особое внимание при этом следует обратить на недостаточное использование возможностей амбулаторно-поликлинического звена в достижении индивидуальных целевых значений гликемии.

Принципы ведения пациентов с предиабетом и самоконтроль за течением заболевания

В отношении пациентов с предиабетом специалисты рекомендуют придерживаться концепции раннего немедикаментозного и медикаментозного вмешательства. Метформин рекомендован в качестве препарата первой линии пациентам с подтвержденными "нарушением толерантности к глюкозе или нарушенной гликемией натощак" из-за возможности эффективного гликемического контроля и уменьшения выраженности инсулинорезистентности буквально с момента начала его приема, что обеспечивает профилактику развития в будущем СД и ССЗ [6, 25, 30].

ЗОЖ, включающий диетотерапию и рациональную физическую активность, является важнейшим подходом в комплексном лечении пациентов с предиабетом [31]. Однако рекомендаций по соблюдению здорового питания придерживаются до 20%, а по физической активности — 19-30% пациентов, которые не меняются с течением времени [32]. Изменить пищевые привычки, выработанные на протяжении многих лет, достаточно сложно, но именно здоровое питание играет ключевую роль в предупреждении прогрессирования заболевания и развития осложнений. Получив рекомендации по рациональному питанию, пациент испытывает сложности со строгим подсчетом калорий, особенно, если пациент трудоспособного возраста и имеет сложный график работы.

На сегодняшний день существуют электронные дневники питания с автоматическим расчетом пищевой ценности продуктов, которые помогают учитывать приём низкокалорийных продуктов пи-

Таблица 2

Функции глюкометра "Контур Плюс Уан"

Функция	Описание	Комментарии
"Второй Шанс"	Позволяет повторно в течение 1 мин нанести кровь на тест-полоску и измерить концентрацию глюкозы в крови, если недостаточно первого образца крови	Нет необходимости повторно "прокалывать" кожу и использовать дополнительную тест-полоску
Корректировка показаний с учетом гематокрита	Позволяет достичь высокой точности результатов при колебаниях значений гематокрита от 0 до 70%	Удобно для мультиморбидных пациентов
"Умная подсветка"	Цветной индикатор загорается после каждого измерения: зеленый цвет — уровень глюкозы в пределах нормы, желтый цвет — гипергликемия, красный цвет — гипогликемия	Быстрая интерпретация результата, помощь в случае, если пациент не помнит целевого значения глюкозы

тания, устанавливать напоминания о необходимости приема пищи через заданный период времени и правильно организовать рацион питания. Использование подобных дневников увеличивает точность оценки человеком своего пищевого поведения, вовлеченность в процесс собственного лечения, повышая тем самым приверженность лечению и формируя осознанное отношение к изменению режима и качества питания. Дневник питания пациента помогает врачу оценить пищевые привычки и количество съедаемой пищи, что позволяет рационально корректировать диету [5].

Наличие персонального глюкометра стало не только необходимостью, но и обычным явлением для пациента как с СД, так и с предиабетом. Задачи лечащего врача включают в себя обучение пациента использованию прибора, контролю за частотой измерений и правильности интерпретации результатов. Строгий грамотный самоконтроль или непрерывный контроль уровня глюкозы крови рекомендованы для достижения оптимального контроля гликемии для уменьшения риска развития микро- и макрососудистых осложнений при предиабете [33-35].

Какие параметры следует учитывать при выборе прибора? В первую очередь это простота и удобство обращения с глюкометром, компактность и небольшой вес, доступная цена прибора и тест-полосок. Во-вторых, точность измерений, что важно при подборе дозировок гипогликемических препаратов и мониторирования гипо- или гипергликемических изменений. В-третьих, возможность настройки индивидуального целевого значения глюкозы, длительный гарантийный срок и соответствие ГОСТ Р ИСО 15197-2015 по аналитической и клинической точности являются необходимыми составляющими современного глюкометра[7]. Глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One) соответствует требованиям стандарта точности ISO 15197:2013 (95% результатов находятся в границах ±0,52 ммоль/л или ±9,4% по сравнению с данными YSI-анализатора), а 99,8% измерений глюкозы попадают в зону А Согласительной решетки ошибок Паркс, что подтверждает точность и надежность прибора. Прибор имеет несколько функций, существенно облегчающих работу с прибором и повышающих мотивацию пациентов к его использованию, а наглядность облегчает использование глюкометра (табл. 2) [36, 37].

Нововведением прибора является его интеграция со смартфоном, благодаря установке русскоязычной версии бесплатного приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes), синхронизирующегося с глюкометром через технологию Bluetooth®. При выявлении экстремально низких или высоких значений глюкозы мобильное приложение выводит на экран уведомление об опасности и предлагает рассмотреть варианты его устранения.

Синхронизация глюкометра со смартфоном дает возможность родственникам пациента загрузить на свои телефоны приложение Контур Диабитис, подключиться к приложению пациента, использующего глюкометр Контур Плюс Уан, и получать информацию, например, о гипогликемии, что дополнительно поможет принять соответствующие меры по её коррекции.

Память глюкометра позволяет сохранить 800 результатов определения гликемии без потери данных между синхронизациями, в памяти приложения и облачного хранилища Контур может храниться неограниченное количество показаний. Также, в приложении Контур Диабитис возможно зарегистрировать любое количество глюкометров Контур Плюс Уан.

Ещё одним достоинством приложения является возможность внесения пациентом с предиабетом или СД информации о принимаемой пищи (включая и загрузки фотографий), физической активности, лекарственных препаратах, письменных и голосовых комментариев.

Приложение Контур Диабитис даёт возможность рассчитать средний уровень глюкозы за 7 и 14 дней, а также за 1 и 3 мес., изменять метки приёма пищи, если это необходимо, но результат измерения, вре-

[7] ГОСТ Р ИСО 15197-2015 Тест-системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. http://docs.cntd.ru/document/1200120137.

мя и дату забора крови изменить не позволяет, что важно для объективной оценки гликемии у пациента. "Виртуальный дневник" в приложении Контур Диабитис является дистанционным помощником как пациента, так и врача, поскольку отражает особенности заболевания, анализирует гликемию, выявляет тенденции, формирует структурированный отчёт и отправляет его врачу по электронной почте, повышает мотивацию пациента для вовлеченности в самоконтроль за глюкозой, что влечет за собой улучшение приверженности [38].

Заключение

Улучшение контроля за течением предиабета сохраняется приоритетной задачей современной системы здравоохранения и включает своевременный скрининг, оценку ССР, мероприятия, направленные на повышение приверженности лечению и обучение пациентов навыкам самоконтроля за гликемией. Выполнение этих задач вполне осуществимо в условиях амбулаторного звена при условии подготовки пациентов к самоконтролю за симптомами с помощью высокочувствительных стандартизированных глюкометров, интегрированных с мобильным приложением, как инструмента ("предиктора успеха"), помогающего оптимизировать контроль за клиническим состоянием пациента и замедлить вероятность развития жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений и развития СД.

Литература/References

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes Mellitus. 2021;24(3):204-21. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-21. doi:10.14341/DM12759.
2. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes mellitus. 2016;19(2):104-12. (In Russ.) 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.
3. Drapkina OM, Drozdova LYu, Shepel RN, et al. Analysis of prediabetes prevalence and real-world practice in prescribing drug therapy to prediabetic patients. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2022;25(12):96-105. (In Russ.) Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Шепель Р. Н. и др. Анализ распространенности предиабета и реальная клиническая практика назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. Профилактическая медицина. 2022;25(12):96-105. doi:10.17116/profmed20222512196.
4. Drapkina OM, Maslennikova GYa, Shepel RN. Strategies for diseases prevention: the role of the general practitioner and primary health care. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(8):714. (In Russ.) Драпкина О. М., Масленникова Г. Я., Шепель Р. Н. Стратегии профилактики заболеваний: роль врача общей практики и первичного звена здравоохранения. Профилактическая медицина. 2021;24(8):714. doi:10.17116/profmed2021240817.
5. Chazova EI, Shestakova MV, Zhernakova YuV, et al. Eurasian Guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes and prediabetes (2021). Eurasian heart journal. 2021;(2):6-61. (In Russ.) Чазова И. Е., Шестакова М. В., Жернакова Ю. В. и др. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021;(2):6-61. doi:10.38109/2225-1685-2021-2-6-61.
6. Demidova TY, Plakhotnyaya VM. Prediabetes. A new paradigm for early prevention of cardiovascular disease. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021;(14):124-32. (In Russ.) Демидова Т. Ю., Плахотняя В. М. Предиабет. Новая парадигма ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский совет. 2021;(14):124-32. doi:10.21518/2079-701X-2021-14-124-132.
7. Bullard KMK, Saydah SH, Imperatore G, et al. Secular changes in U.S. prediabetes prevalence defined by hemoglobin A1c and fasting plasma glucose: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999-2010. Diabetes Care. 2013;36(8):2286-93. doi:10.2337/dc12-2563.
8. Sinha A, Ning H, Ahmad F, et al. Association of fasting glucose with lifetime risk of incident heart failure: The lifetime risk pooling project. Cardiovascular Diabetology. 2021;20(1):66. doi:10.1186/s12933-021-01265-y.
9. Stefan N. Phenotypes of Prediabetes: Pathogenesis and Consequences for Prediction and Prevention of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. Diabetes Mellitus. 2020;23(1):577-81. (In Russ.) Stefan N. Фенотипы предиабета: патогенез и последствия в рамках прогнозирования и профилактики сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистого заболевания. Сахарный диабет. 2020;23(1):577-81. doi:10.14341/DM10376.
10. Villarivera C, Wolcott J, Jain A, et al. Analysis & commentary: The US Preventive Services Task Force should consider a broader evidence base in updating its diabetes screening guidelines. Health Affairs (Project Hope). 2012;31(1):35-42. doi:10.1377/hlthaff.2011.0953.
11. Cooper-DeHoff R, Pacanowski M, Pepine C, et al. Cardiovascular Therapies and Associated Glucose Homeostasis. J Am Coll Cardiol. 2009 Feb,53(5_Supplement): S28-S34. doi:10.1016/j.jacc.2008.10.037.
12. Demidova TYu, Kishkovich YuS. Prediabetes: the current state of the problem and the adjustment possibility. RMJ. Medical Review. 2019;10(II):60-7. (In Russ.) Демидова Т. Ю., Кишкович Ю. С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(10(II)):60-7.
13. Ibragimova SI, Nuskabayeva GO, Shalkharova ZN, et al. Assessment of the relationship between prediabetes and low skeletal mass based on blood creatinine level. Diabetes Mellitus. 2022;25(3):226-38. (In Russ.) Ибрагимова С. И., Нускабаева Г. О., Шалхарова Ж. Н. и др. Оценка связи между предиабетом и низкой мышечной массой на основе уровня креатинина крови. Сахарный диабет. 2022;25(3):226-38. doi:10.14341/DM12745.
14. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
15. Shestakova MV, Kolbin AS, Galstyan GR, et al. DIARISK — the first national prediabetes and diabetes mellitus type 2 risk calculator. Diabetes Mellitus. 2020;23(5):404-11. (In Russ.) Шестакова М. В., Колбин А. С., Галстян Г. Р. и др. ДИАРИСК — первый отечественный калькулятор риска предиабета и сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2020;23(5):404-11. doi:10.14341/DM12570.
16. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic noncommunicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
17. Teoh KW, Ng CM, Chong CW, et al. Knowledge, attitude, and practice toward prediabetes among the public, patients with pre-diabetes and healthcare professionals: a systematic review. BMJ Open Diabetes Res Care. 2023;11(1):e003203. doi:10.1136/bmjdrc-2022-003203.
18. Ho IS, Azcoaga-Lorenzo A, Akbari A, et al. Examining variation in the measurement of multimorbidity in research: a systematic review of 566 studies. Lancet Public Health Aug. 2021;6(8):e587-97.doi:10.1016/S2468-2667(21)00107-9.
19. Sterling MR, Safford MM, Goggins K, et al. Numeracy, health literacy, cognition, and 30-day readmissions among patients with heart failure. J Hosp Med. 2018;13:145-51.
20. Fabbri M, Murad M, Wennberg A, et al. Health Literacy and Outcomes Among Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol HF. 2020;8(6):451-60. doi:10.1016/j.jchf.2019.11.007.
21. Froze S, Arif M, Saimon R. Does Health Literacy Predict Preventive Lifestyle on Metabolic Syndrome? A Population-Based Study in Sarawak Malaysia. Open Journal of Preventive Medicine. 2018;8:169-82. doi:10.4236/ojpm.2018.86016.
22. Suka M, Odajima T, Kasai M, et al. The 14-Item Health Literacy Scale for Japanese Adults (HLS-14). Environmental Health and Preventive Medicine. 2013;18:407-15. doi:10.1007/s12199-013-0340-z.
23. Balanova YuA, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Metabolic syndrome and its associations with sociodemographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25-64 years. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2600. (In Russ.) Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., и др. Метаболический синдром и его

ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25-64 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2600. doi:10.15829/1728-8800-2020-2600.
24. Chrvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. Patient Educ Couns. 2016;99(6):926-43. doi:10.1016/j.pec.2015.11.003.
25. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 10th issue (expanded). M.; 2021. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск (дополненный). М.; 2021. doi:10.14341/DM12802.
26. Dagogo-Jack S, Umekwe N, Brewer AA, et al. Outcome of lifestyle intervention in relation to duration of pre-diabetes: the Pathobiology and Reversibility of Pre-diabetes in a Biracial Cohort (PROP-ABC) study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2022 Mar;10(2):e002748. doi:10.1136/bmjdrc-2021-002748.
27. Panova SY, Petrov AV, Strongin LG. Adherence to recommendations and effectiveness of glucose-lowering treatment in type 2 diabetes patients receiving insulin based in the Nizhny Novgorod region on data of mobile diagnostic and therapeutic centre "Diabetes mellitus". Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2016;12(1):71-6. (In Russ.) Панова С.Ю., Петров А.В., Стронгин Л.Г. Приверженность рекомендациям и эффективность сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа, получающих инсулинотерапию в Нижегородской области, по данным мобильного лечебно-диагностического центра "Сахарный диабет". Саратовский научно-медицинский журнал. 2016;12(1):71-6.
28. Senenko ASh, Savchenko ED, Son IM, et al. Gender and age differences of the population health survey in health centers. Current problems of health care and medical statistics. 2019;381-93. (In Russ.) Сененко А.Ш., Савченко Е.Д., Сон И.М. и др. Гендерные и возрастные различия показателей здоровья населения по результатам обследований в центрах здоровья. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2019;381-93. doi:10.24411/2312-2935-2019-10050.
29. Larina VN, Kozyrev SE, Nazimkin KE, et al. Secondary prevention for non-communicable diseases at out-patient stage: schools of health for patients at municipal polyclinic. Cardiosomatics. 2019;10(2):49-55. (In Russ.) Ларина В.Н., Козырев С.Е., Назимкин К.Е. и др. Вторичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний на амбулаторном этапе: школы здоровья для пациентов в городской поликлинике. CardioСоматика. 2019;10(2):49-55. doi:10.26442/22217185.2019.2.190297.
30. Abusuev SA, Ametov AS, Andreeva EN, et al. Prophylaxis of diabetes mellitus type 2: the role and place of Metformin. Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017;(1):78-87. (In Russ.) Абусуев С.А., Аметов А.С., Андреева Е.Н. и др. Профилактика развития сахарного диабета 2 типа: роль и место метформина. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017;(1):78-87. doi:10.24411/2304-9529-2017-00061.
31. Qu X, Chen K, Chen J, Zhang J. Trends in adherence to recommended physical activity and its effects on cardiometabolic markers in US adults with pre-diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care. 2022;10(5):e002981. doi:10.1136/bmjdrc-2022-002981.
32. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. Diabetes mellitus. 2018;21(3):144-59. (In Russ.) 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;21(3):144-59. doi:10.14341/DM9686.
33. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:221-30.
34. Petunina NA, Goncharova EV, Panasenko OI. Major aspects for constant self-monitoring of the level of glycemia in patients with diabetes. CardioSomatics. 2018;1(9):61-6. (In Russ.) Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Панасенко О.И. Основные аспекты регулярного самоконтроля уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом. CardioСоматика. 2018;1(9):61-6. doi:10.26442/2221-7185_2018.1.61-66.
35. Zabelina VD. Pre-diabetes: can diabetes mellitus development be avoided? Consilium Medicum. 2018;20(1):46-53. (In Russ.) Забелина В.Д. Предиабет: неотвратим ли переход в сахарный диабет? Consilium Medicum. 2018;20(1):46-53. doi:10.26442/2075-1753_2018.1.46-53.
36. Bailey TS, Wallace JF, Pardo S, et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. J Diabetes Sci Technol. 2017;11(4):736-43. doi:10.1177/1932296816680829.
37. Batrak GA, Malyshkina AI, Batrak NV. Role of blood glucose self-monitoring in pregnant women with gestational diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021;1:31-6. (In Russ.) Батрак Г.А., Малышкина А.И., Батрак Н.В. Роль самоконтроля гликемии у беременных с гестационным сахарным диабетом. FOCUS Эндокринология. 2021;1:31-6. doi:10.47407/ef2021.2.1.0021.
38. Demidova TYu, Larina VN. Role of glucometry in outpatient care, and managing patients with impaired carbohydrate metabolism. Clinical review for general practice. 2021;5:16-20. (In Russ.) Демидова Т.Ю., Ларина В.Н. Роль глюкометрии в амбулаторной практике: ведение пациентов с нарушением углеводного обмена. Клинический разбор в общей медицине. 2021;5:16-20. doi:10.47407/kr2021.2.5.00065.

ДИ — доверительный интервал, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска.

Отношения и деятельность: нет.

Ларина В.Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7825-5597.
Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): larinav@mail.ru

Рукопись получена 10.03.2023 **Рецензия получена** 03.04.2023 **Принята к публикации** 10.04.2023

Relationships and Activities: none.

Larina V.N. ORCID: 0000-0001-7825-5597.
Corresponding author: larinav@mail.ru

Received: 10.03.2023 **Revision Received:** 03.04.2023 **Accepted:** 10.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-23
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай / Clinical case

Коморбидный пациент с сахарным диабетом 2 типа в постковидном периоде: клиническое наблюдение

Измайлова М. Я.[1], Белова К. М.[1], Богачева Т. Л.[2]

[1]ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; [2]ГБУЗ "ГКБ им. В. П. Демихова ДЗМ", Москва, Россия.

В представленном обзоре описан клинический случай коморбидного пациента с сахарным диабетом (СД) 2 типа, тяжесть течения заболевания которого была обусловлена перенесенной накануне новой коронавирусной инфекцией, а также наличием сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы и почек. В совокупности одновременно протекающих патологических процессов у пациентки с СД 2 типа наблюдалась картина неуправляемой гипергликемии. Спасательным кругом для таких пациентов служит фокус на более эффективную комбинированную сахароснижающую терапию.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, COVID-19, гипергликемия, коморбидность, высокий сердечно-сосудистый риск, макрососудистые осложнения сахарного диабета, кардиоренальные осложнения, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, интенсификация терапии.

Для цитирования: Измайлова М. Я., Белова К. М., Богачева Т. Л. Коморбидный пациент с сахарным диабетом 2 типа в постковидном периоде: клиническое наблюдение. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(1):31-37. doi: 10.15829/2713-0177-2023-23. EDN QUQDEH

Comorbid patient with type 2 diabetes in the postcovid period: clinical case

Izmailova M. Ya.[1], Belova K. M.[1], Bogacheva T. L.[2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; [2]V.P. Demikhov City clinical hospital, Moscow, Russia.

The presented review describes a clinical case of a comorbid patient type 2 diabetes mellitus (T2DM), the severity of whose disease was due to the presence of COVID-19 infection suffered on the eve of hospitalization, as well as the presence of concomitant diseases from the cardiovascular and nervous systems. In the aggregate of simultaneously occurring pathological processes, a patient with type 2 diabetes had a picture of uncontrolled hyperglycemia. The lifeline for the comorbid patient was orientation towards a more effective triple combined hypoglycemic therapy consisting of a type 2 sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, a medcine from the aGLP-1 group and metformin.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, COVID-19, hyperglycemia, comorbidity, high cardiovascular risk, macrovascular complications of diabetes mellitus, cardiorenal complications, chronic heart failure, atrial fibrillation, intensification of therapy.

For citation: Izmailova M. Ya., Belova K. M., Bogacheva T. L. Comorbid patient with type 2 diabetes in the post-covid period: clinical case. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(1):31-37. doi: 10.15829/2713-0177-2023-23. EDN QUQDEH

Введение

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) сахарный диабет (СД) служит независимым фактором риска и ассоциируется с более тяжелым течением инфекционного процесса. На сегодняшний день по имеющимся литературным данным известно, что лица с хроническими кардиометаболическими заболеваниями имеют худший прогноз, как в остром периоде COVID-19, так и в отдаленные сроки после инфекции. Среди факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом у пациентов с СД 2 типа, инфицированных SARS-CoV-2, выделяют: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (артериальную гипертензию, ише-

мическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), фибрилляцию предсердий (ФП)); метаболический синдром и пожилой возраст пациента [1, 2]. Тесная взаимосвязь коронавирусной инфекции с развитием патологического процесса обусловлена специфичностью проникновения вируса в клетку органов-мишеней. Согласно результатам исследований, посвященных изучению клеточных механизмов, вирус SARS-CoV-2 прикрепляется к клеткам посредством spike (S) белка, который связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) для проникновения в клетки-хозяина [3, 4]. Известно, что фермент АПФ-2 экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов сердца и в проксимальных почечных канальцах, на поверхности энтероцитов, в клетках гладкомышечной ткани и др. При инфицировании вирусом органа-мишени прямому цитотоксическому действию также подвержены клетки, отвечающие за регуляцию углеводного обмена: β-клетки поджелудочной железы и гепатоциты печени [5]. Исследования, изучающие тяжесть состояния и прогноз заболевания среди пациентов с СД 2 типа и COVID-19, продемонстрировали, что пациенты с СД 2 типа ассоциируются с неблагоприятным течением новой коронавирусной инфекции, которая часто приводит к наступлению обширного тканевого повреждения за счет развития цитокинового шторма, сопровождающегося острым респираторным дистресс-синдромом, и характеризуются более высокими уровнями сывороточных биомаркеров воспаления, такими как: интерлейкин-6, С-реактивный белок, сывороточный ферритин, D-димер [6]. С другой стороны, больные СД 2 типа, столкнувшиеся с COVID-19, отличаются более тяжелым течением не только инфекционного процесса и постковидного периода, но и самого диабета. В связи с чем пациенты в постковидном периоде часто нуждаются в интенсификации сахароснижающей терапии: в инициации инсулинотерапии среди получавших ранее пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) или в увеличении доз инсулина среди пациентов, ранее придерживающихся данной терапии.

На сегодняшний день, согласно последним алгоритмам ведения пациентов с СД, при интенсификации сахароснижающей терапии важен фокус на профилактику сердечно-сосудистых осложнений и заболеваний почек с целью улучшения долгосрочного прогноза [7]. С 2015г большое внимание уделяется препаратам из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) ввиду их высокой эффективности, безопасности и выраженного протективного эффекта в отношении сердечно-сосудистой системы и почек [8, 9]. Исходя из серии проведенных многоцентровых исследований за последние десятилетия, была сформулирована новая концепция, заключающаяся не только в достижении целевого уровня гликемии и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), но и в профилактике развития фатальных и нефатальных исходов сердечно-сосудистых событий среди пациентов с СД 2 типа. В представленной когорте пациентов данные цели можно достичь путем инициации сахароснижающей терапии, состоящей из групп препаратов иНГЛТ-2 и арГПП-1 [7-9]. Таким образом, крайне важно, особенно пациентам с заболеваниями ССЗ и нарушенной функцией почек, максимально рано инициировать органосохраняющую терапию с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами для снижения риска развития фатальных осложнений и смертности.

В данном обзоре представлен клинический случай ведения коморбидной пациентки с СД 2 типа в сочетании с ССЗ, после перенесенной COVID-19. На фоне утраты гликемического контроля, высокого риска развития фатальных и нефатальных осложнений, пациентка нуждалась в коррекции сахароснижающей терапии — инициации болезнь-модифицирующих препаратов из группы иНГЛТ-2 или арГПП-1, доказавших свою эффективность в отношении кардио- и нефропротекции.

Клинический случай

Пациентка Ф., 72 лет, в 2020г госпитализирована в отделение эндокринологии ГБУЗ "ГКБ им. В. П. Демихова ДЗМ" с жалобами на общую слабость, жажду, сухость во рту, гипергликемию с максимальными значениями до 15 ммоль/л для обследования и коррекции сахароснижающей терапии.

Из анамнеза известно, что СД 2 типа страдает с 33 лет. Пациентка на момент поступления в отделение получала 3-х компонентную сахароснижающую терапию, состоящую из комбинации препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин) и метформина 50/1000 мг 1 раз/сут., препарата из группы тиазолидиндионы (пиоглитазон) в дозировке 15 мг 2 раза/сут. и метформина 1000 мг 1 раз/сут. Такую комбинацию, со слов, она получала в течение последних 10 лет. На фоне пероральной сахароснижающей терапии уровень гликемии, со слов, ранее был в пределах 7-8 ммоль/л, уровень HbA_{1c} в анамнезе до 7,6%. Данную терапию больная получала до конца 2021г, до госпитализации в инфекционный стационар по поводу осложненного течения лабораторно подтвержденной COVID-19 — двусторонней полисегментарной внебольничной пневмонии с объемом поражения 25%. В инфекционном отделении стационара пациентке назначалась антимикробная ступенчатая терапия амоксициллина/клавулановой кислоты с переходом на прием пероральной формы препарата. Для предупреждения развития острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, с целью снижения вос-

Таблица 1

Гликемический профиль при госпитализации в 2020г

Дата	9:00	13:00	18:00	21:00	24:00	Ед. изм.	Референсные значения
27.12.21	–	6,4	11,8	–	–	ммоль/л	3,30-5,50
28.12.21	19,1	19,9	–	14,8	–	ммоль/л	3,30-5,50
29.12.21	9,0	7,5	6,4	–	–	ммоль/л	3,30-5,50
30.12.21	3,5	–	–	9,5	–	ммоль/л	3,30-5,50
31.12.21	11,2	12,5	13,0	–	–	ммоль/л	3,30-5,50
01.01.22	8,5	–	9,3	–	9,5	ммоль/л	3,30-5,50
02.01.22	10,1	11,4	–	14,4	–	ммоль/л	3,30-5,50
03.01.22	9,6	7,70	10,4	–	–	ммоль/л	3,30-5,50
04.01.22	9,2	–	8,5	–	–	ммоль/л	3,30-5,50
05.01.22	8,7	8,2	–	7,7	–	ммоль/л	3,30-5,50

паления и синтеза провоспалительных медиаторов была назначена терапия глюкокортикостероидами (ГКС). На фоне инфекционного процесса и приема ГКС у пациентки наблюдалось ухудшение контроля углеводного обмена с повышением уровня гликемии до 30 ммоль/л, отмечалось значительное повышение показателей креатинина и мочевины, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) за 2 нед. до госпитализации в инфекционное отделение составила 69 мл мин/1,73 м^2, на момент выписки из стационара 31 мл мин/1,73 м^2, что укладывалось в картину острой болезни почек. В то же время в результате проводимой терапии отмечалось улучшение состояния в виде снижения маркеров воспаления и регрессии клинической симптоматики, положительная динамика по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, в связи с чем пациентка была выписана под наблюдение врачей амбулаторно-поликлинического звена. После выписки из инфекционного центра больная отметила нарастание вышеописанных жалоб на фоне высоких значений гликемии, в связи с чем была в плановом порядке госпитализирована в отделение эндокринологии ГКБ им. В. П. Демихова через 2 мес. после выписки из инфекционного отделения.

Из анамнеза жизни известно, что имеет отягощённый анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, длительное время отмечает повышение артериального давления с максимальными цифрами до 180/90 мм рт.ст., нарушение ритма по типу постоянной формы ФП. На постоянной основе получает терапию препаратами из группы ингибиторов АПФ (эналаприл), β-адреноблокаторов (сотагексал), петлевой диуретик (фуросемид), антикоагулянты прямого действия (апиксабан). Длительно наблюдается по поводу первичного гипотиреоза — постоянно принимает заместительную терапию L-тироксин в дозировке 100 мкг.

По данным физикального осмотра: рост 165 см, вес 81 кг, индекс массы тела (ИМТ) 29,8 кг/м^2. При осмотре выявлены поздние осложнения СД: дистальная полинейропатия, сенсорномоторная форма. Пульсация сосудов на тыльной поверхности ног сохранена. По данным лабораторных исследований уровень HbA_{1c} составил 11,2% (выше целевого значения более, чем на 2,5%), снижения уровня С-пептида не наблюдалось. Функция почек оценивалась по формуле CKD-EPI с расчетом уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — 37,72 мл мин/1,73 м^2. Наблюдалось повышение маркера острой фазы воспаления — высокочувствительного С-реактивного белка. При гормональном исследовании щитовидной железы отмечено снижение уровня тиреотропного гормона на фоне незначительно повышения свободного Т4. Гликемический профиль представлен в таблице 1.

В рамках комплексной оценки метаболического здоровья был проведен композиционный анализ тела с помощью биоимпедансометрии с определением количественного распределения жидкости в организме — 33,1 л; содержания белка — 8,7 кг; тощей массы — 41,8 кг; количества минералов — 3,6 кг; безжировой массы — 45,4 кг; содержания жира — 25,5 кг; веса — 70,9 кг (табл. 2).

В рамках госпитализации выполнен ряд инструментальных методов исследования. На электрокардиографии регистрировалась ФП с частотой сердечных сокращений 88-150 в минуту, наблюдалось отклонение электрической оси сердца влево, выявлены признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). При ультразвуковом исследовании сосудов нижних конечностей без особенностей. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек наблюдалась эхографическая картина хронического калькулезного холецистита, выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Согласно данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) регистрировалось: нарушение локальной сократимости ЛЖ; дилатация полостей левого и правого предсердий; гипертрофия

Таблица 2

Анализ композиционного состава тела в 2020г

	Результат
Общее количество воды в организме, л	33,1 (29,2-35,7)
Протеин, кг	8,7 (7,8-9,6)
Минералы, кг	3,6 (3,0-3,6)
Содержание жира в теле, кг	25,5 (11,8-17,8)
Тощая масса, кг	41,8 (37,0-45,2)
Безжировая масса, кг	45,4 (40,0-48,8)
Вес, кг	70,9 (50,3-68,0)

стенок ЛЖ без признаков обструкции выходного тракта ЛЖ (переднезадний размер 46,8 мм); снижение систолической функции ЛЖ (фракция выброса (ФВ) 34%); признаки легочной гипертензии (систолическое давление легочной артерии 37 мм рт.ст.).

Таким образом, учитывая пожилой возраст, коморбидный фон течения заболевания, наличие очень высокого сердечно-сосудистого риска и макрососудистых осложнений, были определены: целевой уровень HbA_{1c} (<8,0%); целевой уровень гликемии: натощак <8,0 ммоль/л, через 2 ч после еды <12,0 ммоль/л; целевой уровень артериального давления (систолическое ⩾130 и <140 и диастолическое ⩾70 и <80 мм рт.ст.); целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (<1,4 ммоль/л). Сформулирован диагноз:

Основное заболевание: СД 2 типа. Целевой уровень HbA_{1c} <8,0%.

Осложнение основного заболевания: Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия, сенсомоторная форма.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 3 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Нарушение ритма сердца: Постоянная форма ФП. ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНснФВ) (34%), стадия IIБ, функциональный класс III. Первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, субклинический тиреотоксикоз (медикаментозный). Желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит, вне обострения.

В условиях стационара, исходя из результатов данных ЭхоКГ и клинической картины хронической недостаточности кровообращения, а также высокого сердечно-сосудистого риска (ишемическая болезнь сердца с многососудистым поражением коронарного русла, нарушение ритма сердца с пароксизмальной формой ФП) и наличия ХСНснФВ (34%), уровня HbA_{1c} (11,2%), рСКФ 37,72 мл/мин/1,73 м^2, была инициирована терапия ПССП из группы иНГЛТ-2 дапаглифлозин 10 мг утром, инъекционный комбинированный препарат инсулин гларгин 100 ЕД/мл + арГПП-1 ликсисенатид 10 ЕД с дальнейшей титрацией дозы и препарат первой линии метформин 1000 мг перед ужином. Принимая во внимание ХСНснФВ (ФВ 34%), пациентка была проконсультирована кардиологом с назначением квадротерапии, состоящей из следующих групп препаратов: ингибитора АПФ + антагониста минералокортикоидных рецепторов + иНГЛТ-2 + β-блокатора; статины под контролем липопротеидов низкой плотности (целевой уровень <1,4 ммоль/л) и антикоагулянты. Также, учитывая данные гормонального исследования щитовидной железы, на фоне приема высоких доз L-тироксина развился медикаментозный тиреотоксикоз, в связи с чем проведена титрация дозы препарата до 75 мкг в сут. с дальнейшим контролем тиреотропного гормона через 3-4 нед.

На фоне коррекции терапии были достигнуты целевые значения гликемии (табл. 3), отмечалось клиническое улучшение в виде уменьшения жалоб на жажду и сухость во рту, отсутствие отеков нижних конечностей. Учитывая коморбидный фон заболевания, пациентка нуждалась в междисциплинарном наблюдении специалистами амбулаторного звена: терапевтом, эндокринологом, неврологом, кардиологом. Кроме того, было рекомендовано придерживаться индивидуально подобранной безопасной и эффективной сахароснижающей терапии, включающей препараты из группы иНГЛТ-2 и арГПП-1 с очевидными преимуществами в отношении профилактики развития риска фатальных и нефатальных осложнений ССЗ. Учитывая высокий сердечно-сосудистый риск и тяжелое течение накануне перенесённой COVID-19, пациентке была рекомендована повторная плановая госпитализация в отделение эндокринологии через полгода для контроля эффективности проводимого лечения.

Спустя 7 мес., согласно рекомендации, пациентка повторно была госпитализирована в отделение эндокринологии ГКБ им В. П. Демихова (в 2021г). На фоне подобранной терапии состояние пациентки стабилизировалось, жалобы на момент госпитализации не предъявляла. Однако на фоне нарушения диеты и малоподвижного образа жизни у пациентки наблюдалась преимущественно постпрандиальная гипергликемия с максимальными цифрами до 13 ммоль/л, без эпизодов гипогликемии.

На момент осмотра при госпитализации в 2021г в отделении эндокринологии были получены данные антропометрических измерений: вес — 73 кг, ИМТ 26,81 кг/м^2. По результатам лабораторных исследований в общем анализе крови и мочи, биохимическом анализе крови клинически значимых изменений не выявлено. Получены данные контроля углеводного профиля: уровень гликемии представлен в таблице 3; уровень HbA_{1c} составил 7,80%; С-пептид — 1,64 нг/мл (табл. 4).

Отмечалось снижение уровня креатинина (68,0 мкмоль/л, рСКФ — 74,04 мл/мин/1,73 м^2), норма-

Таблица 3

Гликемический профиль пациентки в 2021г

Дата	9:00	13:00	18:00	21:00	24:00	Ед. изм.	Референсные значения
11.07.22	–	–	–	9,5	–	ммоль/л	3,30-5,50
12.07.22	–	12,4	–	9,8	–	ммоль/л	3,30-5,50
13.07.22	7,1	13,0	10,4	–	6,4	ммоль/л	3,30-5,50
14.07.22	6,3	8,0	13,3	9,5	–	ммоль/л	3,30-5,50
15.07.22	6,8	14,1	11,2	–	7,9	ммоль/л	3,30-5,50
16.07.22	6,3	–	9,3	–	6,5	ммоль/л	3,30-5,50
17.07.22	6,7	–	8,1	9,9	4,5	ммоль/л	3,30-5,50
18.07.22	3,3	7,8	7,2	–	–	ммоль/л	3,30-5,50
19.07.22	5,1	11,8	–	10,2	6,9	ммоль/л	3,30-5,50
20.07.22	6,4	6,8	6,9	–	–	ммоль/л	3,30-5,50

Таблица 4

Иммунохимическое и биохимическое исследование крови в динамике

Показатель	2020г	2021г	Ед. изм.	Референсный интервал
HbA_{1c}	11,2	7,8	%	4,00-6,20
С-пептид	1,07	1,64	нг/нм	0,90-7,10
СРБ	132,4	0,6	мг/л	0,00-5,00
Креатинин	118,8	68,0	мкмоль/л	45,00-97,00
СКФ (CKD-EPI)	37,72	74,04	мл/мин/1,73 м^2	52-105 (для женщин >70 лет)
Стадия ХБП согласно KDIGO 2013	С3Б-умеренное снижение	норма	–	–

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ХБП — хроническая болезнь почек, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

лизация гормонального профиля щитовидной железы (табл. 5).

При проведении инструментального исследования при регистрации электрокардиографии также сохранялась ФП, выявлены нормо-, тахисистолия желудочков с частотой 70-150 уд./мин. На ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек сохранялись эхо-признаки конкремента желчного пузыря; диффузные изменения печени, поджелудочной железы. По данным трансторакальной ЭхоКГ у пациентки выявлены признаки умеренной гипертрофии ЛЖ (толщина задней стенки 11,1 мм, межжелудочковой перегородки — 10 мм), дилатация левого и правого предсердия (переднезадний размер 44 мм), ФВ составила 59%, были исключены поражения клапанного аппарата сердца.

Для динамического контроля качественного и количественного распределения макронутриентов, воды, жировой и мышечной массы повторно была проведена биоимпедансометрия. Были получены следующие результаты: общее количество воды в организме составило 30,4 л; количество протеинов — 8,1 кг; тощая масса — 40,1 кг; количество минералов — 3,1 кг; безжировая масса составила 42,1 кг; количество жира соответствовало 22,8 кг. По сравнению с биоимпендансометрией от 2020г отмечалось улучшение по всем показателям, в частности снижение показателя общей жировой массы на фоне умеренного снижения мышечной массы.

Таким образом, на основании данных физикального исследования, результатов данных лабораторной и инструментальной диагностики в динамике, отмечалось улучшение функции почек на основании данных СКФ (на момент 1-й госпитализации СКФ составила 37,72 мл/мин/1,73 м^2, через 6 мес. — 64 мл/мин/1,73 м^2), по данным ЭхоКГ улучшилась ФВ ЛЖ с 38% до 59%, наблюдалось достижение целевого уровня HbA_{1c} (7,8%), значительное улучшения общего состояния. Однако, учитывая жалобы пациентки на повышение уровня гликемии преимущественно после еды, основной задачей при повторной госпитализации стал поиск оптимальной сахароснижающей терапии, направленный на коррекцию постпрандиальной гипергликемии. Среди разнообразия сахароснижающих препаратов, лишь препараты инкретинового ряда характеризуются глюкозозависимым снижением гипергликемии, а значит могут быть эффективны в отношении нормализации уровня гликемии после приема пищи без риска гипогликемии. И наконец, принимая во внимание анамнез заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, данных лабораторной и инструментальной диагностики, пациентке была предложена актуальная в данном случае комбинированная

Таблица 5

Динамический контроль гормонального исследования щитовидной железы 2020-2021гг

Показатель	2020г	2021г	Ед. изм.	Референсный интервал
ТТГ	0,22 (↓)	2,37	мкМЕ/мл	0,40-4,00
св. Т4	1,79 (↑)	1,29	нг/дл	0,89-1,76
АТ-ТГ	<20,0	<20,0	МЕ/мл	1-50 лет до 40, >50 лет до 80
АТ-ТПО	124,0	<10,0	МЕ/мл	1-50 лет до 35, >50 лет до 100

Сокращения: АТ-ТГ — антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе, ТТГ — тиреотропный гормон, св. Т4 — свободный тироксин.

сахароснижающая терапия: продолжить прием препарата из группы иНГЛТ-2 дапаглифлозин в дозе 10 мг утром; учитывая пожилой возраст, ИМТ, риск гипогликемических состояний, рекомендованы препараты из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (кроме саксаглиптина) ввиду высокой безопасности и удобства применения; также был сохранен в адаптированной дозировке (исходя из расчета СКФ и отсутствия противопоказаний) препарат из группы бигуанидов метформин — 1000 мг 2 раза/сут. Гипотензивные и гиполипидемические лекарственные средства, заместительная терапия препаратом L-тироксина оставлены без изменений. Также в условиях стационара пациентка прошла обучение в школе диабета, в которой освоила принципы диетотерапии (ознакомилась с вариантами рационального и сбалансированного питания с ограничением легкоусвояемых углеводов); была обучена алгоритму купирования гипо- и гипергликемических состояний; правилам ухода за ногами. При выписке пациентке был рекомендован мультидисциплинарный подход наблюдения врачами широкого спектра: врачом-эндокринологом, офтальмологом, неврологом, кардиологом, терапевтом амбулаторно-поликлинического звена по месту жительства.

Обсуждение

Проблема ведения коморбидных пациентов с СД 2 типа в постковидном периоде требует комплексного подхода, поскольку вирус SARS-COV-2 обладает прямым повреждающим действием на клетки органов-мишеней, участвующих в регуляции углеводного обмена: β-клетки поджелудочной железы и гепатоциты печени. Кроме того, помимо механизмов нарушения углеводного обмена путем прямого цитотоксического воздействия вируса SARS-COV-2, к развитию декомпенсации СД может способствовать назначение крайне необходимой, при наличии показаний, терапии ГКС. Известно как благоприятное, так и негативное влияние данной терапии. К положительному эффекту относят снижение на 30% смертности пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, и снижение смертности на 20% среди пациентов, получающих оксигенотерапию [10]. К неблагоприятному исходу можно отнести развитие неуправляемой гипергликемии на фоне приема гормональной терапии. Таким образом, пациенты как в остром периоде, так и в отдаленные сроки после инфекции часто нуждаются в интенсификации сахароснижающей терапии.

В соответствии с руководящими принципами ведущих профессиональных организаций (Американская диабетическая ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD), Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ)) стандартом оказания медицинской помощи пациентам с СД 2 типа высокого сердечно-сосудистого риска или при наличии сопутствующих кардиоренальных осложнений (ассоциированных ССЗ, ХСН, хронической болезни почек (ХБП)) — является интенсификация терапии, а именно добавление препарата из группы иНГЛТ-2 или арГПП-1. На сегодняшний день существует большая доказательная база в отношении применения указанных препаратов у пациентов с ХСН. Так, в исследованиях DELIVER [11], DECLARE-TIMI 58 [12], EMPEROR-Preserved [13], DAPA-HF [14], EMPEROR-Reduced [15], SOLOIST-WHF [16] было продемонстрировано снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности как у пациентов с имеющимися ССЗ, так и при наличии у них факторов риска вне зависимости от наличия СД 2 типа. Также помимо достижения первичной профилактики, была выявлена эффективность в отношении предупреждения смертности от сердечно-сосудистых событий. Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день один из представителей иНГЛТ-2 (дапаглифлозин) показал колоссальные результаты не только в отношении ХСНснФВ, но и у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ, что делает эти препараты универсальными для всех пациентов независимо от фенотипа ХСН [11].

В практике врача-эндокринолога все чаще встречаются пожилые пациенты с СД 2 типа и коморбидной патологией. При выборе сахароснижающей терапии пожилым пациентам стоит отдать предпочтение препаратам из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4, которые показали ряд преимуществ: характеризуются благоприятным профилем безопасности, в частности в отношении риска

развития гипогликемических состояний, и возможностью применения на любой стадии ХБП; не увеличивают риск сердечно-сосудистых событий и массу тела [7, 17].

Заключение

COVID-19 требует интенсивного патогенетического лечения с вовлечением ГКС, действие которых часто приводит к декомпенсации СД, значительно ухудшая состояние пожилых коморбидных пациентов. На сегодняшний день в условиях пандемии COVID-19 в реальной клинической практике врача-эндокринолога участились случаи ведения данной когорты пациентов. С момента появления в арсенале врача препаратов из группы иНГЛТ-2 и арГПП-1 изменился ориентир тактики ведения таких пациентов, расширились возможности в подборе эффективной сахароснижающей терапии.

Литература/References

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
2. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. Clin Infect Dis. 2020;71(15):896-7. doi:10.1093/cid/ciaa415.
3. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. J Virol. 2020;94(7):e00127-20. doi:10.1128/jvi.00127-20.
4. Scialo F, Daniele A, Amato F, et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. Lung. 2020;198(6):867-77. doi:10.1007/s00408-020-00408-4.
5. Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):535-45. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.044.
6. Miller R, Wentzel AR, Richards GA. COVID-19: NAD+ deficiency may predispose obese older people with type 2 diabetes to mortality due to its effect on SIRT1 activity. Honey Hypotheses. 2020;144:110044. doi:10.1016/j.mehy.2020.110044.
7. Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. 10th edition. Diabetes mellitus. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) Дедова И. И., Шестаковой М. В., Майорова А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(1S):1-148. doi:10.14341/DM12802.
8. Aftab S, Vetrivel Suresh R, Sherali N, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitors: Benefits in Diabetics With Cardiovascular Disease. Cureus. 2020;12(10):e10783. doi:10.7759/cureus.10783.
9. Ng E, Shaw JE, Wood A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP1-RA) therapy in type 2 diabetes. Aust J Gen Pract. 2022;51(7):513-8. doi:10.31128/AJGP-07-21-6057.
10. Mattos-Silva P, Felix NS, Silva PL, et al. Pros and cons of corticosteroid therapy for patients with COVID-19. Respir Physiol Neurobiol. 2020;280:103492. doi:10.1016/j.resp.2020.103492.
11. Heath R, Johnsen H, Stamm WD, Evans M. New frontiers in heart failure with preserved ejection fraction: the role of SGLT2 inhibitors. Diabetes Ter. 2022;13(2):241-50. doi:10.1007/s13300-022-01204-4.
12. Mosenzon O, Viviot SD, Kahn A, et al. Effect of dapagliflozin on the development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis of the DECLARE-TIMI 58 randomized trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(8):606-17. doi:10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
13. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved study. Circulation. 2021;144(16):1284-94. doi:10.1161/SCHEDULEAHA.121.056824.
14. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in heart failure patients with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced trial and DAPA-HF. Lancet. 2020;396(10254):819-29. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Impact of empagliflozin on clinical stability in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the EMPEROR-study Reduced. Circulation. 2021;143(4):326-36. doi:10.1161/SCHEDULEAHA.120.051783.
16. Doherty CF, MacMurray JJV. SOLOIST-WHF and updated meta-analysis: sodium glucose cotransporter 2 inhibitors should be considered in patients hospitalized with worsening heart failure. Heart Failure Eur J. 2021;23(1):27-30. doi:10.1002/ejhf.2075.
17. Nystala R, Savin V. Diabetes, hypertension, and progression of chronic kidney disease: the role of DPP4. Am J Physiol Renal Physiol. 2017;312(4):F661-F670. doi:10.1152/ajprenal.00316.2016.

АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ГКС — глюкокортикостероиды, ИМТ — индекс массы тела, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, ПССП — пероральные сахароснижающие препараты, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНснФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Отношения и деятельность: нет.

Измайлова М. Я.* — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-1385-0245, Белова К. М. — ординатор 2 года кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9603-5886, Богачева Т. Л. — врач-эндокринолог, ORCID: нет.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): maremizm@gmail.com

Рукопись получена 12.02.2023 **Рецензия получена** 21.04.2023 **Принята к публикации** 26.04.2023

Relationships and Activities: none.

Izmailova M. Ya.* ORCID: 0000-0002-1385-0245, Belova K. M. ORCID: 0000-0002-9603-5886, Bogacheva T. L. ORCID: none.
*Corresponding author: maremizm@gmail.com

Received: 12.02.2023 **Revision Received:** 21.04.2023 **Accepted:** 26.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-3
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальное исследование / Original research

Некоторые аспекты диагностики, течения и прогнозирования исходов новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом

Волынкина А. П.[1], Ходарина Ю. В.[1], Казакова П. И.[1], Волынкина Е. А.[1], Наумова Н. В.[2], Елизарова И. О.[1]

[1]ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж; [2]БУЗ ВО Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10, Воронеж, Россия.

Введение. На начало 2023г выявлено >600 млн случаев COVID-19 в мире. Одним из наиболее значимых факторов риска тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является наличие сопутствующих заболеваний, в особенности — наличие сахарного диабета (СД).
Цель. Определить лабораторные и клинические особенности COVID-19 на фоне СД, выявить предикторы неблагоприятного исхода COVID-19.
Материал и методы. Проведён анализ медицинских карт 248 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях "COVID-5" и "COVID-8" в БУЗ ВО "ВГКБСМП № 10". Статистическая обработка выполнена на базе программ Microsoft Excel 10.0 и StatSoft STATISTICA 12.0.
Результаты. Наиболее частыми жалобами у пациентов с COVID-19 были общая слабость, гипертермия, сухой кашель. Анализ возрастной характеристики выявил, что пик заболеваемости COVID-19 у госпитализированных пациентов без СД приходится на 70-79 лет, при сопутствующем СД — на 60-69 лет.

Среди коморбидных патологий преобладали гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность. Наличие указанных заболеваний является предиктором неблагоприятных исходов при COVID-19, наравне с цереброваскулярными заболеваниями и анемией.

Оценка лабораторных данных выявила взаимосвязь повышенных уровней ферритина, С-реактивного белка и D-димера с увеличением риска летального исхода COVID-19.

Заключение. Оценка факторов риска летального исхода имеет решающее значение для выбора тактики ведения пациента.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, сахарный диабет, факторы риска, предикторы летального исхода, коморбидность, сопутствующие заболевания, СРБ, ферритин, D-димер, дыхательная недостаточность.

Для цитирования: Волынкина А. П., Ходарина Ю. В., Казакова П. И., Волынкина Е. А., Наумова Н. В., Елизарова И. О. Некоторые аспекты диагностики, течения и прогнозирования исходов новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(1):38-44. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3. EDN YUGRYH

Some aspects of diagnosis, course and prediction of outcomes of a new coronavirus infection in patients with diabetes mellitus

Volynkina A. P.[1], Khodarina Yu. V.[1], Kazakova P. I.[1], Volynkina E. A.[1], Naumova N. V.[2], Elizarova I. O.[1]

[1]N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh; [2]Voronezh Clinical Emergency Hospital № 10, Voronezh, Russia.

Introduction. By 2023 it has been detected more than 600 million cases of COVID-19. One of the most significant risk factors for the severe course of a new coronavirus infection (NCVI) is the presence of comorbid diseases, especially the presence of diabetes mellitus (DM).
Aim. To investigate the laboratory and clinical features of a new coronavirus infection in people with diabetes mellitus, to identify predictors of an adverse outcome of COVID-19.
Material and methods. We carried out data from medical records of 248 patients treated in "Voronezh Clinical Emergency Hospital № 10" in the departments "COVID-5" and "COVID-8". Data collection and statistical processing were performed with Microsoft Excel 10.0 and StatSoft STATISTICA 12.0 programs.

Results. The most frequent complaints of patients were general weakness, hyperthermia and dry cough. The analysis of the age characteristics revealed that the peak incidence of NCVI in hospitalized patients without DM falls on 70-79 years, with concomitant DM — on 60-69 years.

Among comorbid pathologies, hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure prevailed. The presence of these diseases is a predictor of adverse outcomes in NCVI, along with cerebrovascular diseases and anemia.

Evaluation of laboratory data revealed the link of elevated levels of ferritin, C-reactive protein and D-dimer with an increased risk of death of NCVI.

Conclusion. Estimation the risk factors of a fatal outcome is crucial for the choice of patient treatment tactics.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, diabetes mellitus, risk factors, predictors of death, comorbidity, comorbid diseases, CRP, ferritin, D-dimer, respiratory failure.

For citation: Volynkina A. P., Khodarina Yu. V., Kazakova P. I., Volynkina E. A., Naumova N. V., Elizarova I. O. Some aspects of diagnosis, course and prediction of outcomes of a new coronavirus infection in patients with diabetes mellitus. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(1):38-44. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3. EDN YUGRYH

Введение

На начало 2023г по данным Центра системных наук и инженерии Университета Джона Хопкинса в мире выявлено >600 млн случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [1]. Необычайная контагиозность вируса SARS-CoV-2 и мультисистемность поражения обусловили высокую летальность — на данный момент COVID-19 и осложнения инфекции унесли жизни >6 млн людей [1]. Установлено, что исход заболевания зависит от множества факторов, первостепенными среди которых являются наличие сопутствующих заболеваний и метаболических расстройств [2, 3]. Неблагоприятный "фон" значимо повышает риски развития тяжёлых форм COVID-19 и летального исхода.

В структуре эндокринной патологии лидирующее место неизменно занимает сахарный диабет (СД) — хроническое неинфекционное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма глюкозы и развитием микро- и макрососудистых осложнений. По данным многочисленных исследований, одним из наиболее значимых факторов риска (ФР) неблагоприятного исхода COVID-19 является СД [2, 3]. Выдвигаются предположения, что люди с СД более склонны к прорывным инфекциям, случаям реинфекции и формированию постковидного синдрома [4].

Цель: определить лабораторные и клинические особенности COVID-19 на фоне СД, выявить предикторы неблагоприятного исхода COVID-19.

Материал и методы

Был проведён ретроспективный анализ данных медицинских карт 248 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях "COVID-5" и "COVID-8" в БУЗ ВО "ВГКБСМП № 10" в период с октября 2020г по март 2021г. Исследованы клинические и лабораторные характеристики: пол, возраст, жалобы при поступлении, наличие коморбидной патологии, показатели общего и биохимического анализов крови, показатели коагулограммы, средний уровень сатурации крови кислородом (SpO_2) без кислородной поддержки, степень поражения дыхательной системы, продолжительность стационарного лечения.

Критерием включения в исследование служила госпитализация пациента в БУЗ ВО "ВГБКСМП № 10" для стационарного лечения лабораторно подтверждённой COVID-19, осложнённой двусторонней полисегментарной пневмонией. В дальнейшем из анализа были исключены данные медицинской документации 14 пациентов вследствие перевода в другие медицинские организации г. Воронеж. Финальный вариант исследования включил в себя данные медицинских карт 234 пациентов.

Сбор медицинской информации и статистическая обработка данных были выполнены с использованием программных пакетов Microsoft Excel 10.0 и StatSoft STATISTICA 12.0. Проверка нормальности распределения данных проведена при помощи критерия Шапиро-Уилка для групп с количеством исследуемых <50 человек и при помощи критерия Колмогорова-Смирнова для групп с количеством исследуемых >50 человек. По результатам проверки во всех исследуемых группах выявлено ненормальное распределение данных. Дальнейшая оценка статистической достоверности различий между группами производилась при помощи критерия Манна-Уитни для количественных данных и при помощи критерия χ^2 Пирсона для качественных данных. Разница расценивалась как статистически значимая при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных все пациенты были разделены на 4 группы:

- 1 группа — пациенты с COVID-19 и СД (n=105), благоприятный исход;
- 2 группа — пациенты с COVID-19 без СД (n=49), благоприятный исход;

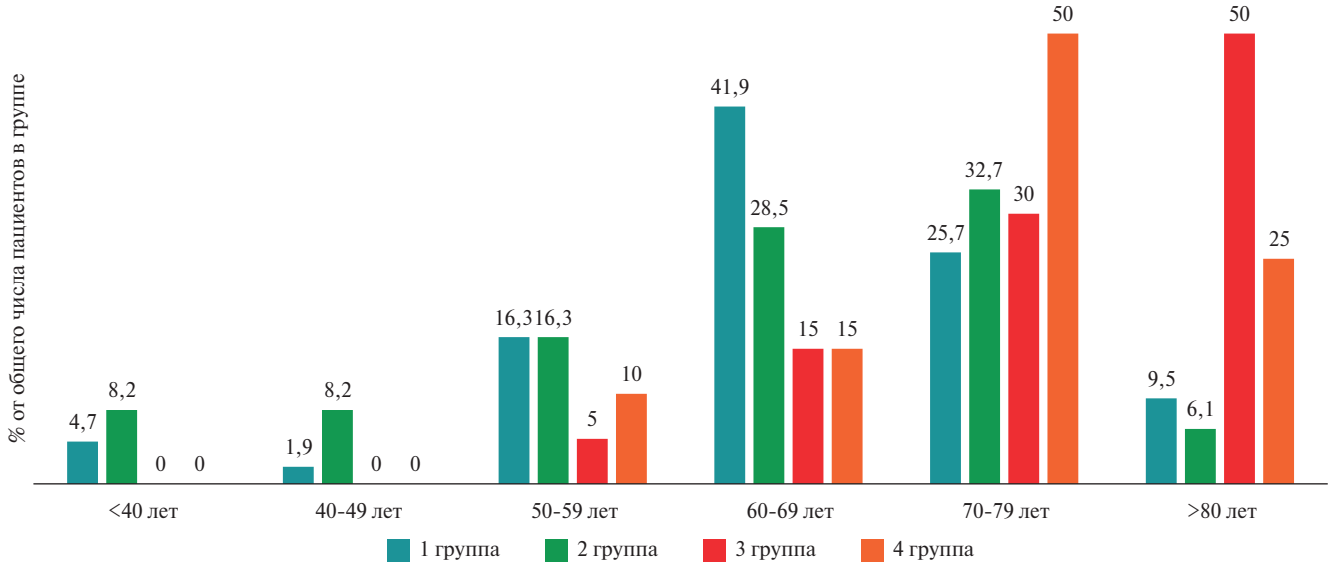


Рис. 1. Возрастная характеристика исследуемых групп.

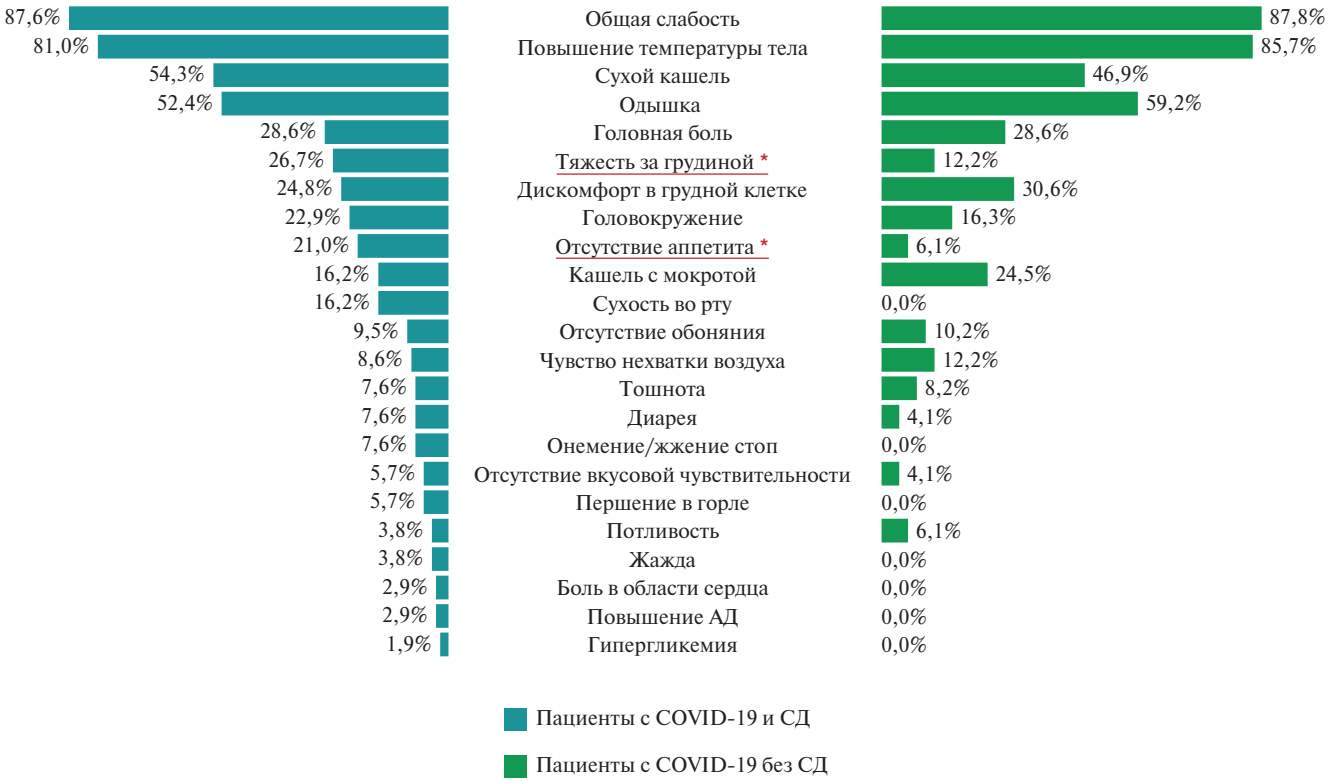


Рис. 2. Основные жалобы пациентов при поступлении.
Примечание: * — p<0,05.
Сокращения: АД — артериальное давление, СД — сахарный диабет.

• 3 группа — пациенты с COVID-19 и СД (n=40), неблагоприятный исход;
• 4 группа — пациенты с COVID-19 без СД (n=40), неблагоприятный исход.

При этом за благоприятный исход принималось выздоровление пациента, а за неблагоприятный — смерть больного.

Первым этапом работы стало создание общей фенотипической характеристики коморбидного пациента.

При определении гендерных особенностей исследуемых выявлено преобладание лиц женского пола во всех группах (69,5%, 61,2%, 65,0% и 55,0% в 1, 2, 3 и 4 группах, соответственно). Оценка распределе-

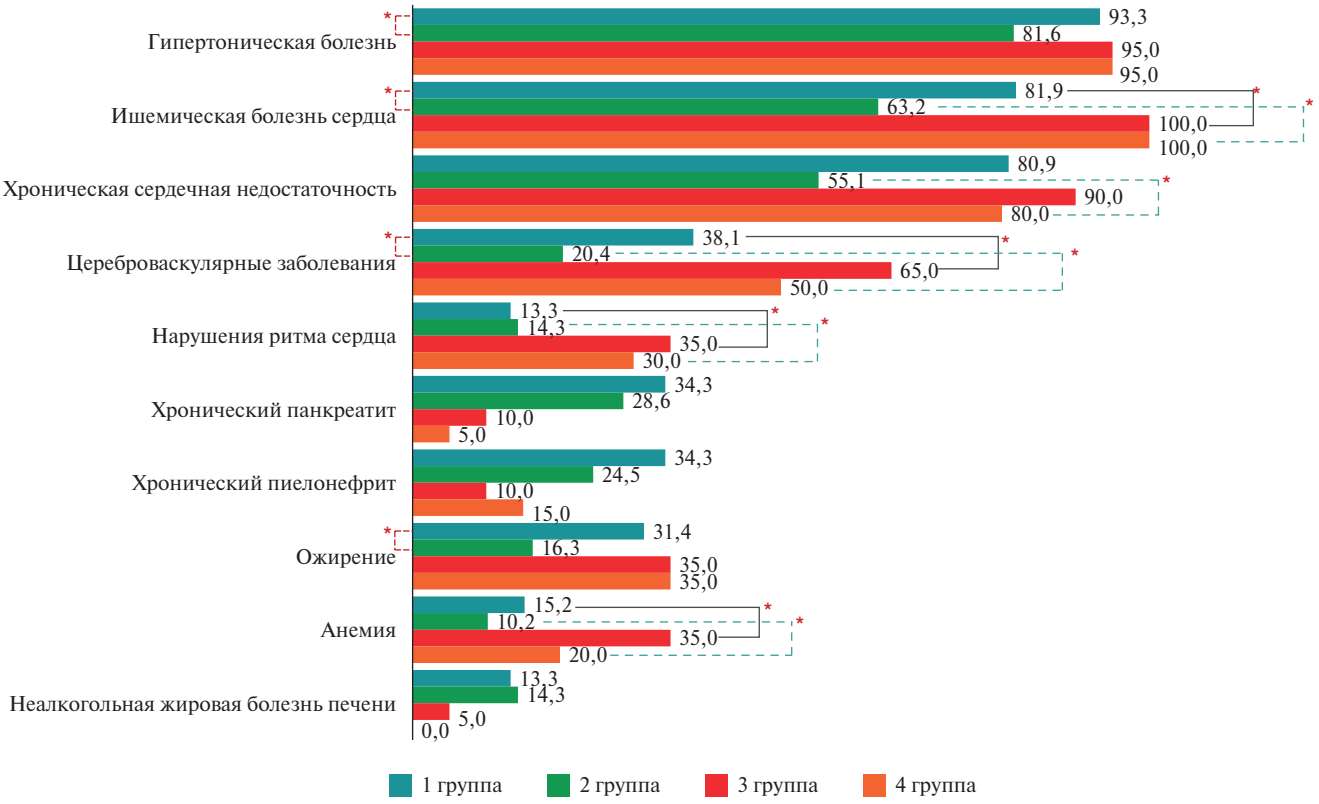
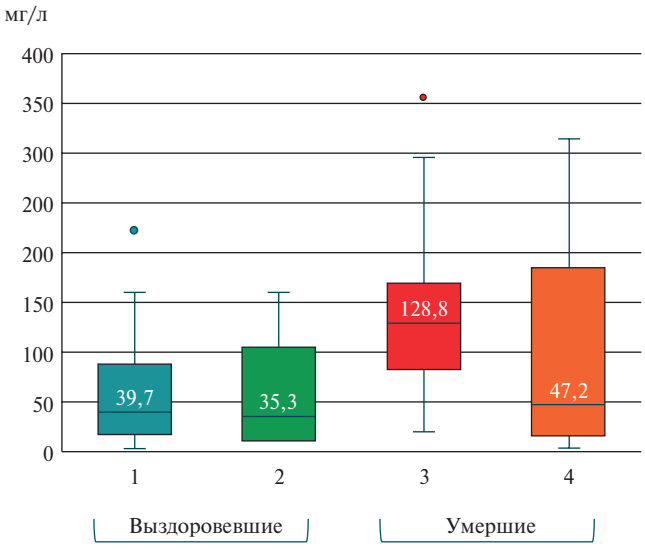


Рис. 3. Сопутствующие заболевания пациентов с COVID-19 в группах, % от общего числа пациентов в группе.
Примечание: * — p<0,05.

ния пациентов по возрастным группам (рис. 1) определила следующие данные: пик распространённости COVID-19 среди пациентов без СД (2 группа) приходится на возраст 70-79 лет, в то время как среди пациентов с сопутствующим СД (1 группа) пик распространённости выявляется в возрастной группе 60-69 лет. Данные медицинских карт умерших пациентов свидетельствуют об отсутствии летальных исходов в группах до 50 лет вне зависимости от метаболического фона больного, после 50 лет смертность постепенно нарастает с пиком летальности в группе 70-79 лет среди пациентов без СД.

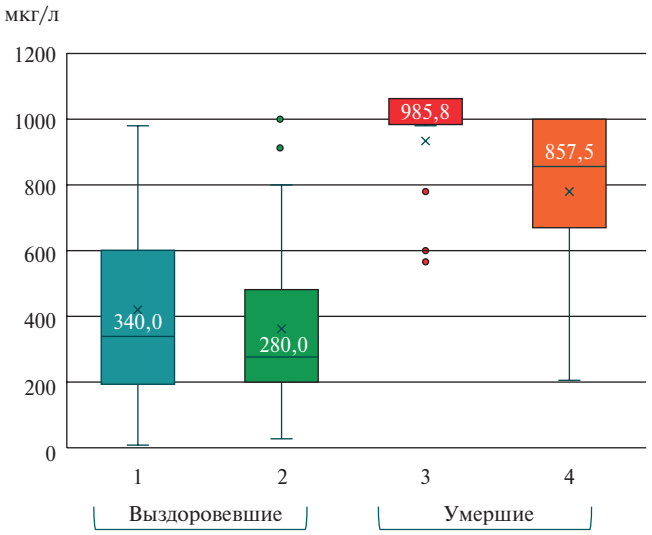
Следующим шагом работы стала оценка жалоб, предъявляемых больными при поступлении в приёмное отделение (рис. 2). Наиболее частыми жалобами стали общая слабость (87,6-87,8% в различных группах), повышение температуры тела (81,0-85,7%), сухой кашель (46,9-54,3%) и одышка (52,4-59,2%), треть исследуемых страдала от головной боли (28,6%). Проведён анализ различий между группами пациентов с СД и без метаболических нарушений. Среди больных СД достоверно чаще отмечались тяжесть за грудиной (26,7% в 1 группе vs 12,2% во 2 группе) и отсутствие аппетита (21,0% vs 6,1% в 1 и 2 группах, соответственно). Кроме того, некоторые пациенты 1 группы предъявляли жалобы на усугубление симптомов СД. Так, 7,6% больных СД жаловались на чувство онемения и жжения в стопах, 3,8% исследуемых данной группы испытывали жажду и 1,9% больных отмечали учащение эпизодов гипергликемии.

Анализ коморбидных состояний у исследуемых выявил, что почти все пациенты имели как минимум 1 сопутствующее заболевание в анамнезе (рис. 3). С наибольшей частотой встречались гипертоническая болезнь (ГБ) (от 81,6% до 95% в различных группах), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (от 63,2% до 100% в группах) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (от 55,1% до 90% в группах). При помощи критерия χ^2 Пирсона была рассчитана достоверность различий распространённости осложнений в группах. ГБ встречалась значимо чаще среди выздоровевших пациентов с сопутствующим СД по сравнению с выздоровевшими после COVID-19 без СД (93,3% vs 81,6% в 1 и 2 группах, соответственно). Подобные данные наблюдаются в отношении ИБС: у 81,9% больных 1 группы выявлены повреждения сердечной мышцы, при этом во 2 группе данный показатель составляет 63,2%, различия статистически достоверны. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) встречались почти в 2 раза чаще у выздоровевших пациентов с СД (38,1% vs 20,4% в 1 и 2 группах, соответственно), различия статистически значимы. Среди



	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1 группа	–	0,772586	0,000000	0,166844
2 группа	0,772586	–	0,000000	0,085492
3 группа	0,000000	0,000000	–	0,011228
4 группа	0,166844	0,085492	0,011228	–

Рис. 4. Медиана значения СРБ в группах и статистическая значимость различий (красным цветом отмечены достоверные различия, p<0,05).



	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1 группа	–	0,303967	0,000000	0,000000
2 группа	0,303967	–	0,000000	0,000000
3 группа	0,000000	0,000000	–	0,001164
4 группа	0,000000	0,000000	0,001164	–

Рис. 5. Медиана значения ферритина в группах и статистическая значимость различий (красным цветом отмечены достоверные различия, p<0,05).

заболеваний, не ассоциированных с поражением сердечно-сосудистой системы, достоверная разница в частоте выявлена в отношении ожирения: оно наблюдалось у 31,4% пациентов 1 группы и 16,3% больных 2 группы.

Интерес представляют данные о наличии сопутствующих заболеваний у умерших пациентов (рис. 3). Для определения предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 сравнивалась распространённость различных патологий между 1 и 3 группами (выздоровевшие и умершие пациенты с СД), между 2 и 4 группами (выздоровевшие и умершие пациенты без СД). Отмечены достоверные различия между 1 и 3 группой в частоте выявления ИБС (81,9% и 100%, соответственно), ЦВЗ (38,1% и 65,0%), нарушений сердечного ритма (13,3% и 35,0%), анемии (15,2% и 35,0%). Исходя из указанных данных можно предположить, что наличие данных заболеваний является ФР неблагоприятного исхода COVID-19 для больных СД. Статистически значимая разница распространённости коморбидных состояний между исследуемыми 2 и 4 групп выявлена в отношении ИБС (63,2% vs 100%, соответственно), ХСН (55,1% vs 90,0%, соответственно), ЦВЗ (20,4% vs 50,0%, соответственно), нарушений сердечного ритма (14,3% vs 30,0%, соответственно) и анемии (10,2% vs 20,0%, соответственно), что позволяет определить указанные патологии как предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 среди пациентов без сопутствующего СД.

При анализе лабораторных данных наиболее пристальное внимание уделялось значениям С-реактивного белка (СРБ) и ферритина как основным

маркерам острой фазы воспаления. Сравнительный анализ данных показателей между выздоровевшими и умершими пациентами выявил достоверные различия. Медиана СРБ в 3 группе (пациенты с COVID-19 и СД с неблагоприятным исходом) составила наибольшее значение среди всех групп — 128,8 мг/л (рис. 4). Выявляется статистически значимая разница при сравнении с группой выздоровевших пациентов с СД (медиана 39,7 мг/л; p<0,001), что позволяет рассматривать данный показатель как ФР летального исхода у пациентов с СД. Кроме того, определяются достоверно более высокие уровни ферритина в 3 и 4 группах пациентов (медианы 958,8 мкг/л и 857,5 мкг/л, соответственно) по сравнению с исследуемыми 1 и 2 групп (медианы 340 мкг/л и 280 мкг/л, соответственно), что ассоциировано с более тяжёлым течением COVID-19 (рис. 5). Таким образом, повышенные значения СРБ и ферритина могут служить предикторами смертельного исхода COVID-19.

Оценка риска тромбообразования производилась при помощи анализа значения D-димера. Статистически достоверные различия определены только при сравнении показателя в 1 и 3 группах: медиана D-димера среди выздоровевших пациентов с СД составила 270 нг/мл, а среди умерших больных с СД — 320 нг/мл; p=0,01. Высокие уровни D-димера могут свидетельствовать о повышенном риске тромбообразования, что вносит значимый вклад в определение исхода COVID-19.

Тяжесть состояния больных оценивалась по количеству проведённых в стационаре койко-дней, среднему значению SpO_2 без кислородной поддержки и степени дыхательной недостаточности (ДН). Сравнение койко-дней между группами выздоровевших и умерших пациентов, вероятно, некорректно ввиду отсутствия возможности контроля состояния пациента до госпитализации и большим разбросом данных в группах больных с летальным исходом (от 1 ч до 40 дней). Проведён анализ разницы количества проведённых в стационаре койко-дней между выздоровевшими пациентами с СД и без СД. Медиана в 1 группе составила 12 койко-дней, во 2 группе — 10 койко-дней; определена статистическая значимость (p=0,001). Указанные данные могут свидетельствовать о более тяжёлом течении COVID-19 при сопутствующем СД и более значимых затратах на лечение данной когорты пациентов.

Сравнение средних значений SpO_2 без кислородной поддержки выявило ожидаемую разницу между пациентами с благоприятным и неблагоприятным исходами. Медиана SpO_2 в 1 группе составила 91%, в 3 группе — 80%, разница статистически достоверна (p<0,001). Медиана значений пульсоксиметрии во 2 группе — 92%, в 4 группе — 82%, выявлена статистическая значимость различий (p<0,001). Указанные данные являются прямым следствием токсического действия вируса SARS-CoV-2 на лёгкие.

При оценке степени ДН определяется большая распространённость выраженного поражения лёгких в группах умерших пациентов по сравнению с выздоровевшими. В 1 и 2 группах (пациенты с благоприятным исходом) преобладают 0, 1 и 2 степени ДН, в то время как в 3 и 4 группах (пациенты с неблагоприятным исходом) превалирует 3 степень ДН. Сравнительный анализ данного показателя выявил статистически значимую разницу между группами: в 1 группе 3 степень ДН выявляется у 0,9% исследуемых, в 3 группе — у 45% больных, p<0,001; во 2 группе (выздоровевшие пациенты без СД) у 2% больных отмечена 3 степень ДН, в то время как в 4 группе — у 75% исследуемых, p<0,001.

Заключение

Наличие сопутствующих заболеваний является одним из наиболее значимых факторов, определяющих летальный исход у больных COVID-19. В настоящем исследовании повышенная смертность была ассоциирована с наличием коморбидной патологии — ГБ, ИБС, ХСН, ЦВЗ, нарушениями сердечного ритма и анемии [5, 6].

Более высокий уровень ферритина отмечен у пациентов с неблагоприятным исходом независимо от наличия СД, в то время как высокие уровни СРБ и D-димера были ассоциированы с увеличением летальности только среди больных СД [7].

Сроки госпитализации были выше у пациентов с COVID-19 на фоне СД по сравнению с пациентами без СД, что, вероятно, свидетельствует о взаимоотягощающем влиянии этих двух патологий.

Ожидаемые результаты были получены при сравнении данных среднего уровня SpO_2 без кислородной поддержки и степени ДН. Среди умерших пациентов во время лечения были отмечены неблагоприятные тенденции — пониженная SpO_2 и тяжёлая ДН.

Таким образом, сочетание COVID-19 с СД обусловливает мультисистемность поражения и усугубление проявлений обоих заболеваний. Патогенез взаимного влияния указанных патологий друг на друга характеризуется множеством механизмов повреждения клеток организма, что повышает сложность лечения данных пациентов и увеличивает риски неблагоприятного исхода [8]. Оценка ФР летального исхода имеет решающее значение для выбора тактики ведения пациента.

Литература/References

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). URL: https://coronavirus.jhu.edu/map.html (date of access — 13.03.2023).
2. Demidova TYu, Lobanova KG, Transitions SN, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with COVID-19 and concomitant type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):2750. (In Russ.) Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Переходов С.Н. и др. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2750. doi:10.15829/1728-8800-2021-2750.
3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7):934-43. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
4. Steenblock C, Hassanein M, Khan EG, et al. Diabetes and COVID-19: Short- and Long-Term Consequences. Horm Metab Res. 2022;54(8):503-9. doi:10.1055/a-1878-9566.
5. Chatterjee S, Ghosh R, Biswas P, et al. COVID-19: the endocrine opportunity in a pandemic. Minerva Endocrinology. 2020;45(3):204-27. doi:10.23736/S0391-1977.20.03216-2.
6. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020;368:m1091. doi:10.1136/bmj.m1091.
7. Ponomareva AA. Prognostic risk factors for clinical outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus and new coronavirus infection. Endocrinology: news, opinions, education. 2021;10(3):106-8. (In Russ.) Пономарева А.А. Прогностические факторы риска клинических исходов пациентов с сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021;10(3):106-8. doi:10.33029/2304-9529-2021-10-3-106-108.
8. Nassar M, Daoud A, Nso N, et al. Diabetes Mellitus and COVID-19: Review Article. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 2021;15(6):102268. doi:10.1016/j.dsx.2021.102268.

ГБ — гипертоническая болезнь, ДН — дыхательная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, SpO_2 — сатурация крови кислородом.

Отношения и деятельность: нет.

Волынкина А.П. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0001-8942-6224, Ходарина Ю.В.* — ординатор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0001-6513-7735, Казакова П.И. — ординатор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0009-0009-4807-6286, Волынкина Е.А. — студент, кафедра госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0009-0005-4006-4177, Наумова Н.В. — зав. эндокринологическим центром, ORCID: нет, Елизарова И.О. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0001-6608-4890.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): hodarina@list.ru

Рукопись получена 27.02.2023 **Рецензия получена** 28.03.2023 **Принята к публикации** 13.04.2023

Relationships and Activities: none.

Volynkina A.P. ORCID: 0000-0001-8942-6224, Khodarina Yu. V.* ORCID: 0000-0001-6513-7735, Kazakova P.I. ORCID: 0009-0009-4807-6286, Volynkina E.A. ORCID: 0009-0005-4006-4177, Naumova N.V. ORCID: none, Elizarova I.O. ORCID: 0000-0001-6608-4890.
*Corresponding author: hodarina@list.ru

Received: 27.02.2023 **Revision Received:** 28.03.2023 **Accepted:** 13.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-19
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на пути к сердечно-сосудистому благополучию при сахарном диабете 2 типа и хронической болезни почек

Демидова Т. Ю., Скуридина Д. В.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) впервые появились как новый класс пероральных сахароснижающих препаратов, обладающих умеренной эффективностью в снижении уровня гликированного гемоглобина, которые также были способны вызывать потерю веса и снижение артериального давления без значительного риска гипогликемии. Однако анализ результатов проведенных исследований по оценке сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа на фоне терапии иНГЛТ-2 продемонстрировал доказательства нефропротекции, что привело к началу испытаний по почечным исходам. Полученные данные показали, что протективные эффекты иНГЛТ-2 против сердечно-сосудистых и почечных осложнений СД 2 типа не зависят напрямую от их сахароснижающей активности, при этом их особое клиническое значение демонстрируется в снижении риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, прогрессирования диабетической болезни почек (ДБП), а также снижении частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE).

На сегодняшний день известно, на фоне диабетической нефропатии сердечно-сосудистые последствия становятся более серьёзными. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) при диабете чаще умирают от сердечно-сосудистых причин, чем от терминальной почечной недостаточности. ДБП, по-видимому, является не только маркером повышенного сердечно-сосудистого риска, но и участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение традиционных факторов риска, таких как гипертония, гиперлипидемия и ожирение, не может полностью объяснить худшие сердечно-сосудистые и смертельные исходы при ХБП.

В настоящем обзоре речь пойдет о роли иНГЛТ-2 в исходах СД 2 типа, осложненного развитием ХБП, и будут освещены предположительные механизмы нефропротективного действия данной группы препаратов.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая безопасность, хроническая болезнь почек, канаглифлозин.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Скуридина Д. В. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на пути к сердечно-сосудистому благополучию при сахарном диабете 2 типа и хронической болезни почек. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(1):45-59. doi: 10.15829/2713-0177-2023-19. EDN FTNBUW

The role of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the path to cardiovascular well-being in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Demidova T. Yu., Skuridina D. V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

SGLT-2 inhibitors first emerged as a new class of oral hypoglycemic drugs with modest efficacy in lowering HbA_{1c} levels, which were also capable of inducing weight loss and lowering blood pressure without a significant risk of hypoglycemia. However, an analysis of the results of studies conducted to assess cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) during iSGLT-2 therapy showed evidence of nephroprotection, which led to the initiation of trials on renal outcomes. The data obtained showed that the protective effects of iSGLT-2 against cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes do not directly depend on their hypoglycemic activity, while their particular clinical significance is demonstrated in reducing the risk of hospitalization for heart failure (HF), progression of diabetic kidney disease (RDK), as well as a reduction in the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE).

Today it is known that against the background of diabetic nephropathy, cardiovascular consequences become more serious. CKD patients with diabetes are more likely to die from cardiovascular causes than from end-stage renal disease. Diabetic kidney disease appears to be not only a marker of increased cardiovascular risk, but also involved in the pathogenesis of cardiovascular disease. An increase in traditional risk factors such as hypertension, hyperlipidemia, and obesity cannot fully explain the worse cardiovascular and fatal outcomes in CKD.

This review will focus on the role of iSGLT-2 in the outcomes of type 2 DM complicated by the development of CKD, and will highlight the putative mechanisms of the nephroprotective action of this group of drugs.

Keywords: sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular safety, chronic kidney disease, canagliflozin.

For citation: Demidova T. Yu., Skuridina D. V. The role of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the path to cardiovascular well-being in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(1):45-59. doi: 10.15829/2713-0177-2023-19. EDN FTNBUW

Введение

Испытания по сердечно-сосудистым исходам (CVOTs; Cardiovascular Outcome Trial) продемонстрировали преимущество многих ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) над плацебо в отношении кардиоваскулярных исходов у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ишемической болезнью сердца (ИБС) или рисками развития данной патологии. Но анализ результатов проведенных исследований продемонстрировал и доказательства нефропротекции, что привело к началу испытаний по почечным исходам.

Исследование CREDENCE впервые показало, что иНГЛТ-2 (канаглифлозин) уменьшает частоту почечных исходов в качестве основных у пациентов с СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП), а также существенно снижает альбуминурию. Исследование DAPA-CKD (дапаглифлозин у пациентов с ХБП) подтвердило достижение нефропротективного эффекта у пациентов с ХБП не только на фоне СД 2 типа, но и у пациентов без диабета. На основании этого Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (FDA) объявило дапаглифлозин прорывной терапией в лечении пациентов с ХБП независимо от наличия СД. Таким образом, иНГЛТ-2 стали одним из эпохальных достижений нефрологии за последние два десятилетия после демонстрации нефропротективного действия ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с диабетической нефропатией.

Протективные эффекты иНГЛТ-2 против сердечно-сосудистых и почечных осложнений СД 2 типа по всей видимости не зависят от их сахароснижающей активности, при этом их особое клиническое значение демонстрируется в снижении риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) и прогрессирования ХБП, а также снижении частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE).

В настоящем обзоре речь пойдет о роли иНГЛТ-2 в исходах СД 2 типа, осложненного развитием ХБП, и будут освещены предположительные механизмы нефропротективного действия данной группы препаратов.

Влияние ХБП на сердечно-сосудистые события при СД 2 типа

Распространенность ХБП при диабете 2 типа составляет от 25% до 40% [1]. При этом на фоне диабетической нефропатии сердечно-сосудистые последствия становятся более серьёзными. Пациенты с ХБП при диабете чаще умирают от сердечно-сосудистых причин, чем от терминальной почечной недостаточности. Диабетическая болезнь почек (ДБП), по-видимому, является не только маркером повышенного сердечно-сосудистого риска, но и участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Увеличение традиционных факторов риска (ФР), таких как гипертония, гиперлипидемия и ожирение, не может полностью объяснить худшие сердечно-сосудистые и смертельные исходы при ХБП.

На сегодняшний день доказано существование перекрёстной связи между почечной и СН. Тяжелая почечная недостаточность приводит к вторичной артериальной гипертензии и анемии, тем самым создавая дополнительную нагрузку для сердечно-сосудистой системы и усугубляя течение СН. В свою очередь, сочетание более низкого сердечного выброса и повышенного почечного венозного давления снижают почечный кровоток. Кроме того, активация симпатической нервной системы и РААС при СН вызывает сужение приносящих клубочковых артериол, снижая клубочковую фильтрацию. Это двунаправленное взаимодействие между сердцем и почками создает патогенетический порочный круг.

Наличие СД 2 типа и заболевания почек повышает общий риск смерти на 23% [2]. При СД 2 десятилетняя смертность увеличивается примерно в 4 раза у пациентов с альбуминурией и сохраненной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), примерно в 5 раз у пациентов со снижением СКФ без альбуминурии и примерно в 10 раз у пациентов с сочетанием нарушения СКФ и альбуминурии (рис. 1) [3].

Риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 возрастает по мере увеличения альбуминурии и снижения рСКФ (рис. 2, 3) [4].

Данные Us Renal Data System (USRDS) 2020 показали, что пациенты с ХБП чаще страдают сердеч-

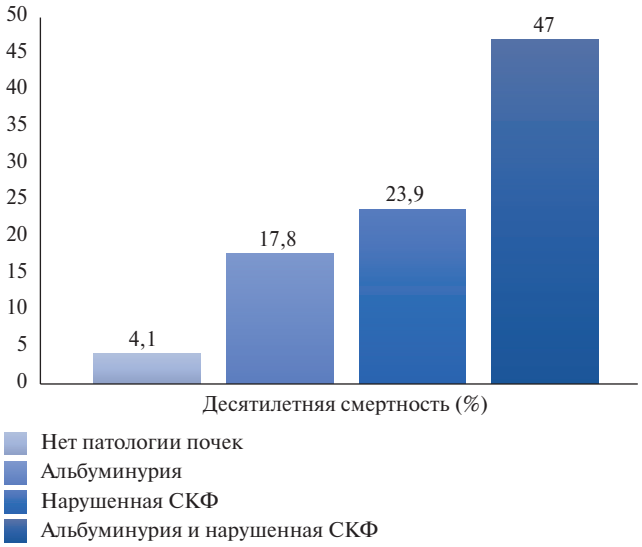


Рис. 1. Показатель десятилетней смертности среди пациентов с СД 2 типа с момента манифестации почечной патологии [3].
Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

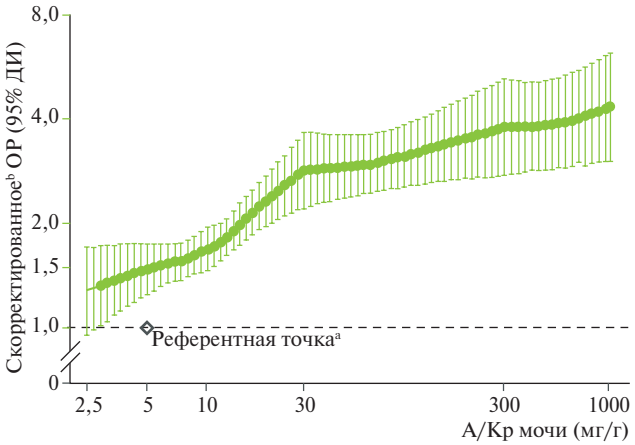


Рис. 2. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин в зависимости от А/Кр мочи (среди пациентов с СД) [4].
Примечание: [a] — референтная точка у пациентов без СД, с которой проводились сравнения: для А/Кр мочи — 5 мг/г. [b] — скорректированы с поправкой на возраст, пол, расу, курение, анамнез ССЗ, концентрацию общего холестерина, ИМТ и альбуминурию.
Сокращения: А/Кр — альбумин/креатинин, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет.

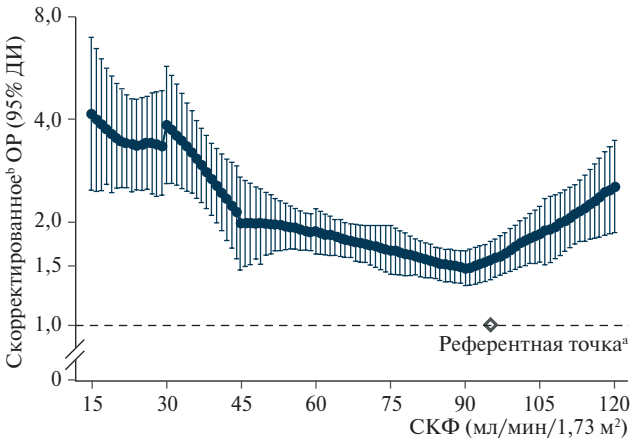


Рис. 3. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин в зависимости от значений рСКФ (среди пациентов с СД) [4].
Примечание: [a] — референтная точка у пациентов без СД, с которой проводились сравнения: для СКФ — 95 мл/мин/1,73 м^2. [b] — скорректированы с поправкой на возраст, пол, расу, курение, анамнез ССЗ, концентрацию общего холестерина, ИМТ и альбуминурию.
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

но-сосудистой патологией. Распространенность ССЗ у лиц с прогрессирующей ХБП — ~75,3% у пациентов со стадиями ХБП С4-5, 66,6% у пациентов с ХБП С3, 63,4% у пациентов с ХБП С1-2 и 37,5% у пациентов без ХБП.

Консорциум CKD Prognosis Consortium (CKD-PC) провел серию метаанализов, которые включали >100 тыс. участников. Более низкая рСКФ и более высокая альбуминурия были независимо связаны с более высокой смертностью от ССЗ после учета потенциальных факторов, таких как диабет и кровяное давление (табл. 1). При этом ХБП связана с несколькими ССЗ, включая ИБС, инсульт, СН, заболевание периферических артерий (ЗПА), аневризму брюшной аорты и венозный тромбоз. CKD-PC показал, что как рСКФ, так и микроальбуминурия более тесно связаны с СН и смертностью от ССЗ, чем с ИБС и инсультом. Хотя сильная связь между ХБП и конкретными исходами ССЗ не полностью понятна, микрососудистые заболевания могут играть определенную роль. Следует отметить, что микрососудистые заболевания были вовлечены в развитие СН и в прогрессирование ЗПА, а альбуминурия тесно связана с ампутациями нижних конечностей.

Несколько исследований также показали, что гипертрофия левого желудочка, которая является мощным предшественником СН с сохраненной фракцией выброса, является одним из наиболее распространенных сердечных проявлений при ХБП. Связь ХБП с инцидентной или распространенной фибрилляцией предсердий была устойчивой в нескольких исследованиях.

В нескольких исследованиях сообщалось, что ХБП связана с внезапной сердечной смертью. Различные механизмы, включая объемную перегрузку, симпатическую гиперактивность, аномалии электролитов и вызванный диализом гемодинамический стресс, способствуют этому повышенному риску внезапной сердечной смерти при ХБП.

Стоит отметить, что два клинических биомаркера, используемых для определения ХБП — СКФ и альбуминурия — могут отражать различные патологические механизмы. Например, наличие уремических токсинов и изменения в минеральном обмене костной ткани тесно связаны со снижением СКФ, тогда как эндотелиальная дисфункция и воспаление тесно связаны с альбуминурией [5].

Таблица 1

Стадии KDIGO ХБП и риск смертности от ССЗ [5]

Категории рСКФ (мл/мин/1,73 м²)		Категории альбуминурии (мг альбумин/г креатинина)			
		A1		A2	A3
		<10 мг/г	10-29 мг/г	30-299 мг/г	≥300 мг/г
C1	≥105	0,93 (0,74-1,16)	1,22 (1,04-1,72)	2,46 (1,88-3,23)	2,69 (1,36-5,32)
	90-104	1 (reference)	1,63 (1,20-2,19)	1,82 (1,36-2,45)	4,77 (3,16-7,22)
C2	75-89	1,03 (0,85-1,24)	1,48 (1,23-1,78)	1,73 (1,29-2,23)	4,01 (2,62-6,14)
	60-74	1,09 (0,92-1,29)	1,48 (1,31-1,91)	2,18 (1,58-3,02)	4,23 (2,95-6,06)
C3a	45-59	1,52 (1,18-1,97)	2,38 (1,91-2,96)	3,13 (2,23-4,22)	4,97 (3,7-6,66)
C3b	30-44	2,40 (1,80-3,21)	3,07 (1,73-5,44)	4,12 (2,84-5,98)	6,10 (4,08-9,10)
C4	15-29	13,51 (4,89-37,35)	7,99 (1,95-8,57)	5,60 (3,66-8,57)	9,49 (4,97-18,10)
C5	<15				

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

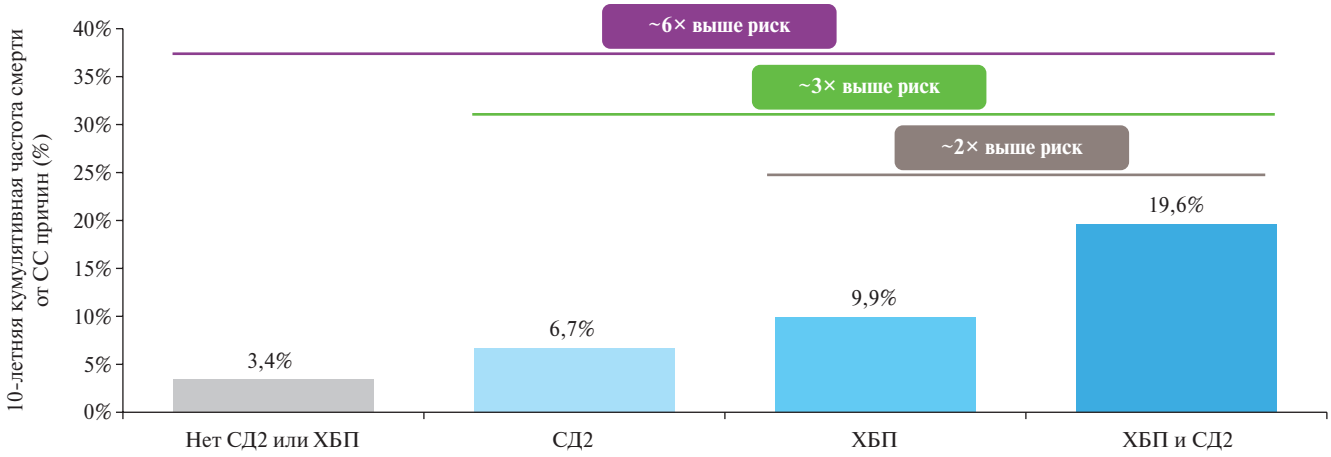


Рис. 4. Стандартизированная 10-летняя смертность от сердечно-сосудистых причин в зависимости от наличия СД 2 типа и/или ХБП [2].
Сокращения: СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХБП — хроническая болезнь почек.

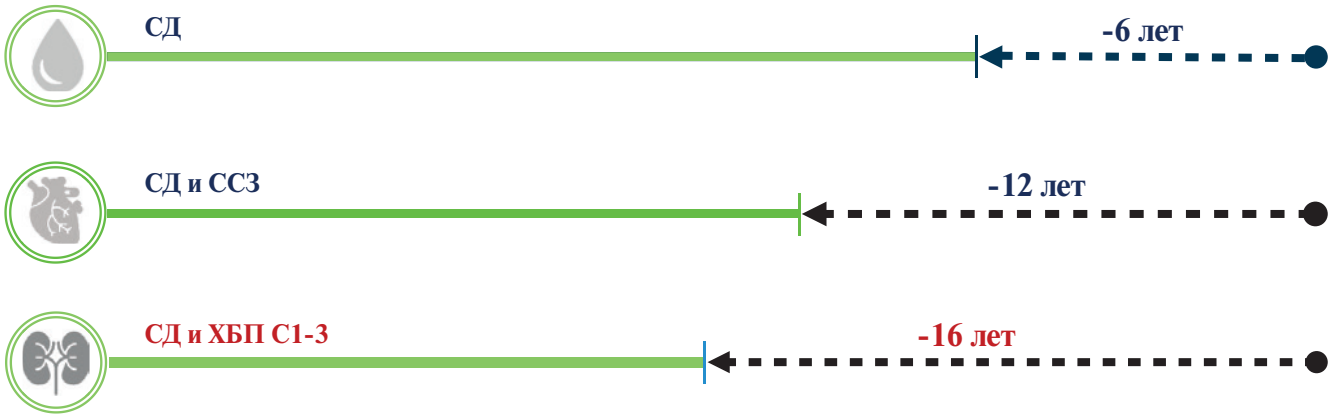


Рис. 5. Предполагаемое сокращение ожидаемой продолжительности жизни пациентов с диабетом в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний [6].
Сокращения: СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек.

Как известно, хроническая гипергликемия и артериальная гипертензия приводят к ХБП, вызывая гиперфильтрацию и гипертрофию клубочков с последующим расширением мезангия и накоплением внеклеточного матрикса, что в дальнейшем приводит к потере подоцитов, разрушению мезангия и клубочковому фиброзу. Таким образом, создается еще один порочный круг, в котором сочетание СД 2 типа и эс-

иНГЛТ-2 С ОСОБЫМ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ[2]

Инвокана®
канаглифлозин

Эффективнее других иНГЛТ-2 в улучшении показателей углеводного обмена[1]

Инвокана® — первый в России иНГЛТ с зарегистрированным почечным показанием[2] *

Показана для снижения риска серьёзных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2[2]

* у пациентов с СД 2 типа; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

1. Zaccardi F et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016 Aug;18(8):783–94.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инвокана® ЛП-002977

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инвокана®*

Инвокана® (канаглифлозин). РУ– ЛП-002977. Лекарственная форма – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа – гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Показания: сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения риска серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта). Для снижения риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Противопоказания: гиперчувствительность к канаглифлозину или любому вспомогательному веществу препарата; сахарный диабет 1 типа (СД1); у пациентов, находящихся на диализе; диабетический кетоацидоз (ДКА); печеночная недостаточность тяжелой степени; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; хроническая сердечная недостаточность **III** – **IV** функционального класса (по классификации NYHA); беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при ДКА в анамнезе; у пациентов с высоким риском ампутации нижних конечностей на фоне терапии канаглифлозином (у пациентов с СД2 и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или наличием не менее 2-х факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний); у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет); у пациентов, принимающих гипотензивные препараты или «петлевые» диуретики; при артериальной гипотензии в анамнезе. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Применение канаглифлозина противопоказано в период беременности и грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь. Препарат Инвокана® следует принимать перорально 1 раз в сутки перед первым приемом пищи. У пациентов с рСКФ ≥60 мл/ мин/1,73 м² рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг 1 раз/сут. С целью дополнительного контроля гликемии доза может быть увеличена до 300 мг/сут. У пациентов с рСКФ от 30 до < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендованная доза канаглифлозина составляет 100 мг/сут. Если требуется добиться дополнительного контроля гликемии, следует рассмотреть вопрос о добавлении других антигипергликемических препаратов. У пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² прием препарата Инвокана® может быть продолжен в дозе 100 мг/сут у принимавших его ранее пациентов, если же препарат ранее не назначался, то начинать его прием не следует. Побочное действие. К частым и очень частым нежелательным реакциям относятся: баланит или балапостит, инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит и уросепсис описаны в ходе пострегистрационного применения); гипогликемия в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины; запор, жажда, тошнота; полиурия или поллакиурия; вульвовагинальный кандидоз; дислипидемия, повышение гематокрита. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные реакции (см полную инструкцию по медицинскому применению препарата). Передозировка. В случае передозировки необходимо проводить обычные поддерживающие мероприятия. Особые указания. Нарушение функции почек Эффективность канаглифлозина в отношении гликемического контроля зависит от функции почек; у пациентов с умеренным нарушением функции почек эффективность снижена, а у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек, скорее всего, отсутствует (см. раздел «Способ применения и дозы»). Диабетический кетоацидоз (ДКА): следует с осторожностью применять препарат Инвокана® у пациентов с ДКА в анамнезе. Ампутация нижних конечностей: до начала лечения препаратом Инвокана® следует оценить факторы из анамнеза пациента, которые могут увеличить риск ампутации. Снижение внутрисосудистого объема: канаглифлозин обладает мочегонным действием, вызывая осмотический диурез, что может привести к снижению внутрисосудистого объема. Повышение гематокрита: следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с повышенным гематокритом. Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье): сообщения о некротическом фасциите промежности, очень редкой, требующей срочного хирургического вмешательства инфекции, были выявлены в рамках пострегистрационного наблюдения у пациентов с сахарным диабетом, получающих ингибиторы SGLT2. Лабораторный анализ мочи: вследствие механизма действия каналифлозина, у пациентов, принимающих его, анализ мочи на глюкозу будет давать положительный результат. Пожилые пациенты (в возрасте ≥65 лет: у пожилых пациентов может быть повышен риск уменьшения объёма циркулирующей жидкости, а также выше вероятность проведения терапии диуретиками и снижения функции почек. Грибковые инфекции половых органов: отмечались случаи вульвовагинального кандидоза у женщин, а также баланита или балапостита у мужчин (см. раздел «Побочное действие»). Инфекции мочевыводящих путей: у пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей следует рассмотреть временную приостановку приема каналифлозина. Сердечная недостаточность: опыт применения препарата при **III** функциональном классе по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) ограничен, а опыт применения каналифлозина в клинических исследованиях у пациентов с **IV** функциональным классом по NYHA отсутствует. Данный препарат не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными нарушениями как непереносимость галактозы лактозы, тотальный дефецит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Препарат не относится к содержащим натрий препаратам. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: Отпуск по рецепту.

* Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции действительна с 17.08.2022 (CCDS 17.0)

Владелец регистрационного удостоверения/ организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614,
г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:
Тел.: +7 (495) 755-83-57
Факс: +7 (495) 755-83-58

RU-INV-00144

MERCK

Таблица 2

иНГЛТ-2 и данные о комбинированных почечных исходах клинических испытаний [9]

Исследование (ссылка)	Критерии включения	Почечный исход	Отношение рисков (95% ДИ)
EMPA-REG Outcome [10]	СД 2 типа с установленным ССЗ и СКФ ⩾30 мл/мин/1,73 м^2	Комбинированный почечный исход: УСК, сопровождающееся снижением СКФ ⩽45 мл/мин/1,73 м^2, началом заместительной почечной терапии или смертью от почечной недостаточности	0,54 (0,4-0,75)
CANVAS [11]	СД 2 типа, возрасте ⩾30 лет с АССЗ или возраст ⩾50 лет с ⩾2 факторами риска ССЗ (длительность СД 2 типа ⩾10 лет, САД >140 мм рт.ст., прием ⩾1 антигипертензивных препаратов, курение, микро/макроальбуминурия, ЛВП <1 ммоль/л) и СКФ >30 мл/мин/1,73 м^2	Комбинированный почечный исход: УСК, терминальная стадия ХБП или смерть от почечных причин	0,53 (0,33-0,84)
DECLARE-TIMI 58 [12]	СД 2 типа, возраст ⩾40 лет, с АССЗ или риском их появления и клиренсом креатинина ⩾60 мл/мин	Комбинированный почечный исход: устойчивое снижение СКФ на ⩾40%, терминальная стадия ХБП или смерть от почечных причин	0,53 (0,43-0,66)
CREDENCE [13]	СД 2 типа, возраст ⩾30 лет и ХБП (СКФ от 30 до <90 мл/мин/1,73 м^2 и А/Кр >300-5000); на стабильной дозе ингибиторов РААС в течение как минимум 4 нед. до рандомизации	Комбинированный вторичный специфический почечный исход: УСК, терминальная стадия ХБП или смерть от почечных причин	0,66 (0,53-0,81)
		Исследовательский комбинированный почечный исход: диализ, трансплантация почки или почечная смерть	0,72 (0,54-0,97)
VERTIS-CV [14]	СД 2 типа, возраст ⩾40 лет с установленными АССЗ	Комбинированный почечный исход: УСК, заместительная почечная терапия или смерть от почечных причин	0,81 (0,63-1,04)
DAPA-CKD [15]	Пациенты с или без СД 2 типа и ХБП (СКФ 25-75 мл/мин/1,73 м^2 и А/Кр 200-5000); на стабильной дозе ингибиторов РААС в течение как минимум 4 нед. до рандомизации	Комбинированный почечный исход: снижение СКФ ⩾50%, терминальная стадия ХБП или смерть от почечных причин	0,56 (0,45-0,68)
SCORED [16]	Взрослые пациенты с СД 2 типа и ХБП (СКФ 25-60 мл/мин/1,73 м^2) и дополнительными сердечно-сосудистыми факторами риска	Комбинированный почечный исход: устойчивое снижение ⩾50% СКФ, диализ, трансплантация почки или устойчивая СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2 в течение ⩾30 дней	0,71 (0,46-1,08)
DAPA-HF [17]	Взрослые пациенты с или без СД 2 типа с установленной ХСН и сниженной ФВ	Комбинированный почечный исход: сниженная СКФ (⩾50%) сохраняется в течение ⩾28 дней; терминальная стадия ХБП или смерть от почечных причин	0,71 (0,44-1,16)

Сокращения: А/Кр — альбумин/креатинин, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДИ — доверительный интервал, ЛВП — липопротеины высокой плотности, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УСК — удвоение сывороточного креатинина, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

сенциальной гипертензии приводит к ХБП, что может вызвать вторичную гипертензию и дальнейшее прогрессирование почечной недостаточности и ухудшению прогноза при наличии СН [3].

Безусловно, наличие ХБП на фоне СД ассоциировано с многократным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин [2] (рис. 4).

Кроме того, на сегодняшний день показано, что сочетание СД и ХБП С1-3 сокращает продолжительность жизни на 16 лет [6] (рис. 5).

Связь между ДБП и ССЗ неоспорима и должна быть принята во внимание при профилактике ССЗ у пациентов с СД 2 типа [7].

Роль иНГЛТ-2 в почечных исходах СД 2 типа при ХБП

На сегодняшний день убедительно доказано, что раннее достижение целевых показателей гликемии оказывает наибольший эффект в снижении риска развития макрососудистых осложнений, сохраняя этот потенциал, даже если интенсивный гликемический контроль в дальнейшем не поддерживается [8]. Но несмотря на современные немедикаментозные и фармакологическое вмешательства, риск как ССЗ, так и ХБП у лиц с СД все еще остается повышенным.

иНГЛТ-2 представляют собой значительный терапевтический прогресс в лечении пациентов с ХБП

независимо от продолжительности и тяжести течения СД 2 типа. Более того, доказательства их нефропротективной защиты были продемонстрированы в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с участием пациентов с СД 2 типа и без него, у которых были различные заболевания сердца и почек на разных стадиях (табл. 2) [9].

Микроальбуминурия является одновременно маркером повреждения клубочков и ФР ССЗ. иНГЛТ-2 продемонстрировали способность как предотвращать развитие микроальбуминурии, так и восстанавливать нормальную экскрецию альбумина с мочой. Проведенные анализы сердечно-сосудистых исходов (CVOT) с участием иНГЛТ-2 с успехом представили доказательства защиты почек при СД 2 типа.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME [10] было включено 7020 пациентов с СД 2 типа и установленным диагнозом атеросклеротических ССЗ (АССЗ). У 25,5% участников исходная рСКФ была <60 мл/мин/1,73 м^2, у 28,7% — наблюдалась микроальбуминурия, а у 11,0% — макроальбуминурия. Вторичный анализ показал, что у пациентов, получавших эмпаглифлозин, с большей вероятностью наблюдалось устойчивое улучшение от микроальбуминурии до нормоальбуминурии (отношение рисков (ОР) 1,43, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,22-1,67) и от макроальбуминурии к нормоальбуминурии (ОР 1,82, 95% ДИ: 1,40-2,37). Комбинированный анализ программы CANVAS [11] (с применением канаглифлозина) показал, что возникновение комбинированного почечного исхода в виде стойкого снижения рСКФ на ⩾40%, потребности в заместительной почечной терапии или смерти от почечных причин было снижено на 40% в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо. В исследовании DECLARE-TIMI 58 [12] с группой участников с самым низким сердечно-сосудистым риском (по сравнению с двумя предыдущими исследованиями) применение дапаглифлозина ассоциировалось со снижением комбинированного исхода на 24% (в виде снижения более чем на 40% рСКФ, развития терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) или смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин). При вторичном анализе исследования VERTIS-CV [14], в котором участвовала группа пациентов с СД 2 типа и установленным диагнозом АССЗ, эртуглифлозин показал благоприятный рост рСКФ по сравнению с плацебо, равный 0,75 мл/мин/1,73 м^2 в год. Вторичный анализ подтвердил значительное снижение частоты комбинированного исхода для почек, включая устойчивое ⩾40% снижение рСКФ, диализ/трансплантацию или почечную смерть, а также другие исходы, связанные с почками, что в целом согласуется с другими препаратами этого класса.

Вопрос о защите почек с помощью ингибирования НГЛТ-2 у пациентов с установленной протеинурической стадией ХБП был впервые оценен в исследовании CREDENCE [13], в которое были включены пациенты с СД 2 типа, альбуминурией и исходной рСКФ 30-90 мл/мин/1,73 м^2. Средняя исходная рСКФ составила 56,2 мл/мин/1,73 м^2 при медиане соотношения альбумин/креатинин 927 мг/г. У 30% участников рСКФ была <45 мл/мин/1,73 м^2, а у 88% соотношение альбумин/креатинин — >300 мг/г. CREDENCE был прекращен досрочно после медианы наблюдения 2,62 года в связи с получением убедительных данных об эффективности. Первичный комбинированный исход (удвоение сывороточного креатинина, тХПН или почечная или сердечно-сосудистая смерть) были зарегистрированы на 30% реже в группе, получавшей канаглифлозин. Скорость снижения рСКФ была значительно снижена у тех, кто получал канаглифлозин, по сравнению с плацебо (-1,85±0,13 vs -4,59±0,14 мл/мин/1,73 м^2 в год). Предполагается, что назначение канаглифлозина способно отсрочить развитие тХПН более чем на 15 лет. Важно отметить, что данные CREDENCE не зависели от исходной рСКФ, соотношения альбумин/креатинин, гликемического статуса, типа блокады РААС и АССЗ.

В дополнение к CREDENCE, в исследовании SCORED [13] также изучалось влияние сотаглифлозина, двойного ингибитора НГЛТ-1 и -2, у пациентов с СД 2 типа и ХБП с медианой рСКФ 44,5 мл/мин/1,73 м^2. В нем сообщалось о снижении на 29% комбинированной конечной точки в виде устойчивого снижения рСКФ на ⩾50% или развития тХПН. Медиана продолжительности наблюдения составила 16 мес.

В настоящее время появляются доказательства протекции почек с помощью иНГЛТ-2 у пациентов с ХБП 4 стадии. DAPA-CKD [15] включало 624 (14%) участников с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2. У пациентов, получавших дапаглифлозин, наблюдалось снижение на 29% (95% ДИ: 0,49-1,02) конечных почечных исходов, включающих стойкое снижение СКФ на 50%, тХПН или смерть от почечных причин. Кроме того, не было обнаружено взаимосвязи со статусом диабета или степени альбуминурии.

В исследовании EMPEROR-Reduced у 204 пациентов исходно была 4 стадия ХБП, а влияние эмпаглифлозина на почечные исходы было одинаковым для всех категорий СКФ [18].

В III фазе исследования с участием 277 пациентов с ХБП 4 стадии и средней СКФ 23,6 мл/мин/1,73 м^2, которых лечили сотаглифлозином или плацебо в течение 52 нед., ингибирование НГЛТ-2 приводило к резкому падению СКФ и значительному снижению альбумин-креатининового соотношению, приводя к активации защитных механизмов почек [19].

Таким образом, результаты CVOT продемонстрировали преимущества для сердечно-сосудистой

системы и почек независимо от исходной функции почек, сердечно-сосудистого риска или гликемического контроля.

Двухфазный эффект иНГЛТ-2 на рСКФ

иНГЛТ-2 проявляют двухфазный эффект на рСКФ, определяя начальное и обратимое снижение в краткосрочной перспективе с последующим существенным сохранением при дальнейшем длительном наблюдении.

Данный эффект продемонстрирован в результатах исследований EMPA-REG и CANVAS. Результаты EMPA-REG оценивали влияние эмпаглифлозина на рСКФ исходно, на фоне терапии и в долгосрочной перспективе после отмены препарата. После первоначального снижения рСКФ в течение первых 4 нед., во время наблюдения в течение 192 нед. отмечалась стабилизация рСКФ [10]. Первоначальное снижение рСКФ на фоне терапии эмпаглифлозином составило 0,19±0,11 мл/мин/1,73 м^2 с дальнейшей длительной стабилизацией рСКФ. У пациентов, получавших плацебо, наблюдалось прогрессивное снижение рСКФ на 1,67±0,13 мл/мин/1,73 м^2. Полученные результаты подчеркнули нефропротективные свойства иНГЛТ-2 в долгосрочной перспективе. Аналогичным образом в исследовании CANVAS при приеме канаглифлозина сообщалось о значительно менее выраженном снижении рСКФ, чем при приеме плацебо (разница составила 1,2 мл/мин/1,73 м^2 в год) [11].

Таким образом, первоначальное снижение рСКФ, вторичное по отношению к лечению глифлозинами, не исключает клинических преимуществ, наблюдаемых в долгосрочной перспективе, и происходит по специфическому функциональному механизму. Ингибирование транспортеров Na^+/глюкозы модифицируют нагрузку натрия, поступающего в плотное пятно (macula densa), тем самым вызывая гиперфильтрацию почек. Затем гидростатическое давление внутри капсулы Боумена снижается с последующим снижением рСКФ. Однако, как сообщалось, на мышиных моделях, после первоначального снижения увеличение реабсорбции NaCl в петле Генле способствует стабилизации СКФ и сохранению функции почек в долгосрочной перспективе.

Эти характеристики подтверждают потенциальную роль иНГЛТ-2 в дополнении к блокаторам РААС у лиц с СД 2 типа и ХБП. Поскольку этот эффект наблюдался для всех иНГЛТ-2, его можно считать классовым эффектом.

иНГЛТ-2 при терминальной стадии почечной недостаточности

В наблюдательных анализах остаточная функция почек (ОФП), определяемая как остаточный клиренс креатинина и мочевины, обеспечивается оставшимися функциональными нефронами у человека с тХПН и связана со снижением смертности среди взрослых, находящихся на диализе. Учитывая, что заместительная почечная терапия обычно начинается при СКФ 5-10 мл/мин/1,73 м^2, у большинства взрослых в начале диализа еще имеется ОФП. Однако со временем происходит прогрессирующая потеря ОФП, что также способствует повышению смертности у пациентов на диализе. На сегодняшний день ингибирование РААС является единственной фармакологической стратегией с некоторыми доказательствами сохранения ОФП у диализных пациентов.

В исследованиях на животных было показано, что ингибирование НГЛТ-2 уменьшает перитонеальный фиброз и улучшает перитонеальную ультрафильтрацию, что потенциально позволяет использовать более низкие концентрации глюкозы в растворах для перитонеального диализа.

Фармакокинетику и фармакодинамику эмпаглифлозина изучали у восьми пациентов с тХПН, при этом не наблюдалось разницы в периоде полувыведения по сравнению с лицами с нормальной функцией почек, а также не было различий в площади под кривой по сравнению с лицами с легкой, средней и тяжелой ХБП [9].

Полученные данные дают основания предполагать несомненную пользу назначения иНГЛТ-2 для сердечно-сосудистой системы у пациентов даже с преддиализными стадиями ХБП. Остаются перспективными исследования применения иНГЛТ на фоне заместительной почечной терапии.

иНГЛТ-2 у реципиентов почечного трансплантата (РПТ)

В единственном на сегодняшний день РКИ Halden TAS, et al. [20] наблюдали 44 стабильных РПТ с посттрансплантационным СД для приема эмпаглифлозина или плацебо в течение 24 нед. Анализ данных о функции почек показал, что СКФ была снижена в группе эмпаглифлозина через 8 нед. лечения (-4 мл/мин/1,73 м^2) по сравнению с группой плацебо (-1 мл/мин/1,73 м^2), что соответствует снижению клубочкового давления. Лечение эмпаглифлозином также приводило к значительному снижению массы тела и улучшению гликемического контроля при хорошей переносимости.

Влияние иНГЛТ-2 в долгосрочной перспективе на почечные осложнения, а также безопасность у РПТ вызывают значительный интерес к исследованиям долгосрочных кардиоренальных осложнений среди данной группы пациентов [9].

Механизмы нефропротекции иНГЛТ-2

К возможным механизмам, благодаря которым иНГЛТ-2 меняют течение ХБП, относят:

— системные и клубочковые гемодинамические изменения,

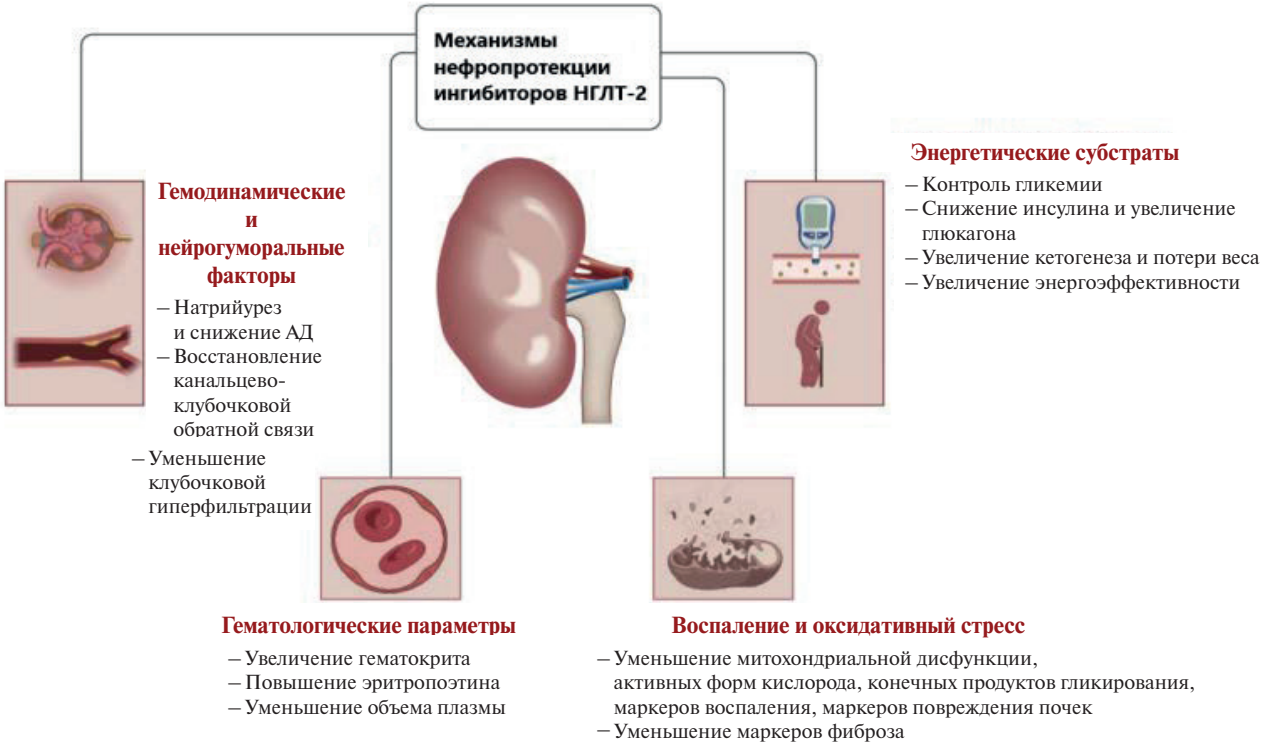


Рис. 6. Влияние иНГЛТ-2 на системную и почечную гемодинамику, энергетический субстрат, гематологические параметры и воспаление, которые потенциально опосредуют наблюдаемую клиническую протекцию почек [9].
Сокращения: АД — артериальное давление, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный контранспортер 2 типа.

— метаболическую пользу,
— уменьшение воспаления и процессов окислительного стресса (рис. 6) [9].

иНГЛТ-2 и гемодинамические эффекты

В условиях гипергликемии реабсорбция натрия и глюкозы, осуществляемая НГЛТ-2 в проксимальных канальцах, приводит к снижению поступления натрия в дистальные канальцы и плотное пятно. Такое снижение натрия приводит к дилатации приносящей артериолы посредством нарушенной канальцево-клубочковой обратной связи, повышению внутриклубочкового давления и гиперфильтрации, что является ФР прогрессирования почечных заболеваний. Натрийурез в проксимальных канальцах, связанный с ингибированием НГЛТ-2, восстанавливает поступление натрия в дистальные отделы и канальцево-клубочковую обратную связь, это приводит к вазоконстрикции приносящей артериолы и уменьшению почечной фильтрации и внутриклубочкового давления. Данное падение внутриклубочкового давления отражается в снижении СКФ на 2-5 мл/мин/1,73 м^2 после начала приёма иНГЛТ-2 [9].

Снижение почечной гиперфильтрации определяет подавление альбуминурии. Кроме того, активная работа трубчатого транспорта, вызванная гиперфильтрацией, вызывает потребление кислорода. Последующая гипоксия участвует в развитии интерстициального фиброза почек. За счет снижения клубочковой гиперфильтрации иНГЛТ-2 способствуют снижению потребления кислорода, тем самым способствуя сохранению функции почек. Кроме того, снижение внутригломерулярного давления иНГЛТ-2 может также вызвать подавление как воспаления, так и механизмов клубочкового фиброза, типичных для диабетической нефропатии [21] (рис. 7).

Благоприятные эффекты ингибирования НГЛТ-2 на системную гемодинамику связаны с внутриклубочковыми гемодинамическими изменениями и также влияют на нефропротекцию. Ингибирование НГЛТ-2 снижает систолическое артериальное давление (АД) примерно на 3-6 мм рт.ст. и диастолическое — примерно на 1-2 мм рт.ст. с улучшением функции эндотелия и показателей жесткости аорты. Снижение АД наблюдается независимо от гипертонического статуса и распространяется на пациентов с низкой СКФ [9].

Гипотеза "умного диуреза"

Несколько испытаний показали, что снижение числа госпитализаций по поводу хронической СН наблюдается почти сразу после начала НГЛТ-2, т.е. всего через 1 мес. Это подтверждает концепцию о том, что данные преимущества отражают улучшение состояния гемодинамики. Считается, что иНГЛТ-2 могут снизить нагрузку на желудочки за счет уменьшения преднагрузки благодаря своим мочегонным и натрийуретическим эффектам. Фактически, изменения маркеров объема плазмы

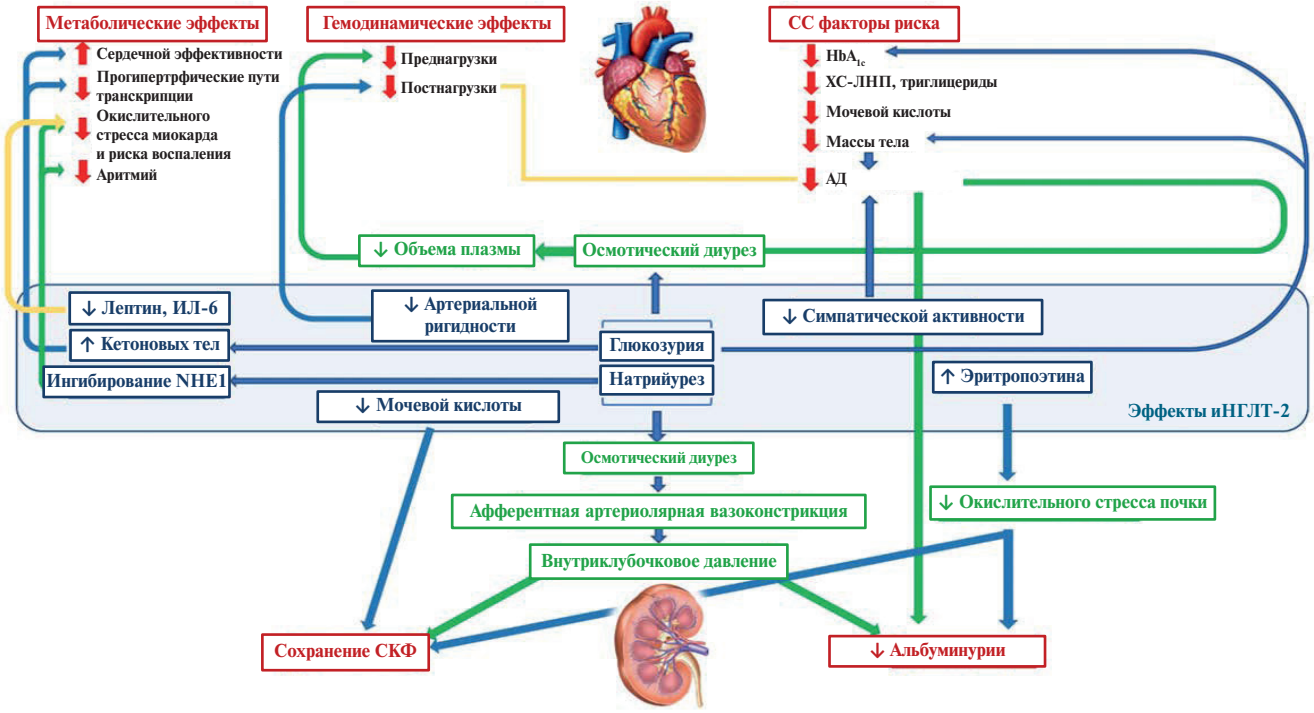


Рис. 7. Основные механизмы, потенциально участвующие в кардиоренальном воздействии иНГЛТ-2 [22].
Сокращения: АД — артериальное давление, ИЛ-6 — интерлейкин-6, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СС — сердечно-сосудистые, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

(такие как увеличение гематокрита и гемоглобина) являются ключевыми посредниками в снижении сердечно-сосудистой смерти. Однако ряд авторов постулировали концепцию "умного диуреза", согласно которой иНГЛТ-2, в отличие от петлевых диуретиков, приводят к большему клиренсу воды без электролитов, с большим клиренсом жидкости из межклеточного пространства, чем из циркуляции, и меньшим воздействием на объем крови, наполнение артерий и перфузию органов. Так как при СН увеличиваются объемы как крови, так и интерстициальной жидкости, и наблюдается недостаточное наполнение артерий из-за низкого сердечного выброса, может быть более патогномонично уменьшить интерстициальный объем, чем объем крови. Еще одним важным отличием от обычных диуретиков является то, что иНГЛТ-2 может снижать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови вместо того, чтобы повышать его, без изменения гомеостаза калия или нарушения толерантности к глюкозе.

Другими словами, диурез является не единственным механизмом, участвующим в снижении АД, поскольку данный эффект является устойчивым, в отличие от увеличения выделения мочи, которое является временным и возвращается к исходным уровням через 12 нед. терапии. Кроме того, за снижением АД не следует увеличения частоты сердечных сокращений, что позволяет предположить подавление симпато-адреналовой системы [21].

Поскольку существует тесная взаимосвязь между СН и дисфункцией почек, иНГЛТ-2 способны разорвать этот порочный круг.

иНГЛТ-2 и метаболические эффекты

иНГЛТ-2 улучшают гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа и сохранной функцией почек. Этот эффект опосредован стимуляцией глюкозурии через ингибирование НГЛТ-2, который расположен в сегменте S1 проксимального извитого канальца и ответственен за абсорбцию 80-90% поступившей отфильтрованной глюкозы. Связанная с этим потеря калорий способствует снижению массы тела примерно на 1-3 кг.

Усиливая глюкозурию, иНГЛТ-2 также вызывают общий метаболический сдвиг в сторону состояния голодания, характеризующегося увеличенным потреблением липидов и кетонов в качестве энергетических субстратов. Такой метаболический сдвиг может повысить эффективность использования энергии и активировать низкоэнергетические клеточные рецепторы, приведя к уменьшению гипоксии и улучшению функций митохондрий на клеточном и органном уровнях. Этот механизм предположительно обладает благоприятными сердечно-сосудистыми и нефропротективными эффектами.

Снижение уровня мочевой кислоты. Мочевая кислота играет ключевую роль в развитии канальцевого повреждения при диабетической нефропатии. Это, скорее всего, происходит из-за механизмов, опосре-

дованных либо воспалением, либо эндотелиальной дисфункцией. иНГЛТ-2 способны снижать уровень мочевой кислоты в плазме крови как благодаря обмену глюкозы и мочевой кислоты транспортером глюкозы 9, так и повышению секреции мочевой кислоты. Данный механизм может представлять собой дальнейший путь нефропротекции, оказываемой иНГЛТ-2 [22].

Влияние иНГЛТ-2 на воспаление, оксидативный стресс и гипоксию

Исследования на животных и людях продемонстрировали снижение локальной выработке активных форм кислорода при ингибировании НГЛТ-2, что сопровождается улучшением функции эндотелия. Как и в случае с активными формами кислорода, исследования на животных и людях демонстрируют снижение маркеров повреждения канальцев и медиаторов воспаления, включая интерлейкин-6, нуклеарный фактор κB, молекулу-1 повреждения почек и профибротические факторы, такие как трансформирующий фактор роста-β и фибронектин.

Снижая расход энергии, необходимой для канальцевой реабсорбции натрия и глюкозы, иНГЛТ-2 могут также ослабить почечную гипоксию. Повышение уровня эритропоэтина и гемопоэза при применении иНГЛТ-2 может быть связано со снижением почечной гипоксии [9]. Эритропоэтин оказывает прямое нефропротекторное действие путем подавления воспалительной реакции и окислительного повреждения, что определяет уменьшение повреждения канальцев, интерстициального фиброза и воспаления, а также ослабление альбуминурии [22].

Хорошо известно, что поглощение глюкозы в канальцевой клетке зависит от градиента натрия (который поддерживается за счет активности базального аденозинтрифосфат-зависимого Na^+/K^+ насоса). Исходя из этого предполагается, что при СД большая концентрация глюкозы в фильтруемой жидкости требует более высокого поглощения с последующим увеличением потребления аденозинтрифосфата и кислорода, приводящее к относительной локальной гипоксии, которая может быть частично купирована иНГЛТ-2. Это может объяснить некоторые почечные и даже сердечно-сосудистые преимущества этого класса препаратов [21].

Особенности эффектов, безопасность и потенциальные возможности канаглифлозина

В настоящее время существует множество крупных рандомизированных контролируемых исследований, в которых сообщается о статистически значимом снижении сердечно-сосудистых событий для трех одобренных FDA иНГЛТ-2 (эмпаглифлозина, канаглифлозина, дапаглифлозина, с меньшими преимуществами, наблюдаемыми с эртуглифлозином).

Что касается настороженности касаемо применения канаглифлозина у лиц со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, *post hoc* анализ CANVAS и CREDENCE показал только положительные результаты по сердечно-сосудистым исходам у пациентов с ЗПА. В упомянутых исследованиях пациенты с ЗПА составили >20% (>3 тыс. человек). Канаглифлозин в данной когорте пациентов снизил риск MACE на 24%, сердечно-сосудистую смертность — на 24%, общую смертность — на 21%, почечные исходы — на 21%. Разницы между пациентами с ЗПА и без данного диагноза не было. И что крайне важно, риск MALE (major limb events — "серьезные нежелательные явления со стороны конечностей") в группе канаглифлозина не увеличивался, независимо от исходного анамнеза ЗПА. Лечение канаглифлозином позволяет отсрочить прогрессирование ХБП до рСКФ 10 мл/мин/1,73 м^2 на срок до 13 лет [23].

Кроме того, было обнаружено, что канаглифлозин имеет более низкий риск смерти от ССЗ, инфаркта миокарда или инсульта (ОР 0,80, 95% ДИ: 0,67-0,95), а также более низкий риск госпитализаций по поводу СН (ОР 0,61, 95% ДИ: 0,47-0,80) и комбинации смерти от ССЗ или госпитализации по поводу СН (ОР 0,69, 95% ДИ: 0,57-0,83). С точки зрения безопасности не было отмечено значительного увеличения числа ампутаций нижних конечностей, переломов, острого повреждения почек или гиперкалиемии для канаглифлозина по сравнению с плацебо в исследовании CREDENCE. Дополнительные данные исследования CREDENCE с канаглифлозином показали снижение на 39% госпитализаций по поводу СН и снижение на 31% комбинированной сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций по поводу СН в популяции пациентов с ДБП и альбуминурией (UACR >300-5000 мг/г).

Наконец, канаглифлозин улучшал симптомы СН, оцениваемые с помощью общей оценки симптомов опросника кардиомиопатии Канзас-Сити, независимо от фракции выброса левого желудочка или наличия диабета [24]. Только канаглифлозин в исследовании CANVAS снижал риск MACE в смешанной популяции пациентов как с установленным ССЗ, так и ФР их развития.

В одном из последних японских исследований применение иНГЛТ-2 (в т.ч. канаглифлозина) не было связано с повышенным риском ампутации нижних конечностей у пациентов с СД 2 типа в реальной клинической практике в сравнении с метформином. Это было ретроспективное обсервационное когортное исследование >100 тыс. пациентов с СД 2 типа, которым была начата терапия иНГЛТ-2 или метформином (контроль n=53648), с апреля 2014г по октябрь 2019г. Из 107296 пациентов 66 (0,06%) : 41 (0,08%) в группе иНГЛТ-2 и 25 (0,05%) в группе метформина подверглись ампутации без существен-

ной разницы между группами (ОР 1,34, 95% ДИ: 0,80-2,24) [25].

Что касается возможности терапии канаглифлозином при прогрессировании ХБП, то терапию допустимо продолжать в дозе 100 мг в сут. при хорошей переносимости вплоть до диализной стадии [26].

Канаглифлозин в отличие от других представителей группы, имеет одно важное преимущество — ингибирование не только НГЛТ-2, но и частичное ингибирование НГЛТ-1. В исследовании Matsui A, et al. [27] было продемонстрировано, что у крыс с ХБП, индуцированной субтотальной нефрэктомией, канаглифлозин увеличивал содержание глюкозы в толстой кишке и число видов *Lactobacillus* в микробиоте, что по мнению авторов способствовало восстановлению барьерной функции кишечника и снижению сывороточных концентраций таких уремических токсинов, как индоксилсульфат и гиппуровая кислота. В настоящем исследовании высокая сердечная экспрессия Tgfb1 и Ctgf у крыс была улучшена, что позволяет предположить, что канаглифлозин уменьшает сердечный фиброз за счет снижения концентрации индоксилсульфата в сыворотке и ингибирования фиброгенного ROS-нуклеарного фактора. Канаглифлозин не влиял на функцию почек у крыс, но способствовал уменьшению толщины стенок артерий и сердечного фиброза.

Эти защитные эффекты, по-видимому, результат более низких концентраций уремических токсинов в сыворотке крови. В сравнении, другой иНГЛТ-2, тофоглифлозин, обладающий минимальным эффектом на НГЛТ-1, подобных эффектов не демонстрировал. Канаглифлозин отличается от других иНГЛТ-2 тем, что он слабо ингибирует НГЛТ-1 и тем самым снижает постпрандиальное всасывание глюкозы в кишечнике. Вероятно, влияние канаглифлозина на кишечную микробиоту, уремические токсины и сердце связаны с его ингибирующим влиянием на кишечный НГЛТ-1.

Ингибирование НГЛТ-1 в почках обеспечивает дополнительную экскрецию глюкозы и натрия с мочой, и блокаду NO-синтазы, что снижает клубочковую гиперфильтрацию (рис. 8). Все это способствует лучшему гликемическому контролю и более ранней нефропротекции при СД 2 типа [28].

Ингибирование НГЛТ-1 в сердце обеспечивает улучшение энергетического баланса, подавление оксидативного стресса, воспаления и апоптоза кардиомиоцитов, в головном мозге — потенциально снижает воспаление, ишемию и оксидативный стресс нервных клеток. При диабетической кардиомиопатии увеличивается количество НГЛТ-1 по сравнению со здоровыми лицами [29].

Известно, что энтероциты людей с СД 2 типа поглощают глюкозу в 3,3 раза быстрее, чем у здоровых лиц за счет 4-кратного повышения экспрессии НГЛТ-1. В ходе 26-нед. двойного слепо-

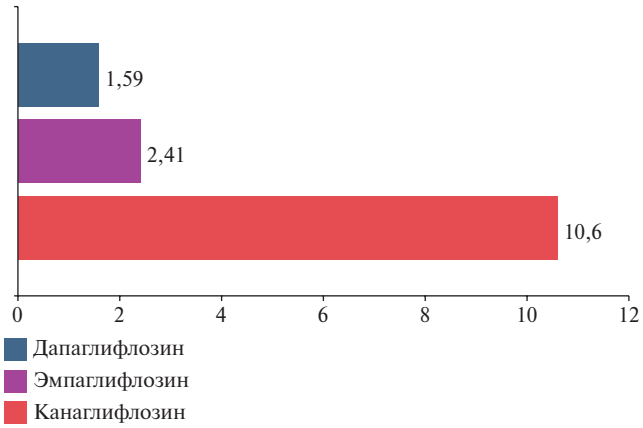


Рис. 8. Вклад ингибирования НГЛТ-1 в кумулятивную 24-часовую экскрецию глюкозы с мочой (%) [28].

го плацебо-контролируемого РКИ 3-ей фазы >500 пациентов получали 100 мг и 300 мг канаглифлозина или плацебо 1 раз/сут. Канаглифлозин обеспечивал значимое снижение постпрандиальной глюкозы (через 2 часа после стандартного приема пищи) у пациентов с СД 2 типа [20].

НГЛТ-1 есть во всех отделах головного мозга, включая кору, полосатое тело, гиппокамп. Отмечено, что экспрессия НГЛТ-1 повышается на фоне ишемии. Повышение притока натрия через НГЛТ-1 в клетки мозга может привести к увеличению содержания внутриклеточного кальция и/или нарушению ионного гомеостаза и усугублению ишемии. В экспериментах *in vivo* блокада НГЛТ-1 приводила к уменьшению выраженности инфаркта мозга и аномалий поведения, а также уменьшала гибель нейронов в постишемических гипергликемических состояниях. Таким образом, на сегодняшний день известно, что НГЛТ-1 в нервных клетках участвуют в транспорте глюкозы, натрия, кальция, высвобождении нейротрансмиттеров и ишемическом повреждении. Активация НГЛТ-1 играет роль в развитии деменции на фоне гипергликемии, ишемии, воспаления. Исходя из этого, ингибирование НГЛТ-1 потенциально способно оказывать нейропротективный и антиишемический эффект [30]. Особый интерес представляет роль НГЛТ-1 в опухолевых клетках. По данным Koepsell H НГЛТ-1 в опухолях увеличивают клеточное поглощение глюкозы и тем самым стимулируют рост опухоли, что может быть предиктором прогрессирования рака и плохого прогноза [31].

Значение иНГЛТ-2 в реальной клинической практике

Выбор наиболее подходящей схемы антигипергликемической терапии у лиц с диабетом всегда определяется различными факторами (например, уровнями гликированного гемоглобина (HbA_{1c}),

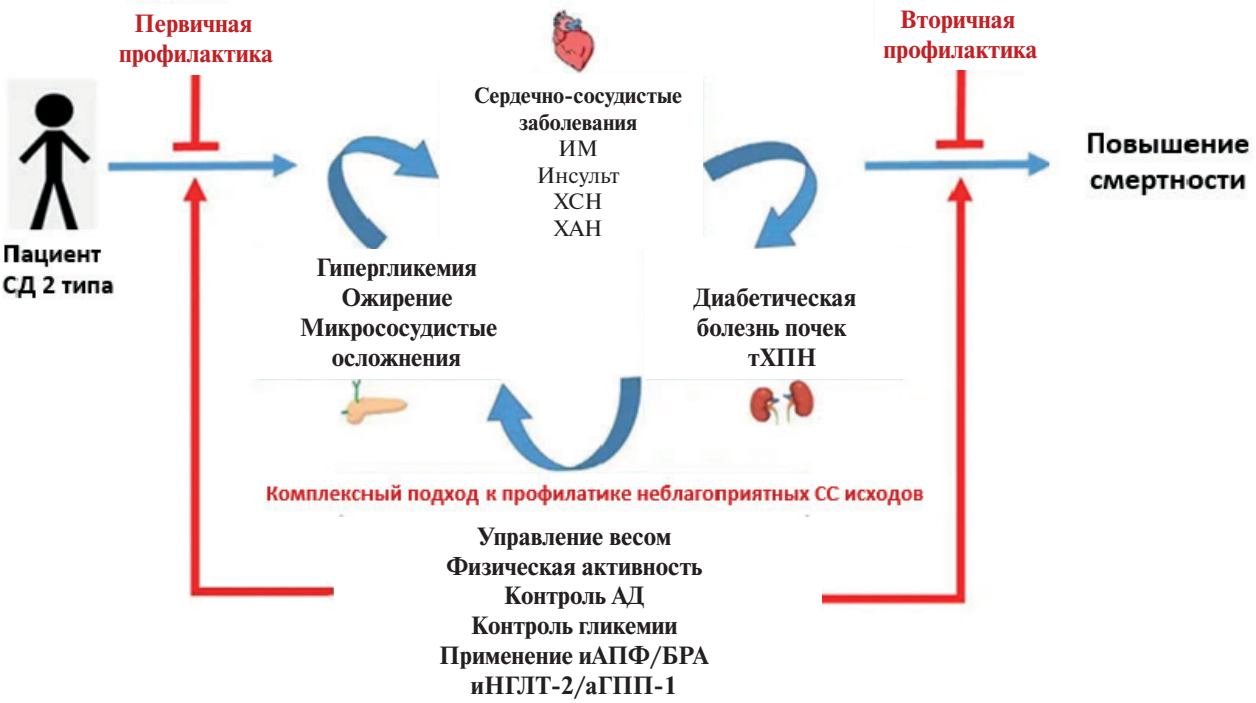


Рис. 9. Комплексный подход к снижению сердечно-сосудистых рисков при СД 2 типа [7].
Сокращения: аГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа, СД — сахарный диабет, СС — сердечно-сосудистые, тХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность, ХАН — хроническая артериальная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

риском гипогликемии и профилем риска ССЗ). иНГЛТ-2 показывают некоторые преимущества по отношению к другим классам лекарств, независимо от их антигипергликемического эффекта. Среди них мы можем найти инсулиннезависимое действие (т.е. они могут быть использованы вне зависимости от инсулинпродуцирующей способности бета-клеток), ренозащитный эффект, что делает их допустимым в использовании даже у больных СД с ХБП и нарушенной функцией почек, низкий риск гипогликемии и, наконец, различные плейотропные эффекты (например, снижение массы тела, АД и урикемии). И в настоящее время доказано, что у пациентов с ХБП иНГЛТ-2 определяют значительное снижение смертности от всех причин и от почечных исходов независимо от характеристик пациента до лечения [20]. Однако несмотря на множество клинических доказательств и рекомендаций, доля назначений иНГЛТ-2 среди всех противодиабетических препаратов по всему миру в среднем составляет ~15% [32].

ADA/EASD и ABCD/UKKA рекомендуют использовать иНГЛТ-2 в качестве терапии второй линии после метформина (или терапии первой линии в случаях непереносимости метформина) у взрослых с СД 2 типа, в то время как рекомендации KDIGO рекомендуют, чтобы люди с СД 2 типа и ХБП с самого начала лечились метформином и иНГЛТ-2. Польза может быть получена от применения иНГЛТ-2 у людей с установленным ССЗ или высоким риском ССЗ, ХБП с альбуминурией или высоким риском почечной недостаточности, СН в анамнезе, недостаточным контролем гликемии с необходимостью минимизировать гипогликемию или недостаточным контролем гликемии с необходимостью минимизировать увеличение веса/стимулировать потерю веса. Решение об использовании терапии иНГЛТ-2 с целью снижения инфаркта/инсульта, для прогрессирования ХБП должно приниматься независимо от исходного или целевого уровня HbA_{1c}.

Благодаря механизму действия иНГЛТ-2 эффективность снижения уровня глюкозы обратно пропорциональна степени нарушения функции почек. Это становится клинически значимым, когда рСКФ падает ниже 45-60 мл/мин/1,73 м^2 и может отсутствовать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Однако ренопротекторные эффекты иНГЛТ-2 сохраняются даже при отсутствии сахароснижающего эффекта [32].

Ранняя комбинированная терапия при СД 2 типа имеет клинический смысл по нескольким причинам. Во-первых, метаанализ клинических испытаний показал, что раннее применение комбинированной терапии значительно увеличивает вероятность достижения целевого уровня гликемии HbA_{1c}

<7% по сравнению с монотерапией метформином. Сочетание препаратов с различными механизмами действия окажет аддитивное влияние на контроль гликемии при использовании более низких доз каждого препарата, тем самым снижая вероятность нежелательных явлений.

Во-вторых, количество вариантов терапии, которые следует включать в комбинированное лечение, является наибольшим на ранних стадиях заболевания, когда пациенты относительно молоды и до того, как у них развились значительные сопутствующие заболевания, включая нарушение функции почек, что может препятствовать применению определенных лекарств. Еще одной причиной применения иНГЛТ-2 на ранних стадиях СД 2 типа является вероятность ответа на лечение, возможно, потому что функция почек в целом улучшается. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что в клинической практике более короткая продолжительность СД 2 типа была значимым предиктором ответа на дапаглифлозин. Даже среди пожилых пациентов (средний возраст на момент постановки диагноза 57 лет) ранний интенсивный контроль гликемии показал преимущества, со снижением риска смертности и микрососудистых и макрососудистых осложнений, среди пациентов с HbA_{1c} <6,5% в течение первого года после лечения. Эти результаты подчеркивают потенциальную роль иНГЛТ-2 в ранней комплексной терапии СД 2 типа (рис. 9).

Заключение

иНГЛТ-2 впервые появились как новый класс пероральных сахароснижающих препаратов, обладающих лишь умеренной эффективностью в снижении уровня HbA_{1c}, которые также были способны вызывать потерю веса и снижение АД без значительного риска гипогликемии. Но обилие доказательств, подтверждающих защитные кардиоренальные эффекты терапии иНГЛТ-2, привело к изменению представлений среди клинического сообщества относительно их ценности в лечении групп пациентов высокого риска с СД 2 типа. иНГЛТ-2 обеспечивают значительную пользу в отношении снижения риска развития и прогрессирования АССЗ, СН, почечных осложнений. Из-за хорошо продемонстрированного кардиоренального защитного действия большинство национальных и международных практических руководств декларируют назначение данного класса препаратов у пациентов с диабетом и ССЗ или сопутствующими сердечно-сосудистыми ФР.

Раннее назначение иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа без установленных ССЗ или ХБП принесет наибольшую пользу в отношении контроля гликемии и профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений. При этом клинические испытания и данные реальной клинической практики показывают улучшение состояния почек при применении иНГЛТ-2 независимо от длительности диабета и при различных стадиях ХБП. Поэтому назначить иНГЛТ-2 и тем самым отсрочить неблагоприятные сердечно-сосудистые события правомерно в подавляющем большинстве случаев СД 2 типа.

Кроме того, на сегодняшний день представляет интерес изучение протективных эффектов иНГЛТ-2 у пациентов, перенесших трансплантацию почки, при терминальной стадии ХБП, а также при СД 1 типа и ХБП.

Литература/References

1. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. JAMA. 2016;316(6):602-10. doi:10.1001/jama.2016.10924.
2. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. Journal of the American Society of Nephrology. 2013;24:302-8. doi:10.1681/ASN.2012070718.
3. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. Prog Cardiovasc Dis. 2019;62(4):298-302. doi:10.1016/j.pcad.2019.07.003.
4. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet. 2012;380(9854):1662-73. doi:10.1016/S0140-6736(12)61350-6.
5. Matsushita K, Ballew SH, Wang AY, et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2022;18(11):696-707. doi:10.1038/s41581-022-00616-6.
6. Wen CP, Chang CH, Tsai MK, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years, Kidney Int . 2017;92(2):388-96. doi:10.1016/j.kint.2017.01.030.
7. Pagidipati NJ, Deedwania P. A Comprehensive Cardiovascular-Renal-Metabolic Risk Reduction Approach to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Med. 2021;134(9):1076-84. doi:10.1016/j.amjmed.2021.04.024.
8. Handelsman Y. Rationale for the Early Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes. Adv Ther. 2019;36(10):2567-86. doi:10.1007/s12325-019-01054-w.
9. Dharia A, Khan A, Sridhar VS, Cherney DZI. SGLT2 Inhibitors: The Sweet Success for Kidneys. Annu Rev Med. 2023;74:369-84. doi:10.1146/annurev-med-042921-102135.
10. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
11. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(9):691-704. doi:10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
12. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(8):606-17. doi:10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
14. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020;383(15):1425-35. doi:10.1056/NEJMoa2004967.
15. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
16. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2021;384(2):129-39. doi:10.1056/NEJMoa2030186.
17. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
18. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
19. Cherney DZI, Ferrannini E, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of sotagliflozin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. Diabetes Obes Metab. 2021;23(12):2632-42. doi:10.1111/dom.14513.

20. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2019;42(6):1067-74. doi:10.2337/dc19-0093.
21. Santos-Ferreira D, Gonçalves-Teixeira P, Fontes-Carvalho R. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes: Hitting Two Birds with One Stone? Cardiology. 2020;145(5):311-20. doi:10.1159/000504694.
22. Nevola R, Alfano M, Pafundi PC, et al. Cardiorenal Impact of SGLT-2 Inhibitors: A Conceptual Revolution in The Management of Type 2 Diabetes, Heart Failure and Chronic Kidney Disease. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(3):106. doi:10.31083/j.rcm2303106.
23. Barraclough JY, Yu J, Figtree GA, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin in patients with peripheral arterial disease: Data from the CANVAS Program and CREDENCE trial. Diabetes Obes Metab. 2022;24(6):1072-83. doi:10.1111/dom.14671.
24. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S158-S190. doi:10.2337/dc23-S010.
25. Mizutani G, Horii T, Oikawa Y, et al. Real-world risk of lower-limb amputation associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus metformin: A propensity score-matched model analysis in Japan. J Diabetes Investig. 2022;13(12):2000-9. doi:10.1111/jdi.13906.
26. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2022;102(5):974-89. doi:10.1016/j.kint.2022.08.012.
27. Matsui A, Yoshifuji A, Irie J, et al. Canagliflozin protects the cardiovascular system through effects on the gut environment in non-diabetic nephrectomized rats. Clin Exp Nephrol. 2023;27(4):295-308. doi:10.1007/s10157-022-02312-y.
28. Sokolov V, Yakovleva T, Chu L, et al. Differentiating the Sodium-Glucose Cotransporter 1 Inhibition Capacity of Canagliflozin vs. Dapagliflozin and Empagliflozin Using Quantitative Systems Pharmacology Modeling. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2020;9(4):222-9. doi:10.1002/psp4.12498.
29. Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. Eur Heart J. 2021;42(48):4947-60. doi:10.1093/eurheartj/ehab420.
30. Yamazaki Y, Harada S, Tokuyama S. Sodium-glucose transporter as a novel therapeutic target in disease. Eur J Pharmacol. 2018;822:25-31. doi:10.1016/j.ejphar.2018.01.003.
31. Koepsell H. The Na^+-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 are targets for the treatment of diabetes and cancer. Pharmacol Ther. 2017;170:148-65. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.10.017.
32. Wilding JPH, Evans M, Fernando K, et al. The Place and Value of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Evolving Treatment Paradigm for Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. Diabetes Ther. 2022;13(5):847-72. doi:10.1007/s13300-022-01228-w.

АД — артериальное давление, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДБП — диабетическая болезнь почек, ДИ — доверительный интервал, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа, ОР — отношение рисков, ОФП — остаточная функция почек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированные клинические исследования, РПТ — реципиенты почечного трансплантата, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, тХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность, ADA — Американская диабетическая ассоциация, ABCD — Ассоциация британских клинических диабетологов, EASD — Европейская ассоциация по изучению диабета, UKKA — Британская ассоциация по изучению почек, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Скуридина Д. В.* — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6899-4457.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shurpesha@mail.ru

Рукопись получена 10.03.2023 **Рецензия получена** 10.04.2023 **Принята к публикации** 12.04.2023

Relationships and Activities: none.

Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Skuridina D. V.* ORCID: 0000-0002-6899-4457.
*Corresponding author: shurpesha@mail.ru

Received: 10.03.2023 **Revision Received:** 10.04.2023 **Accepted:** 12.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-11
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай / Clinical case

Особенности метаболизма витамина D у пациента с сахарным диабетом 1 типа, осложненным хронической болезнью почек и диабетической нейроостеоартропатией: клинический случай

Ярославцева М. В., Эль-Тарави Я. А., Бондаренко О. Н., Поваляева А. А., Пигарова Е. А.

ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, Москва, Россия.

Пациенты с множественными осложнениями сахарного диабета (СД) часто имеют значительные отклонения в параметрах кальций-фосфорного и костного метаболизма. Многофакторность патогенеза таких нарушений затрудняет ведение пациентов с длительным и осложненным течением СД. В данной статье представлено описание клинического случая пациента с длительным анамнезом СД 1 типа, трансплантацией почки в исходе терминальной почечной недостаточности и диабетической нейроостеоартропатией. Обсуждаются особенности метаболизма витамина D, важность своевременной диагностики фосфорно-кальциевых нарушений и особенности терапии пациента.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, метаболиты витамина D, костный метаболизм, кальций-фосфорные нарушения, диабетическая нейроостеоартропатия, стопа Шарко.

Для цитирования: Ярославцева М. В., Эль-Тарави Я. А., Бондаренко О. Н., Поваляева А. А., Пигарова Е. А. Особенности метаболизма витамина D у пациента с сахарным диабетом 1 типа, осложненным хронической болезнью почек и диабетической нейроостеоартропатией: клинический случай. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(1):60-65. doi: 10.15829/2713-0177-2023-11. EDN GNGQDA

Vitamin D metabolism in patient with type 1 diabetes, chronic kidney disease, and charcot foot: a case report

Yaroslavtseva M. V., El-Taravi Ya. A., Bondarenko O. N., Povaliaeva A. A., Pigarova E. A.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia.

Patients with multiple complications of diabetes mellitus often have significant deviations in the parameters of calcium-phosphorus and bone metabolism. The multifactorial nature of the pathogenesis of such disorders makes it difficult to manage patients with a long and complicated course of diabetes mellitus. This article describes a clinical case of a patient with a long history of type 1 diabetes mellitus, kidney transplantation as a result of terminal renal failure, and diabetic neuroosteoarthropathy. The features of vitamin D metabolism, the importance of timely diagnosis of phosphorus-calcium disorders, and the features of patient therapy are discussed.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, vitamin D metabolites, bone metabolism, calcium-phosphorus disorders, diabetic neuroosteoarthropathy, Charcot foot.

For citation: Yaroslavtseva M. V., El-Taravi Ya. A., Bondarenko O. N., Povaliaeva A. A., Pigarova E. A. Vitamin D metabolism in patient with type 1 diabetes, chronic kidney disease, and charcot foot: a case report. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(1):60-65. doi: 10.15829/2713-0177-2023-11. EDN GNGQDA

Введение

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП) — тяжелое инвалидизирующее состояние, ассоциированное с сахарным диабетом (СД) и диабетической полинейропатией [1], проявляющееся в виде стойкой выраженной деформации стопы с нарушением ее биомеханических свойств и формирования обширных язв, что приводит к развитию гнойно-некротического процесса в мягких тканях стопы и остеомиелиту, повышая риск ампутаций. Распространённость ДНОАП у пациентов с СД, по данным разных исследований, варьирует от 0,1% до 7,5% [2]. Пациенты с множественными осложнениями СД, в т.ч. хронической болезнью почек (ХБП), находятся в группе риска развития минерально-костных нарушений (МКН), которые, в свою очередь, могут усугублять течение ДНОАП, усиливая резорбцию костной ткани и эктопическую кальцификацию, клиническим следствием которой являются сердечно-сосудистые события и повышение смертности. Несмотря на множественные исследования, посвященные оценке статуса витамина D у пациентов с ХБП, особенности метаболизма витамина D в патогенезе МКН при ДНОАП остаются неизученными [3-6].

В данной статье приведена характеристика фосфорно-кальциевого обмена и особенностей метаболизма витамина D у пациента с СД 1 типа, осложнённым ХБП и ДНОАП.

Особенности клинического случая

У пациента Т., 47 лет, с дебютом СД 1 типа в возрасте 3 лет (продолжительность заболевания 44 года), на протяжении длительного времени имел место неудовлетворительный контроль заболевания (рис. 1). В возрасте 24 лет впервые обнаружена протеинурия, в течение последующих лет отмечалось прогрессирование диабетической нефропатии с неуклонным повышением уровня креатинина, в 27 лет инициирована заместительная почечная терапия (ЗПТ) программным гемодиализом. В возрасте 28 лет (через 13 мес. после начала ЗПТ) пациенту была проведена аллотрансплантация почки (АТП) с хорошей исходной функцией трансплантата. В качестве иммуносупрессивной терапии Т. получает метилпреднизолон 4 мг в сут., цефалоспорин 100/125 мг в сут. В течение следующих 14 лет наблюдалось прогрессирующее снижение функции трансплантата почки.

В возрасте 29 лет Т. перенес травму правого голеностопного сустава с лодыжечным переломом, обусловленным ДНОАП, по поводу чего наложена индивидуальная иммобилизирующая повязка Total Contact Cast, которую пациент носил в течение 6 мес. Через 4 года у пациента произошла травма левой стопы с формированием нейропатической язвы, диагностирована подострая стадия ДНОАП. Несмотря на проведенное лечение, деформация стопы прогрессировала, в связи с чем выполнена хирургическая ортопедическая коррекция слева. В течение нескольких лет наблюдается рецидивирующий раневой дефект I пальца правой стопы, в связи с чем была выполнена экзартикуляция I пальца правой стопы с резекцией головки плюсневой кости. Прогрессирования ДНОАП не отмечалось.

При проведении плановой эхокардиографии в 2005г выявлена выраженная отрицательная динамика в виде появления зон асинергии миокарда. Болевой синдром в области сердца и нарушения ритма отрицает. Длительное время жалобы на одышку при физической нагрузке, отеки голеней и стоп. Пациенту диагностирована ишемическая болезнь сердца: немая ишемия миокарда, постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка II функционального класса.

В возрасте 20 лет у Т. была диагностирована диабетическая ретинопатия. Впоследствии в связи с развитием пролиферативной стадии диабетической ретинопатии пациенту неоднократно проводилась двусторонняя панретинальная лазерная коагуляция сетчатки в возрасте 25, 26, 35 и 38 лет.

Впервые повышение паратгормона (ПТГ) до 90 пг/мл (N=15-65 пг/мл) на фоне нормокальциемии и нормофосфатемии отмечено 3 года назад, что соответствовало стадии ХБП С3бА2. Уровень 25(OH)D при этом составил 7,4 нг/мл (30-60), по поводу чего назначалась насыщающая доза колекальциферола 50000 МЕ в нед. с переходом на поддерживающую дозу 7000 МЕ в нед.

При настоящем обследовании: креатинин 199,3 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 33 мл/мин/1,73 м^2, альбумин/креатинин мочи — 101,4 мг/ммоль (0-2,5), ПТГ 258 пг/мл, Са общий — 2,37 ммоль/л (2,15-2,55), альбумин 39,3 г/л, альбумин-скорректированный Са — 2,38 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 91 мЕд/л (40-150), остеокальцин — 64 нг/мл (14-42), бета-кросслапс — 0,699 нг/мл (0,1-0,85), по данным ультразвукового исследования — признаки гиперплазии правой нижней околощитовидной железы, по результатам рентгенденситометрии — низкие показатели плотности костной ткани с достижением уровня -1,2 SD по Z-критерию в поясничном отделе позвоночника (L1-4), до -2,5 SD по Z-критерию в L4 и -1,6 SD по Z-критерию в шейке бедра и бедре в целом слева. При исследовании метаболитов витамина D методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемным масс-спектрометрическим детектированием получены следующие результаты: выраженное снижение общего 25(OH)D до 7 нг/мл, 3-epi-25(OH)D_3 0,3 нг/мл (1,0-10,0), 24,25$(OH)_2D_3$ 0,2 нг/мл (0,5-5,6), 25(OH)D_3/24,25$(OH)_2D_3$ 33,5 (7,0-25,0), что соответствует выраженному дефициту витамина D с подавлением всех его метаболических путей. Таким образом, на основании проведенного обследования

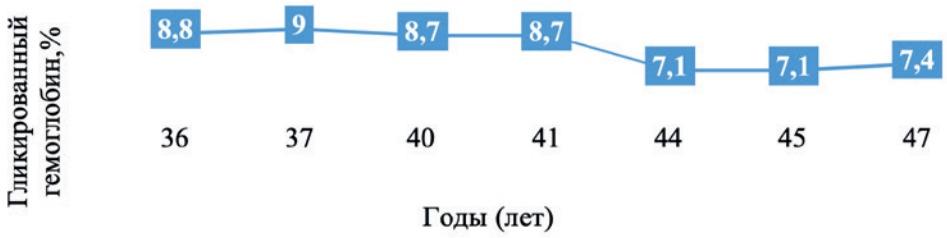


Рис. 1. Уровень гликированного гемоглобина в течение 11 лет до представленного клинического наблюдения.

сформулирован **клинический диагноз:** Основное заболевание: СД 1 типа. Микрососудистые осложнения: пролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. Панретинальная лазерная коагуляция сетчатки (1999-2000гг, 2010г, 2012г). Макулодистрофия, сухая форма. Незрелая осложненная катаракта. Нефропатия сложного генеза (диабетическая, гипертоническая). Аллотрансплантация трупной почки в левую подвздошную область по поводу терминальной почечной недостаточности (25.09.2002г), ХБП С3бА3. Неудовлетворительная функция трансплантата. Артериальная гипертензия 2 стадии, 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. МКН при ХБП: вторичный гиперпаратиреоз, дефицит витамина D. Снижение минеральной плотности кости ниже ожидаемых возрастных значений до -2,5 SD по Z-критерию в L4. Дистальная диабетическая полинейропатия. ДНОАП обеих стоп и голеностопных суставов, хроническая стадия. Ампутация I пальца левой стопы с резекцией головки плюсневой кости (30.09.2020г). Хронический остеомиелит I пальца правой стопы. Макрососудистые осложнения: ишемическая болезнь сердца. Немая ишемия миокарда. Постинфарктный кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка. 2 функциональный класс. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Сопутствующие заболевания: нарушение пуринового обмена.

Обсуждение

Патогенез фосфорно-кальциевых нарушений у пациентов с СД до конца неизвестен. В представленном клиническом случае поражение костной системы обусловлено многофакторностью механизмов, лежащих в его основе. Некоторые подробности этих механизмов будут описаны ниже.

ДНОАП встречается в большинстве случаев у пациентов с СД и ассоциированной с ней полинейропатией [1]. Стопа Шарко обычно проявляется в виде асептического воспаления и прогрессирующей дегенерации костной ткани, что может приводить к спонтанным переломам, необратимым костным деформациям и рецидивирующим язвам стоп [1]. Рентгенография стоп при ДНОАП может характеризоваться неизмененной картиной, поэтому у таких пациентов важно своевременное проведение МРТ стоп или трехфазной сцинтиграфии костей, чтобы вовремя выявить отек костного мозга, повышенную резорбцию кости в пораженной стопе и локальное снижение минеральной плотности костей [7-9]. При этом характер изменения метаболитов витамина D и маркеров костного метаболизма при стопе Шарко на разных ее стадиях все еще остается открытым вопросом.

Длительное течение СД с неудовлетворительным контролем заболевания закономерно ведет к развитию поздних его осложнений, в т.ч. к снижению функции почек. Почки являются ключевым органом, участвующим в фосфорно-кальциевом обмене, а прогрессирование ХБП ведет к дисбалансу процессов костного метаболизма и развитию МКН [10]. МКН при ХБП ассоциированы с аномальным ремоделированием костной ткани, почечной остеодистрофией и внескелетной кальцификацией [11]. Последнее приводит к избыточной кальцификации сосудов и клапанов сердца и увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний как на додиализных стадиях ХБП [12], так и у пациентов на гемодиализе [13].

Остеопения и остеопороз встречаются у пациентов с ХБП в 2-3 раза чаще, чем в общей популяции [14-16]. Известно, что риск переломов достоверно увеличивается с возрастом, тяжестью ХБП и продолжительностью диализа у пациентов с ХБП 5Д [17-19]. При этом установлено, что смертность при переломе шейки бедра значительно выше у пациентов со сниженной функцией почек [20]. При ХБП уровни витамина D и всех его метаболитов находятся под влиянием множества патогенетических процессов: снижается активность почечных ферментов-участников метаболизма витамина D в силу уменьшения количества функционирующей почечной ткани; изменяется катаболизм витамина D вследствие высоких уровней фактора роста фибробластов-23 и ПТГ, имеющих дискордантный эффект на активность 24-гидроксилазы; происходит нарушение его всасывания в кишечнике, а также значительные его потери с мочой при выраженной протеинурии [21]. Также сложностью в поддержании адекватного уровня фосфорно-кальциевого обмена является низкая комплаентность пациентов, ко-

торым показано лечение препаратами витамина D. При этом оптимальный уровень витамина D, обеспечивающий защиту от переломов, все еще требует уточнения [22].

Отдельно хотелось бы обсудить особенности изменения метаболитов витамина D в сыворотке крови у пациентов с длительным течением СД и наличием множественных его осложнений. Имеющиеся сегодня данные указывают на неоднозначный характер связи уровня витамина D и его метаболитов с СД и его осложнениями [23]. В свою очередь, Luo BA, et al. предположили, что такая противоречивость может быть связана с тем, что некоторые метаболиты витамина D могут быть значительно снижены на фоне целевых значений общего витамина D [24]. Так, данному коллективу авторов в своем метаанализе удалось доказать, что низкие уровни $25(OH)D_3$ и $1,25(OH)_2D_3$ играют значительную роль в развитии диабетической ретинопатии [24]. Butler AE, et al. установили, что у пациентов с СД 2 типа также наблюдались более низкие уровни всех метаболитов витамина D, за исключением $3\text{-epi-}25(OH)D_3$ [25]. Последнее может быть связано с меньшей биологической активностью данного метаболита, однако все же требует дальнейшего изучения, особенно у пациентов с СД. Также стоит отметить, что исследований, посвященных изучению метаболитов витамина D у пациентов ДНОАП, в литературе найдено не было. Это диктует необходимость проведения таких исследований и установления роли витамина D и всех его метаболитов в развитии стопы Шарко.

При критическом снижении функции почек и терминальной стадии ХБП инициируется ЗПТ. Минеральная плотность костей у пациентов на гемодиализе значительно ниже, чем в популяции [26]. Также, согласно ряду исследований, распространенность фосфорно-кальциевых нарушений среди пациентов, находящихся на диализе, достоверно выше, чем у пациентов без диализа [13, 26-29]. Изменения уровней ПТГ, кальция и фосфора в сыворотке крови ассоциированы с повышенной смертностью пациентов на ЗПТ [30, 31]. Учитывая, что более чем у половины пациентов на ЗПТ имеются отклонения от нормы уровня ПТГ [32], критически важно строго контролировать параметры минерального обмена у данной группы пациентов и своевременно его корректировать.

АТП является единственным способом адекватного лечения терминальной стадии ХБП, улучшая качество и продолжительность жизни пациентов [33]. Существует особый фенотип нарушений минерального обмена при ХБП после трансплантации почки [34, 35]. С одной стороны, глюкокортикостероиды, используемые в классических схемах иммуносупрессивной терапии, подавляют дифференцировку остеобластов и индуцируют апоптоз зрелых остеобластов и остеоцитов, а также способствуют формированию отрицательного кальциевого баланса в организме за счет снижения его всасывания в кишечнике и увеличения выведения с мочой [36]. С другой стороны, в позднем посттрансплантационном периоде фосфорно-кальциевые нарушения могут быть в большей степени обусловлены почечной остеодистрофией и дисфункцией трансплантата, что по клинической картине напоминает прогрессирующую ХБП [37].

Согласно международным рекомендациям, восполнение дефицита витамина D у пациентов с ХБП С3а-5 проводится как в общей популяции [38, 39]. Первым этапом лечения пациента в представленном клиническом наблюдении целесообразно назначение колекальциферола в насыщающей дозе (7000 МЕ/сут.) с последующим контролем достижения целевых значений 25(OH)D и переходом на поддерживающие дозы (2000 МЕ/сут.) через 2 мес. Вторым этапом терапии может являться комбинация колекальциферола с активным метаболитом витамина D (альфакальцидол) [40] под контролем лабораторных показателей (альбумин, креатинин, общий кальций, фосфор, ПТГ) в сыворотке. Дальнейшим этапом базовой терапии пациента необходимо рассмотреть назначение селективного активатора рецепторов витамина D (парикальцитол) [41]. Основная цель данной терапии заключается в необходимости коррекции вторичного гиперпаратиреоза, предотвращении его осложнений и снижении риска смерти пациента с персистирующими выше целевых показателями интактного ПТГ [42, 43]. Преимущество парикальцитола относительно аналогов заключается в его минимальном влиянии на уровни кальция и фосфора, а также в выраженном подавлении синтеза ПТГ. Парикальцитол имеет сниженную активность в отношении абсорбции кальция кишечником и мобилизации кальция из костей по сравнению с кальцитриолом [44]. Кроме того, парикальцитол обладает еще большим кальцитриол-неклассическим потенциалом препарата: ингибированием синтеза ренина, уменьшением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, замедлением прогрессирования нефропатии, снижением протеинурии, а также ингибированием пролиферации гладкомышечных клеток и выраженности атеросклероза [45, 46]. Важным преимуществом и обоснованием для назначения пациенту с высоким сердечно-сосудистым риском и ХБП данного препарата являются его нефропротективный и сосудистый клинические эффекты [41]. Примечательным является факт отсутствия единой позиции международных сообществ по отношению к целевым значениям ПТГ и назначению комбинированной терапии у описываемой категории пациентов, однако все они сходятся на том, что восполнение дефицита витамина D является одним из основополагающих компо-

нентов компенсации минерально-костного обмена таких пациентов [47-49].

Точно определить доминирующий механизм поражения в представленном клиническом случае сложно. С одной стороны, лабораторные отклонения в показателях фосфорно-кальциевого обмена были диагностированы спустя 13 лет после АТП, что может указывать на значимую роль иммуносупрессии и/или дисфункции трансплантата в развитии этих нарушений. С другой стороны, ДНОАП обеих стоп была диагностирована еще до АТП, что может указывать на более раннее нарушение костного метаболизма, требовавшее активного выявления. Кроме того, учитывая, что пациент перенес перелом лодыжки на следующий год после операции, можно предположить, что иммуносупрессивная терапия усугубила уже имеющиеся у пациента фосфорно-кальциевые нарушения.

Заключение

Представленный клинический случай отражает многофакторность патогенеза поражения костной ткани у больных СД (ХБП, длительный прием иммуносупрессивной терапии, включающей глюкокортикоиды, периферическая полинейропатия тяжелой степени, вторичный гиперпаратиреоз), что определяет трудности коррекции и особенности течения заболевания. Примечательно, что у описываемого пациента тяжесть дефицита витамина D могла быть обусловлена также потерей витамина с его белком-переносчиком почками, что подтверждается высоким уровнем протеинурии. Требуется дальнейшее изучение выявленных особенностей метаболизма витамина D у пациентов с ДНОАП. Необходимы поиск и разработка препаратов, направленных на регенерацию костного матрикса у больных с ДНОАП и ХБП.

Литература/References

1. Jansen RB, Svendsen OL. A review of bone metabolism and developments in medical treatment of the diabetic Charcot foot. J Diabetes Complications. 2018;32(7):708-12. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.04.010.
2. Rosskopf AB, Loupatatzis C, Pfirrmann CWA, et al. The Charcot foot: a pictorial review. Insights Imaging. 2019;10(1):77. doi:10.1186/s13244-019-0768-9.
3. Yammine K, Hayek F, Assi C. Is there an association between vitamin D and diabetic foot disease? A meta-analysis. Wound Repair Regen. 2020;28(1):90-6. doi:10.1111/wrr.12762.
4. Greenhagen RM, Frykberg RG, Wukich DK. Serum vitamin D and diabetic foot complications. Diabet Foot Ankle. 2019;10(1):1579631. doi:10.1080/2000625X.2019.1579631.
5. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. Am J Kidney Dis. 2011;58(3):374-82. doi:10.1053/j.ajkd.2011.03.020.
6. Jayedi A, Soltani S, Shab-Bidar S. Vitamin D status and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: A systematic review and dose-response meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(7):2136-45. doi:10.1210/jc.2017-00105.
7. Chantelau EA, Grützner G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? Swiss Med Wkly. 2014;144:w13948. doi:10.4414/smw.2014.13948.
8. Holmes C, Schmidt B, Munson M, Wrobel JS. Charcot stage 0: A review and consideratons for making the correct diagnosis early. Clin Diabetes Endocrinol. 2015;1:18. doi:10.1186/s40842-015-0018-0.
9. Bariteau JT, Tenenbaum S, Rabinovich A, Brodsky JW. Charcot arthropathy of the foot and ankle in patients with idiopathic neuropathy. Foot Ankle Int. 2014;35(10):996-1001. doi:10.1177/1071100714543649.
10. Patel DD, Vachhani U, Rajput A, et al. Analysis of the Prevalence and Severity of Dysregulated Bone Mineral Homeostasis in Nondialyzed Chronic Kidney Disease Patients. J Lab Physicians. 2022;14(2):144-50. doi:10.1055/s-0041-1732495.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009;(113):S1-130. doi:10.1038/ki.2009.188.
12. KDOQI, National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2006;47(5 Suppl 3):S11-145. doi:10.1053/j.ajkd.2006.03.010.
13. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2008;52(3):519-30. doi:10.1053/j.ajkd.2008.03.020.
14. Cailleaux PE, Ostertag A, Metzger M, et al. Longitudinal Bone Loss Occurs at the Radius in CKD. Kidney Int Rep. 2021;6(6):1525-36. doi:10.1016/j.ekir.2021.03.874.
15. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. J Am Soc Nephrol. 2006;17(11):3223-32. doi:10.1681/ASN.2005111194.
16. Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(11):2325-31. doi:10.1093/ndt/gfg403.
17. Moe SM, Nickolas TL. Fractures in Patients with CKD: Time for Action. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(11):1929-31. doi:10.2215/CJN.09500916.
18. Iseri K, Carrero JJ, Evans M, et al. Incidence of Fractures Before and After Dialysis Initiation. J Bone Miner Res. 2020;35(12):2372-80. doi:10.1002/jbmr.4141.
19. Naylor KL, Garg AX, Zou G, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(4):646-53. doi:10.2215/CJN.06040614.
20. Nitsch D, Mylne A, Roderick PJ, et al. Chronic kidney disease and hip fracture-related mortality in older people in the UK. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(5):1539-44. doi:10.1093/ndt/gfn678.
21. Ureña Torres PA, Souberbielle JC, Solal MC. Bone Fragility in Chronic Kidney Disease Stage 3 to 5: The Use of Vitamin D Supplementation. Metabolites. 2022;12(3):266. doi:10.3390/metabo12030266.
22. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney Int. 2017;92(1):26-36. doi:10.1016/j.kint.2017.04.006.
23. Zheng JS, Luan J, Sofianopoulou E, et al. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D metabolites and type 2 diabetes in European populations: A meta-analysis and Mendelian randomisation analysis. PLoS Med. 2020;17(10):e1003394. doi:10.1371/journal.pmed.1003394.
24. Luo BA, Gao F, Qin LL. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. Nutrients. 2017;9(3):307. doi:10.3390/nu9030307.
25. Butler AE, Dargham SR, Latif A, et al. Association of vitamin D3 and its metabolites in patients with and without type 2 diabetes and their relationship to diabetes complications. Ther Adv Chronic Dis. 2020;11:2040622320924159. doi:10.1177/2040622320924159.
26. Yun HJ, Ryoo SR, Kim JE, et al. Trabecular bone score may indicate chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) phenotypes in hemodialysis patients: a prospective observational study. BMC Nephrol. 2020;21(1):299. doi:10.1186/s12882-020-01944-0.
27. Díaz López JB, Jorgetti V, Caorsi H, et al. Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamerica. Nephrol Dial Transplant. 1998;13 Suppl 3:41-5. doi:10.1093/ndt/13.suppl_3.41.
28. Araújo SMHA, Ambrosoni P, Lobão RRS, et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. Kidney Int Suppl. 2003;(85):S54-56. doi:10.1046/j.1523-1755.63.s85.13.x.
29. Oliveira RB de, Silva EN da, Charpinel DMF, et al. Secondary hyperparathyroidism status in Brazil: Brazilian census of parathyroidectomy. J Bras Nefrol. 2011;33(4):457-62.
30. Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(6):1938-47. doi:10.1093/ndt/gfq304.
31. Fernández-Martín JL, Carrero JJ, Benedik M, et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(7):1922-35. doi:10.1093/ndt/gfs418.
32. Abrita RR, Pereira B dos S, Fernandes N da S, et al. Evaluation of prevalence, biochemical profile, and drugs associated with chronic kidney disease-mineral and bone disorder in 11 dialysis centers. J Bras Nefrol. 2018;40(1):26-34. doi:10.1590/2175-8239-JBN-3527.
33. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999;341(23):1725-30. doi:10.1056/NEJM199912023412303.
34. Torregrosa JV, Ferreira AC, Cucchiari D, Ferreira A. Bone Mineral Disease After Kidney Transplantation. Calcif Tissue Int. 2021;108(4):551-60. doi:10.1007/s00223-021-00837-0.

35. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. J Am Soc Nephrol. 2002;13(2):551-8. doi:10.1681/ASN.V132551.
36. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. Endocrinology. 2004;145(4):1835-41. doi:10.1210/en.2003-0990.
37. Torres A, Torregrosa V, Marcen R, et al. Mineral metabolism disorders, vertebral fractures and aortic calcifications in stable kidney transplant recipients: The role of gender (EMITRAL study). Nefrologia. 2016;36(3):255-67. doi:10.1016/j.nefro.2016.03.004.
38. Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. 10th edition. Diabetes mellitus. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(1S):1-148. doi:10.14341/DM12802.
39. Laevskaya MYu. Vitamin D level correction in patients with terminal stage of chronic kidney disease on dialysis. Clinical case. RMJ. Medical Review. 2019;1(I):44-8. (In Russ.) Лаевская М. Ю. Коррекция уровня витамина D у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на диализе. Клинический случай. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(I):44-8.
40. Shvarc GYa. Deficit vitamina D i ego farmakologicheskaya korrekciya. RMZh. 2009;17(7):477-86. (In Russ.) Шварц Г. Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. РМЖ. 2009;17(7):477-86.
41. Milovanova LIu, Dobrosmyslov IA, Milovanov IuS. Experience with active vitamin D metabolites in phosphorus-calcium metabolic disorders in patients with predialysis chronic kidney disease. Terapevticheskii Arkhiv. 2014;86(6):52-6. (In Russ.) Милованова Л. Ю., Добросмыслов И. А., Милованов Ю. С. Опыт применения активных метаболитов витамина D при нарушении фосфорно-кальциевого обмена у больных с додиализными стадиями хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2014;86(6):52-6.
42. Hu X, Shang J, Yuan W, et al. Effects of paricalcitol on cardiovascular outcomes and renal function in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. Herz. 2018;43(6):518-28. doi:10.1007/s00059-017-4605-y.
43. Li XH, Feng L, Yang ZH, Liao YH. Effect of active vitamin D on cardiovascular outcomes in predialysis chronic kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. Nephrology (Carlton). 2015;20(10):706-14. doi:10.1111/nep.12505.
44. Zhang T, Ju H, Chen H, Wen W. Comparison of Paricalcitol and Calcitriol in Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. Ther Apher Dial. 2019;23(1):73-9. doi:10.1111/1744-9987.12760.
45. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1931-42. doi:10.1210/jc.2011-0398.
46. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. Hypertension. 2008;52(2):249-55. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.11315.
47. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
48. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011). 2017;7(1):1-59. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001.
49. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology (Saint-Petersburg). 2021;25(5):10-82. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021;25(5):10-82.

АТП — аллотрансплантация почки, ДНОАП — диабетическая нейроостеоартропатия, ЗПТ — заместительная почечная терапия, МКН — минерально-костные нарушения, ПТГ — паратгормон, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 19-15-00243-П.

Ярославцева М. В. — к.м.н., врач-эндокринолог, с.н.с. отделения диабетической стопы, ORCID: 0000-0003-3797-9788, Эль-Тарави Я. А.* — врач-ординатор, ORCID: 0000-0002-4218-4456, Бондаренко О. Н. — к.м.н., врач-эндокринолог, в.н.с. отделения диабетической стопы, ORCID: 0000-0002-2654-9451, Поваляева А. А. — врач-эндокринолог, ассистент методического аккредитационно-симуляционного центра, ORCID: 0000-0002-7634-5457, Пигарова Е. А. — д.м.н., врач-эндокринолог, в.н.с. отделения нейроэндокринологии, ORCID: 0000-0001-6539-466X.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yasmin.el-taravi@bk.ru

Рукопись получена 23.12.2022 **Рецензия получена** 16.03.2023 **Принята к публикации** 18.04.2023

Relationships and Activities. The research was carried out with financial support of Russian Science Foundation № 19-15-00243-П.

Yaroslavtseva M. V. ORCID: 0000-0003-3797-9788, El-Taravi Ya. A.* ORCID: 0000-0002-4218-4456, Bondarenko O. N. ORCID: 0000-0002-2654-9451, Povaliaeva A. A. ORCID: 0000-0002-7634-5457, Pigarova E. A. ORCID: 0000-0001-6539-466X.
*Corresponding author: yasmin.el-taravi@bk.ru

Received: 23.12.2022 **Revision Received:** 16.03.2023 **Accepted:** 18.04.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-6
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Синдром гиперкальциемии: дифференциально-диагностический поиск и тактика лечения

Демидова Т. Ю.[1], Лобанова К. Г.[1], Короткова Т. Н.[2]

[1]ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; [2]ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия.

Гиперкальциемия является частой лабораторной находкой. Наиболее распространенными причинами высокого кальция в крови являются первичный гиперпаратиреоз, третичный гиперпаратиреоз, рак околощитовидных желез, злокачественные новообразования, длительная терапия препаратами лития и тиазидными диуретиками, интоксикация витамином D, требующие совершенно разного подхода к лечению. Именно поэтому врачу-клиницисту важно уметь проводить дифференциально-диагностический поиск синдрома гиперкальциемии для того, чтобы установить причину высокого кальция в крови и определить верную тактику ведения пациентов.

Ключевые слова: гиперкальциемия, бисфосфонаты, деносумаб, первичный гиперпаратиреоз, злокачественные новообразования.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Лобанова К. Г., Короткова Т. Н. Синдром гиперкальциемии: дифференциально-диагностический поиск и тактика лечения. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(1):66-77. doi: 10.15829/2713-0177-2023-6. EDN OVSNAJ

Hypercalcemia syndrome: differential diagnostic search and treatment tactics

Demidova T. Yu.[1], Lobanova K. G.[1], Korotkova T. N.[2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; [2]Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia.

Hypercalcemia is a common laboratory finding. The most common causes of high blood calcium are primary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism, parathyroid cancer, malignant neoplasms, long-term therapy with lithium and thiazide diuretics, vitamin D intoxication, which require a different approach to treatment. Therefore, it is important for a doctor to be able to conduct a differential diagnostic search for hypercalcemia syndrome in order to establish the cause of high blood calcium and determine the correct tactics for managing patients.

Keywords: hypercalcemia, bisphosphonates, denosumab, primary hyperparathyroidism, malignancy.

For citation: Demidova T. Yu., Lobanova K. G., Korotkova T. N. Hypercalcemia syndrome: differential diagnostic search and treatment tactics. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(1):66-77. doi: 10.15829/2713-0177-2023-6. EDN OVSNAJ

Введение

Кальций является наиболее распространенным внеклеточным катионом в организме человека. При этом до 99% элементарного кальция депонируется в костной ткани, 0,6% — в мягких тканях, 0,1% — во внеклеточной жидкости (в т.ч. 0,03% — в плазме крови) [1]. Важной характеристикой кальция является то, что он может быстро транспортироваться как из клеток в кровоток, так и наоборот, из кровотока в клетки, посредством слаженной работы кальциевых каналов: аденозинтрифосфатаза зависимых Ca^{2+}/H^{+} и Na^{+}/Ca^{2+} обменников [2]. Различают быстро обменивающийся пул кальция, составляющий ~500 ммоль/сут., и медленно обменивающийся пул — 7-7,5 ммоль/сут. [3]. Однако только 1% внутриклеточного кальция может немедленно уравновешиваться с внеклеточным кальцием [1].

Ситуация, когда уровень кальция превышает норму, называется гиперкальциемией. Гиперкальциемия подразделяется на легкую, умеренную и тяжелую,

в зависимости от содержания кальция: легкая диагностируется при уровне кальция общего в крови <3,0 ммоль/л, умеренная при уровне кальция общего, равном 3,0-3,5 ммоль/л, и тяжелая при уровне кальция общего >3,5 ммоль/л [2]. При этом нормальный уровень кальция общего в крови равен 2,1-2,55 ммоль/л. Важно отметить, что гипоальбуминемия связана с занижением уровня кальция в крови, именно поэтому целесообразно ориентироваться не на уровень общего кальция, а на уровень кальция, скорректированного по альбумину. Для расчета кальция, скорректированного по альбумину, используется следующая формула: Скорректированный общий Ca^{+2} (ммоль/л) = измеренный Ca^{+2} в сыворотке (ммоль/л) + 0,02 × (40 — сывороточный альбумин, г/л) [4].

Также для оценки кальциемии можно использовать ионизированный кальций. Однако часто лаборатории оценивают концентрацию ионизированного кальция исходя из уровня кальция общего в крови, именно поэтому при исключении наличия гиперкальциемии целесообразно воспользоваться формулой расчета кальция, скорректированного по альбумину [1, 4].

Гомеостаз кальция

В гомеостазе кальция участвуют три фактора: паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D и кальцитонин. ПТГ является наиболее важным регулятором кальция и фосфора в организме. Так, прогрессивное снижение концентрации кальция в крови стимулирует выработку ПТГ околощитовидными железами (ОЩЖ). На уровне почек ПТГ контролирует процессы канальцевой реабсорбции кальция и секреции фосфора и увеличивает почечное гидроксилирование прогормона 25-гидроксивитамина Д до 1,25-дигидроксивитамина Д (кальцитриола), являющегося активной формой витамина D. Кальцитриол, в свою очередь, стимулирует абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, активирует реабсорбцию кальция и фосфора в канальцах почек и контролирует отложение кальция в костной ткани. При этом кальцитриол и ПТГ увеличивают экспрессию лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-β (RANKL) на поверхности остеобластов и снижают синтез белка остеопротегерина. Это приводит к тому, что рецепторы активатора ядерного фактора каппа-β (RANK) на преостеокластах начинают связываться со своими лигандами — RANKL. Данное взаимодействие запускает процесс дифференцировки преостеокластов до остеокластов. Остеокласты инициируют процесс резорбции костной ткани. В крови увеличивается уровень кальция и фосфора. При этом фосфор активирует остеобласты, и они начинают продуцировать фактор роста фибробластов-23, который снижает процесс активации витамина D в почках. Избыток фосфора удаляется из кровотока за счет фосфатурического действия ПТГ и эффектов фактора роста фибробластов-23. Повышенный уровень кальция в крови ингибирует активность ОЩЖ. Синтез ПТГ снижается. Круг замыкается. Следствием этого хорошо отрегулированного механизма является восстановление адекватной концентрации кальция в крови [1, 5, 6].

Помимо ПТГ и кальцитриола в поддержании концентрации кальция в крови участвует кальцитонин. Кальцитонин — это гормон, вырабатываемый парафолликулярными С-клетками щитовидной железы в ответ на резкое повышение концентрации кальция. Под действием кальцитонина снижаются процессы резорбции костной ткани и реабсорбции кальция и фосфора в почках. Важно отметить, что кальцитонин является второстепенным гормоном, регулирующим гомеостаз кальция в организме. Так, например, после тиреоидэктомии не отмечается гиперкальциемии, ассоциированной со снижением уровня кальцитонина. Тем не менее за счет эффектов в отношении уменьшения резорбции костной ткани, кальцитонин одобрен FDA для лечения остеопороза (не является препаратом первой линии). Более того, кальцитонин показан при гиперкальциемии злокачественного генеза, а также при болезни Педжета [2, 7].

Причины гиперкальциемии

Важно отметить, что гиперкальциемия — это синдром, подтверждающийся лабораторно при кальции в крови, превышающем 2,55 ммоль/л. После выявления гиперкальциемии необходимо установить причину повышенного кальция в связи с тем, что правильно установленный диагноз определяет дальнейшую тактику ведения пациента [2, 4].

По данным Sulaiman S, et al., наиболее частыми причинами гиперкальциемии являются злокачественные новообразования, первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), интоксикация витамином D и тяжелая печеночная недостаточность, распространенность которых среди госпитализированных в стационар пациентов составляет 41,3%, 32,7%, 8,7% и 2,7%, соответственно [8]. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными исследованиями. Так, в большинстве научных работ ключевыми причинами гиперкальциемии являются онкологические заболевания и ПГПТ (составляют до 80-90% всех случаев), а интоксикация витамином D достигает 8,8% [9-11]. Важно отметить, что еще одной причиной развития гиперкальциемии является развитие третичного гиперпаратиреоза (ТГПТ) на фоне длительно текущего вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у лиц с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП). Так, в исследовании Lee CT, et al. было показано, что у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом, рас-

Рис. 1. Редкие причины гиперкальциемии. Адаптировано из Motlaghzadeh Y, et al. [13].
Сокращения: ПТГ — паратиреоидный гормон, СПИД — синдром приобретённого иммунного дефицита.

пространенность гиперкальциемии, ассоциированной с ТГПТ, достигала 32,4% [12].

Редкие причины гиперкальциемии представлены на рисунке 1 [11].

По данным большинства исследований, гиперкальциемия ассоциирована с повышенной смертностью. Правильно проведенный дифференциально-диагностический поиск причины высокого кальция в крови определяет своевременную инициацию лечения основного заболевания и гиперкальциемии, что является крайне важным для врача-клинициста [8, 13].

Клинические проявления гиперкальциемии

Уровень кальция в крови, а также время развития гиперкальциемии определяют выраженность симптоматики при гиперкальциемии. Так, легкая гиперкальциемия, как правило, протекает бессимптомно. Хроническая легкая и умеренная гиперкальциемия ассоциированы с развитием мочекаменной болезни, остеопенией и остеопорозом, мышечной слабостью, запорами, кальцификацией стенок сосудов (атеросклероз, артериальная гипертензия), депрессией и когнитивными расстройствами [2, 4].

Однако быстро развивающаяся гиперкальциемия сопровождается дегидратацией за счет того, что избыток кальция в кровотоке вызывает вазоконстрикцию афферентных артериол в клубочках почек, что снижает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. Более того, гиперкальциемия способствует ингибированию работы кальций-зависимых натрий-хлоридных транспортеров в канальцах почек. Снижается реабсорбция натрия, а следовательно, снижается объем циркулирующей крови. Снижение объема циркулирующей крови активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему для того, чтобы реабсорбировать как можно больше ионов натрия, однако совместно с ионами натрия реабсорбируется и кальций. Гиперкальциемия усугубляется. Такие клинические проявления, как запор, тошнота, боль в животе, сухость во рту, полиурия, никтурия, полидипсия, свойственные для умеренной гиперкальциемии, сменяются симптомами тяжелой гиперкальциемии: развиваются нервно-мышечные симптомы, включая слабость скелетных мышц, спутанность сознания, делирий, психоз, ступор. На электрокардиограмме выявляется укорочение интервала QT, возникают аритмии, особенно у пациентов, принимающих дигоксин [2].

Гиперкальциемия >3,5 ммоль/л может спровоцировать развитие гиперкальциемического криза, проявляющегося олигурией или анурией, остановкой сердца, сопором и комой [2, 4].

Таким образом, несмотря на то, что в большинстве случаев гиперкальциемия носит бессимптомный характер, процесс кальцификации стенок сосудов и внутренних органов, а также резорбция костной ткани приводят к развитию артериальной гипертензии, атеросклероза, остеопороза, увеличивающих риск развития неблагоприятного прогноза, особенно в группе пожилых пациентов. Резкое повышение уровня кальция в крови, которое может наблюдаться при раке ОЩЖ или при гиперкальциемии злокачественных новообразований, увеличивает риск возникновения ургентного состояния, ги-

перкальциемического криза, нередко приводящего к летальному исходу. Именно поэтому, каждому пациенту с гиперкальцемией необходимо проведение диагностического поиска повышенного кальция крови для того, чтобы своевременно назначить адекватное лечение основного заболевания и нормализовать уровень кальция в крови.

Диагностика гиперкальциемии, ассоциированной с повышенным уровнем ПТГ

К основным причинам развития гиперкальциемии, ассоциированной с повышенным уровнем ПТГ, относят ПГПТ, терапию препаратами лития и тиазидными диуретиками, синдром гипокальциурической гиперкальциемии (СГГ) и ТГПТ [2].

ПГПТ — заболевание, характеризующееся патологией ОЩЖ или нескольких ОЩЖ (как правило, аденома), приводящей к гиперпродукции ПТГ и, следовательно, к повышению уровня кальция в крови [2]. При ПГПТ примерно в 80% случаев патологический процесс затрагивает одну ОЖЩ, в 2-4% — 2 или 3 ОЩЖ, в 15% случаев — все четыре ОЩЖ [2, 4]. Распространенность ПГПТ, ассоциированного с аденомой ОЩЖ, выше у женщин (23/10000 человек), чем у мужчин (8,5/10000 человек); пик заболеваемости приходится на седьмое десятилетие жизни [2].

Менее чем в 1% случаев причиной гиперкальциемии на фоне высокого уровня ПТГ может являться рак ОЩЖ [4]. Для рака ОЩЖ характерна одинаковая распространенность патологии как среди мужчин, так и среди женщин; пик заболеваемости приходится на 40-50 лет [2].

У большинства пациентов с аденомой ОЩЖ, являющейся причиной развития ПГПТ, симптомы гиперкальциемии отсутствуют. При этом на фоне высокого уровня ПТГ (как правило, не более 2-кратного повышения от верхней границы нормы (ВГН)), кальций повышается незначительно [4]. Более того, в 0,4-16% случаев кальций может быть в пределах ВГН (нормокальциемический вариант ПГПТ) [14]. Напротив, для пациентов с раком ОЩЖ характерна тяжелая и симптоматическая гиперкальциемия (уровень кальция общего >3,0 ммоль/л), с высокой вероятностью развития гиперкальциемического криза на фоне резко повышенного уровня ПТГ (более, чем 3-х кратное повышение от ВГН). Также для рака ОЩЖ характерно наличие "масс-эффекта", клинически проявляющегося ощущением инородного тела в горле за счет выраженного объема образования (часто >3 см) [2, 4].

Другими причинами гиперкальциемии на фоне повышенного уровня ПТГ может являться терапия препаратами лития или тиазидными диуретиками. Так, гиперкальциемия встречается более чем в 20% случаев среди лиц, получающих терапию препаратами лития по поводу биполярного расстройства или депрессии [15]. Механизм, с помощью которого литий может вызывать гиперкальциемию, изучен недостаточно, однако предполагается, что литий токсически действует на ОЩЖ, провоцируя гиперсекрецию ПТГ. Второй предполагаемый механизм гиперкальциемии связан с антагонистическим действием препаратов лития по отношению к кальций-чувствительным рецепторам, расположенным на поверхности ОЩЖ. В результате отрицательная обратная связь, основанная на подавлении секреции ПТГ при росте концентрации кальция в крови, перестает функционировать. ОЩЖ начинают бесконтрольно синтезировать ПТГ, несмотря на повышенный уровень кальция в крови. В свою очередь, избыток ПТГ приводит к еще большей гиперкальциемии [16].

Стоит отметить, что гиперкальциемия и повышение уровня ПТГ отмечаются не ранее, чем через 2 года после инициации терапии препаратами лития. При этом клиника гиперкальциемии стертая. Диагноз выставляется на основании данных анамнеза, а также на основании данных лабораторных исследований (повышение уровней ПТГ и кальция в крови) [17].

В отношении тиазидных диуретиков установлено, что длительная терапия данными препаратами ассоциирована с блокадой тиазид-чувствительного переносчика NaCl в дистальных извитых канальцах почек, что приводит к увеличению экскреции натрия (антигипертензивный эффект) и реабсорбции кальция. При этом концентрация кальция в крови повышается независимо от уровня ПТГ и возникает, как правило, спустя 5 лет после инициации терапии [18].

Пациенты с тиазид-ассоциированной гиперкальциемией клинически напоминают пациентов с ПГПТ: большинство пациентов пожилые женщины, клиника гиперкальциемии отсутствует или проявляется в виде артериальной гипертензии, остеопении или остеопороза, имеется умеренно повышенный уровень ПТГ. Механизм повышения уровня ПТГ на фоне приема тиазидных диуретиков в настоящее время не до конца изучен, однако считается, что препараты токсически действуют на ОЩЖ, приводя к повышению секреции гормона [18]. Диагноз выставляется на основании гиперкальциемии и анамнестических данных.

Важно отметить, что если причиной повышения кальция и ПТГ являлась терапия препаратами лития или тиазидными диуретиками, при отмене препаратов отмечается нормализация уровня ПТГ. Если через 3-6 мес. после отмены терапии уровень ПТГ не нормализуется — подозревается наличие ПГПТ, требующего визуализации измененной ОЩЖ с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) ("золотой стандарт" диагностики) [4].

Еще одной причиной повышения уровня кальция на фоне высокого уровня ПТГ является СГГ.

СГГ — это генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, ассоциированное с мутацией в гене рецептора, чувствительного к концентрации кальция в крови, расположенного на поверхности ОЩЖ. В норме повышенная концентрация кальция в крови активирует данный рецептор, что приводит к снижению продукции ПТГ и кальциурии. Однако при СГГ кальциемия не улавливается кальций-чувствительным рецептором, в результате чего продукция ПТГ перестает подчиняться концентрации кальция в крови, развивается гиперкальциемия на фоне повышенного ПТГ и гипокальциурии. Именно гипокальцийурия является отличительной чертой СГГ [19].

Таким образом, с целью проведения дифференциально-диагностического поиска между ПГПТ и СГГ целесообразно оценить суточную экскрецию кальция и креатинина с мочой с расчетом почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина [4]. Так, для СГГ характерно значение отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина <0,01, в то время как для ПГПТ свойственно значение индекса >0,02 [4]. Также важно отметить, что определение суточной экскреции кальция с мочой не только помогает исключить наличие СГГ, но и позволяет оценить риск возникновения и прогрессирование нефролитиаза при ПГПТ, требующего безотлагательного радикального лечения. Так, при суточной экскреции кальция с мочой >10 ммоль/сут. целесообразно проведение паратиреоидэктомии [4].

Также патологией, ассоциированной с гиперкальциемией на фоне повышенного уровня ПТГ, является ТГПТ. ТГПТ — это заболевание-исход тяжелого плохо контролированного ВГПТ, при котором длительная гиперплазия ОЩЖ сменяется автономным функционированием ОЩЖ. При этом, как правило, поражается несколько или все ОЩЖ [20].

ТГПТ характерен для пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную терапию программным гемодиализом или перитонеальным диализом, или имеющих в анамнезе трансплантацию почки [20]. Диагноз ТГПТ устанавливается на основании высокого уровня ПТГ, кальция и фосфора в крови на фоне длительно текущего ВГПТ (по данным анамнеза) [21].

Таким образом, для установления причины развития гиперкальциемии на фоне высокого уровня ПТГ крайне важным этапом диагностики является сбор анамнеза: установление названий и длительности приема всех получаемых лекарственных средств, выявление наличия семейной гиперкальциемии, наличия ХБП, ВГПТ в анамнезе. Однако ключевым этапом диагностики при синдроме гиперкальциемии является оценка лабораторных показателей: фосфора, альбумина (с расчетом кальция, скорректированного по альбумину), креатинина, ПТГ в крови и клиренса кальция и креатинина с мочой. При диагностировании гиперкальциемии, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов или с СГГ, клинические проявлений гиперкальциемии, как правило, отсутствуют, гиперкальциемия легкая (до 3,0 ммоль/л). Целесообразно динамически наблюдать за уровнем кальция и ПТГ в крови. При выявлении ПГПТ необходимо топическое выявление изменённой ОЩЖ ("золотой стандарт" — УЗИ ОЩЖ), а также оценка состояния органов-мишеней: проведение денситометрии с целью исключения наличия остеопении или остеопороза, выполнение УЗИ почек с целью исключения наличия нефролитиаза или нефрокальциноза, проведение эзофагогастроскопии для исключения наличия язвенной болезни желудка [4]. При диагностировании ТГПТ целесообразно проведение денситометрии и исследование клапанного аппарата сердца и периферических артерий, проведение оценки риска развития сердечно-сосудистых катастроф, подготовка пациента к планирующемуся хирургическому удалению ОЩЖ [20].

Диагностика гиперкальциемии при пониженном уровне ПТГ

К наиболее частым причинам гиперкальциемии на фоне пониженного уровня ПТГ относят гиперкальциемию злокачественных новообразований и интоксикацию витамином D [2].

У онкологических больных гиперкальциемия встречается в 10-30% случаев. Причинами гиперкальциемии являются образование белка, схожего по своему химическому составу с ПТГ (паратгормон-родственный протеин (ПРП)), метастазирование в кости, чрезмерная активация внепочечного витамина D и эктопическая секреция ПТГ [2]. ПРП способен связываться с рецепторами ПТГ на остеокластах, стимулировать синтез RANK и, следовательно, активировать процессы костной резорбции, приводя к повышению уровня кальция в крови [2]. Наиболее часто образование ПРП отмечается на фоне опухолей головы и шеи, рака пищевода, легких, молочной железы, почек, яичников, эндометрия и мочевого пузыря [22]. Некоторые виды опухолей, например, лимфома Ходжкина, неходжскинская лимфома, множественная миелома и др., способны продуцировать непосредственно ПТГ, приводя к эктопической продукции данного гормона [2]. Также причиной гиперкальциемии у онкобольных является метастазирование опухоли в кости (рак молочной железы, рак почек, рак простаты) [2]. Дело в том, что метастазы стимулируют процессы синтеза интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-3, фактора некроза опухоли-альфа и трансформирующего фактора роста-бета, которые, в свою очередь, стимулируют остеобласты к выработке RANKL и активируют остеокласты, запускающие процесс костной резорбции [22]. Наиболее редкой причиной гипер-

кальциемии на фоне опухолей является внепочечная активация витамина D (образование кальцитриола), встречающаяся при лимфоме и раке яичников [2].

С точки зрения диагностики стоит отметить, что для гиперкальциемии злокачественных новообразований характерно выраженное повышение кальция в крови (>3,5 ммоль/л) на фоне пониженного уровня ПТГ. Это является ведущим лабораторным отличием гиперкальциемии злокачественных новообразований от гиперкальциемии при раке ОЩЖ, когда выраженная гиперкальциемия (>3,5 ммоль/л) сопровождается повышением уровня ПТГ (более, чем в 3-4 раза выше ВГН) [23].

Важно, что выраженность гиперкальциемии у онкобольных коррелирует с выживаемостью. Так, показано, что после выявления гиперкальциемии риск смерти у онкологических пациентов через 1 мес. увеличивается до 50%, через 3 мес. — до 75% [24]. Это доказывает необходимость предотвращения повышения уровня кальция в крови у онкобольных и определяет необходимость своевременной диагностики и лечения основного заболевания.

Еще одной причиной гиперкальциемии на фоне сниженного уровня ПТГ является интоксикация витамином D. Несмотря на то, что эпидемиология интоксикации витамином D изучена недостаточно, имеются данные о том, что гиперкальциемия встречается в 4% случаев среди всех клинических проявлений передозировки данным витамином [25].

Основными причинами увеличения определения уровня 25(OH)витD в крови, а также увеличения назначения препаратов витамина D пациентам являются популяризация нутрициологии и диетологии, улучшение скрининга и диагностики минерально-костных нарушений, увеличение распространенности недостаточности и дефицита витамина D в мире, а также появление научных данных о роли витамина D в профилактике развития онкологических, сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний, а также иммунодефицитных состояний [26]. Данные французской базы медицинского страхования демонстрируют, что в период с 2008 по 2013гг динамика количества исследований витамина D увеличилась в 8,4 раза. На фоне увеличения диагностики гиповитаминоза витамина D также увеличилось и назначение препаратов витамина D [26]. В свою очередь, увеличение назначения препаратов витамина D привело к появлению случаев интоксикации. Ретроспективный анализ Galior K, et al. показал, что основными причинами интоксикации витамином D являлись назначение экстремально высоких доз витамина D, несоблюдение рекомендаций врача касаемо дозы и длительности приема препаратов, необоснованное назначение препаратов с целью "улучшения здоровья". При этом симптомы интоксикации витамином развивались при уровне 25(OH)витD от 150 до 1220 нг/мл и при уровне кальция в сыворотке от 11,1 до 23,1 мг/дл (эквивалентно 2,75-5,75 ммоль/л) [27].

Таким образом, интоксикация витамином D подтверждается при повышении уровня 25(OH)витD >150 нг/мл на фоне гиперкальциемии, гиперфосфатемии и гиперкальциурии. При этом уровень ПТГ снижен или лабораторно не определяется. Наличие у пациентов гиперфосфатемии помогает отдифференцировать интоксикацию витамином D от ПГПТ, при котором уровень ПТГ может находиться на ВГН, а фосфор — на нижней границе нормы или снижен за счет фосфатурического действия ПТГ [28].

Комплексная модель диагностики синдрома гиперкальциемии

Первоначально обследование пациентов с гиперкальциемией включает повторную оценку уровня кальция, скорректированного по альбумину, исследование сывороточных уровней ПТГ, фосфора, креатинина, 25(OH)витD. На основании этих результатов может возникнуть необходимость в проведении других лабораторных тестов, таких как кальций и креатинин в суточной моче.

Важно подчеркнуть, что визуализирующие исследования не являются обязательными для проведения дифференциальной диагностики синдрома гиперкальциемии, однако визуализация ОЩЖ необходима при подозрении на ПГПТ или рак ОЩЖ. Кроме того, визуализирующие исследования могут быть проведены для уточнения топической локализации злокачественного новообразования, диагностики нефролитиаза, остеопороза, язвенной болезни, кальциноза стенок сосудов и клапанного аппарата сердца, свойственных для гиперкальциемии.

Комплексная модель дифференциальной диагностики при синдроме гиперкальциемии представлена на рисунке 2 [2, 4, 20, 21, 23, 28].

Лечение синдрома гиперкальциемии

Внутривенная регидратационная терапия является первой мерой в лечении выраженной симптоматической гиперкальциемии. Инфузионная терапия должна восполнять дефицит натрия и воды, а также стимулировать связанный с натрием диурез кальция в проксимальных почечных канальцах, поскольку эти два иона движутся однонаправленно в этой части нефрона. В настоящее время не существует рандомизированных клинических исследований, сравнивающих различные типы инфузионных препаратов у пациентов с гиперкальциемией, но наиболее правильным является назначение 0,9% NaCl, поскольку он содержит больше натрия, чем сбалансированные растворы. Однако важно подчеркнуть, что тип вводимой жидкости всегда должен быть индивидуально подобран в соответствии с электролитами крови, а также с нарушениями кислотно-основного со-

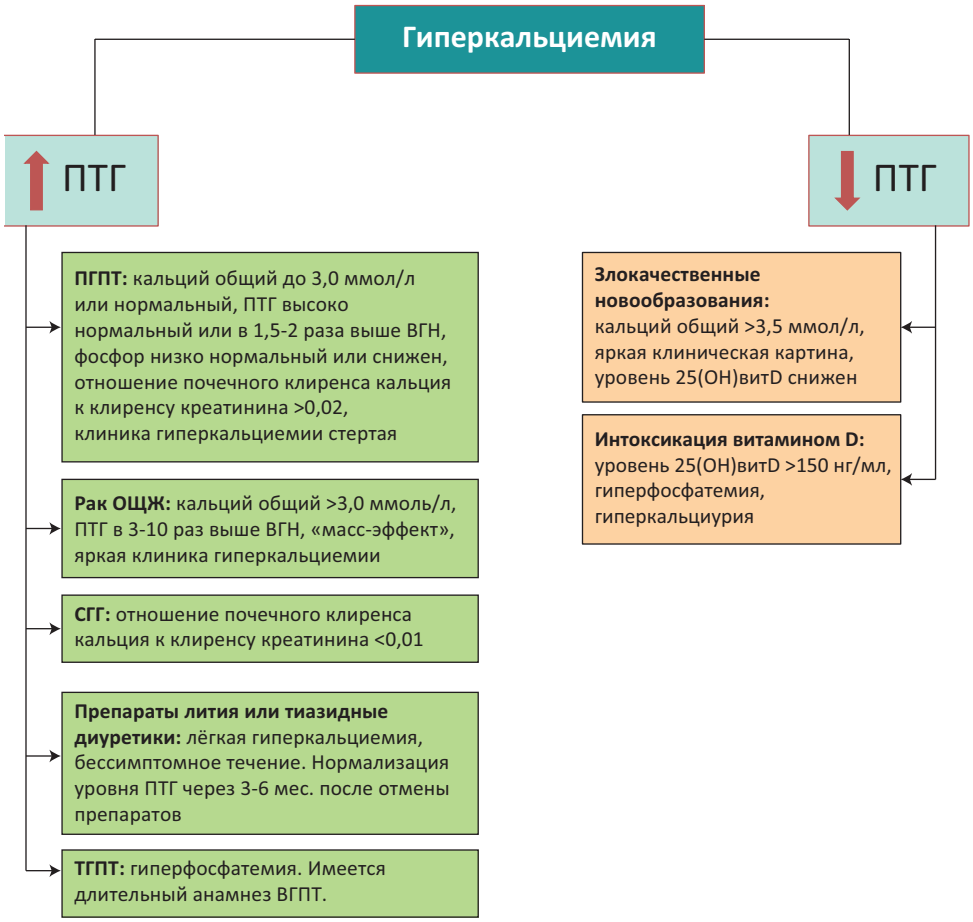


Рис. 2. Комплексная модель дифференциальной диагностики при синдроме гиперкальциемии [2, 4, 21, 22, 24, 29].
Сокращения: ВГН — верхняя граница нормы, ВГПТ — вторичный гиперпаратиреоз, ОЩЖ — околощитовидная железа, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТГ — паратиреоидный гормон, СГГ — синдром гипокальциурической гиперкальциемии, ТГПТ — третичный гиперпаратиреоз.

стояния. Обычно терапия 0,9% NaCl инициируется с 1000-2000 мл, затем инфузия продолжается в режиме 200-300 мл/ч. Гидратация должна обеспечить диурез от 100 до 150 мл/ч, способствуя эффективному кальциурезу [2]. Пациентам, резистентным к инфузионной терапии, назначается кальцитонин в дозе 4 ЕД/кг каждые 12 ч внутримышечно или подкожно с двукратным увеличением дозы при отсутствии прогрессивного снижения кальциемии в течение 24 ч терапии [16].

Помимо проведения инфузионной терапии оправданно назначение препаратов для снижения резорбции костной ткани (бисфосфонаты и деносумаб), глюкокортикостероидов (ГКС), кальцимиметиков [2]. Однако разнообразные причины развития гиперкальциемии диктуют необходимость в выборе различных лекарственных средств для снижения кальция в крови. Ниже рассматриваются варианты лечения синдрома гиперкальциемии в зависимости от причин развития данного патологического состояния.

Лечение гиперкальциемии при ПГПТ

Согласно отечественным рекомендациям по лечению пациентов с ПГПТ, "золотым стандартом" лечения ПГПТ является проведение паратиреоидэктомии. Показания к хирургическому лечению представлены на рисунке 3 [4].

Однако в случае бессимптомного течения ПГПТ на фоне отсутствия показаний к хирургическому удалению измененной ОЩЖ возможна консервативная терапия [4]. Идеальная медикаментозная терапия ПГПТ должна быть эквивалентна паратиреоидэктомии: должна нормализовывать уровни кальция и ПТГ в крови, снижать экскрецию кальция с мочой и снижать риск образования камней в почках, а также увеличивать минеральную плотность костной ткани и снижать риск низкоэнергетичных переломов. К сожалению, ни одно доступное в настоящее время лекарственное средство, зарегистрированное для лечения ПГПТ, не отвечает всем этим критериям.

В отношении коррекции гиперкальциемии у пациентов с ПГПТ обсуждается возможность использования бисфосфонатов, деносумаба и цинакальцета. В большинстве опубликованных исследований было показано, что среди пациентов с ПГПТ бисфосфонаты не оказывали выраженного влияния

Рис. 3. Показания к проведению паратиреоидэктомии при ПГПТ.
Сокращения: ВГН — верхняя граница нормы, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

в отношении коррекции гиперкальциемии [29, 30]. Аналогичным образом в исследовании Miyaoka D, et al. было показано, что деносумаб также не оказывал выраженного снижения уровня кальция в крови у лиц с ПГПТ [31]. Напротив, в систематическом обзоре, посвященном оценке эффективности цинакальцета у пациентов с ПГПТ, было продемонстрировано, что цинакальцет является высоко эффективным средством в отношении снижения уровня кальция в крови: у 90% пациентов отмечалось снижение уровня кальция на 0,412 ммоль/л (95% доверительный интервал 0,343-0,481 ммоль/л) по сравнению с исходным уровнем. Интересно, что более выраженное снижение кальция в крови на фоне приема цинакальцета наблюдалось тогда, когда исходный уровень кальция был >3,0 ммоль/л [31]. Таким образом, в отношении коррекции гиперкальциемии у пациентов с ПГПТ целесообразно назначение кальцимиметиков. Бисфосфонаты и деносумаб могут использоваться дополнительно с целью предотвращения потери минеральной платности костной ткани и снижения риска развития низкоэнергетичных переломов.

Важно, что потребление кальция у пациентов с ПГПТ должно составлять 1000-1200 мг/сут. и не должно отличаться от населения в целом [33]. Дело в том, что низкое потребление кальция стимулирует выработку и секрецию ПТГ. Так, в исследовании Paik J, et al., оценивающем связь между потреблением кальция и риском развития ПГПТ, было показано, что относительный риск ПГПТ был достоверно ниже (относительный риск 0,56, 95% доверительный интервал 0,37-0,86, p=0,009) в группе с самым высоким квантилем потребления кальция с пищей по сравнению с самым низким квантилем. Это позволяет предположить, что низкое потребление кальция может способствовать пролиферации и гиперплазии ОЩЖ, а также стимулировать продукцию ПТГ [34].

Лечение гиперкальциемии при раке ОЩЖ

Единственным эффективным методом лечения рака ОЩЖ является паратиреоидэктомия. Важно отметить, что опухоль не является радиочувствительной, поэтому лучевая терапия, как правило, не проводится. Более того, традиционные химиотерапевтические препараты не оказывают должного влияния на регресс карциномы ОЩЖ [2, 4].

Борьба с гиперкальциемией основана на назначении кальцимиметиков. При этом кальцимиметики назначаются или до проведения хирургического вмешательства с целью стабилизации уровня кальция в крови, или при неоперабельных опухолях как паллиативная помощь [4].

Также у пациентов с раком ОЩЖ при тяжелой гиперкальциемии, когда терапия кальцимиметиками неэффективна или противопоказана, могут дополнительно назначаться внутривенные бисфосфонаты или деносумаб. Важно отметить, что бисфосфонаты и деносумаб способствуют нормализации кальция в крови за счет предотвращения выведения кальция из костей, следовательно, данные препараты в некотором роде перекрывают эффекты избытка ПТГ на костную ткань. Тем не менее бисфосфонаты эффективны в краткосрочной перспективе, длительный прием препаратов не позволяет поддерживать кальций в пределах нормальных значений. Более длительный и стойкий эффект в отношении контроля кальция в крови, а также более эффективное снижение кальциемии возможно при использовании деносумаба [2, 4].

Лечение гиперкальциемии, ассоциированной с приемом препаратов лития

В отношении лечения гиперкальциемии, ассоциированной с приемом препаратов лития, уста-

новлено, что лечение гиперкальциемии следует начинать в случае развития клинической симптоматики гиперкальциемии или при повышении уровня кальция в крови >15 мг/дл (эквивалентно 3,75 ммоль/л) независимо от наличия или отсутствия симптомов [16].

Краеугольным камнем лечения острой гиперкальциемии является агрессивная инфузионная терапия 0,9% хлорида натрия с целевым диурезом не <200 мл/ч. Пациентам, резистентным к инфузионной терапии, возможно проведение форсированного диуреза или/и назначение кальцитонина в дозе 4 ЕД/кг каждые 12 ч до стабилизации кальциемии [16].

Стратегии долгосрочного лечения гиперкальциемии, ассоциированной с терапией препаратами лития, включают хирургическую резекцию ОЩЖ или длительную терапию кальцимиметиками с динамическим контролем уровня кальция в крови. При этом в настоящее время проспективные рандомизированные исследования, оценивающие эффективность медикаментозной терапии и хирургического лечения у пациентов с гиперкальциемией, ассоциированной с приемом лития, отсутствуют. Однако важно понимать, что литий токсически действует на все ОЩЖ, следовательно, риск рецидива после хирургического лечения крайне высок. С другой стороны, в связи с тем, что литий токсически действует на все ОЩЖ, терапия кальцимиметиками оправдана только при кратковременном приеме данных препаратов [16, 35]. Bernstein J, et al. было высказано предположение, что пациентам с бессимптомной гиперкальциемией или легкой гиперкальциемией целесообразно назначение цинакальцета, а пациентам с тяжелой гиперкальциемией — проведение паратиреоидэктомии [36]. Аналогичным образом, Houweling BM, et al. было рекомендовано рассматривать хирургическое лечение в случае, если через 1-2 года после отмены препаратов лития не отмечается нормализации уровня кальция в крови [37]. Таким образом, в настоящее время имеются ограниченные данные о ведении пациентов с гиперкальциемией, ассоциированной с приемом препаратов лития. Необходимо проведение исследований, определяющих показания к радикальному лечению и медикаментозной терапии.

Лечение гиперкальциемии, ассоциированной с приемом тиазидных диуретиков

Лечение гиперкальциемии, ассоциированной с приемом тиазидных диуретиков, как правило, не требуется. Дело в том, что на фоне приема тиазидных диуретиков возникает мягкая бессимптомная гиперкальциемия. Действительно, в исследовании Desai HV, et al. было показано, что у пациентов, длительно принимающих тиазидные диуретики, серьезных клинических проявлений гиперкальциемии не отмечалось [38]. Более того, было установлено, что гидрохлортиазид в дозе 12,5-50 мг/сут. эффективен в отношении снижения гиперкальциурии и уровня ПТГ у пациентов с ПГПТ [39].

Тем не менее важно понимать, что тиазидные диуретики назначаются в первую очередь пожилым пациентам с целью коррекции цифр артериального давления. Большинству пожилых пациентов также необходима терапия витамином D и препаратами кальция с целью ликвидации недостаточности/дефицита витамина D. Принимая во внимание то, что все препараты витамина D потенциально могут приводить к гиперкальциемии, то одновременное назначение тиазидных диаретиков, препаратов кальция и витамина D может резко увеличивать риск развития гиперкальцицемии. Действительно, имеются данные о том, что одновременный прием тиазидных диуретиков и витамина D ассоциирован с гиперкальциемией, а также с развитием кальций-щелочного синдрома, проявляющегося триадой признаков: гиперкальциемия, острая почечная недостаточность и метаболический алкалоз [38, 40, 41]. Однако в ретроспективном исследовании, оценивающем риск развития гиперкальциемии на фоне приема гидрохлортиазида и холекальциферола в дозе 4000 МЕ в сут., только у одного пациента из 83 участников исследования была выявлена гиперкальциемия [42]. Тем не менее всем пациентам, получающим длительную терапию тиазидными диуретиками, особенно при одновременном приеме данных препаратов с препаратами кальция и витамина D, необходим тщательный длительный мониторинг уровня кальция в сыворотке крови с целью своевременного выявления прогрессивного роста уровня кальция и предупреждения развития серьезных клинических проявлений гиперкальциемии.

Лечение гиперкальциемии на фоне СГГ

Лечение гиперкальциемии на фоне СГГ, как правило, не проводится в связи с мягкой бессимптомной гиперкальциемией. Однако в последнее время накапливаются данные о возможности использования кальцимиметиков при выраженном повышении уровня кальция в крови на фоне СГГ. Тем не менее назначая кальцимиметики пациентам с СГГ, необходимо учитывать потенциальный риск развития гипокальциемии [43].

Лечение гиперкальциемии на фоне ТГПТ

Гиперкальциемия у пациентов с ТГПТ требует радикального подхода: проведение паратиреоидэктомии. При этом наиболее значимыми показаниями к операции являются длительно сохраняющаяся гиперкальциемия (>2,75 ммоль/л) или наличие тенденции к постоянному росту уровня ПТГ (в 2-9 раз выше ВГН) вне зависимости от уровня кальция в крови [20].

Несмотря на то, что кальцимиметики являются эффективными препаратами снижения кальция и ПТГ в крови у пациентов с ПГПТ, у пациентов с ТГПТ хирургическое лечение по сравнению с ци-

накальцетом демонстрирует более высокую эффективность. Так, по данным Dulfer RR, et al. у пациентов с ТГПТ после проведения субтотальной паратиреоидэктомии нормализация уровней кальция и ПТГ отмечались в 98,7% случаев, после тотальной паратиреоидэктомии в 100% случаев, на фоне терапии цинакальцетом в 80,8% случаев. При этом 6,4% пациентам терапия цинакальцетом была прервана ввиду развития побочных эффектов, тогда как радикальное лечение не сопровождалось серьезными клиническими последствиями [44].

При выборе радикального лечения наиболее оправданным методом является тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией 1/2 ОЩЖ в подкожно-жировую клетчатку предплечья, т.к. тотальная паратиреоидэктомия демонстрирует более быструю нормализацию уровня кальция и фосфора в крови, а также более низкий риск рецидива ТГПТ [20].

Лечение гиперкальциемии злокачественных новообразований

Важно отметить, что в 2023г были опубликованы первые международные рекомендации Эндокринологического Общества по лечению гиперкальциемии злокачественных новообразований у взрослых. Согласно этим рекомендациям, пациентам с онкологическим заболеванием и с гиперкальциемией в первую очередь необходимо рассмотреть возможность назначения внутривенных бисфосфонатов. При неэффективности бисфосфонатов — использовать деносумаб. При сохраняющейся гиперкальциемии >3,5 ммоль/л на фоне терапии внутривенными бисфосфонатами или деносумабом целесообразно к проводимой терапии добавить кальцитонин в течение 48-72 ч (т.к. более длительная терапия ассоциирована с тахифилаксией). Пациентам с опухолями, связанными с высоким уровнем кальцитриола (например, лимфома), должны назначаться ГКС. В случае отсутствия эффекта возможно добавление к ГКС внутривенных бисфосфонатов или деносумаба [45].

Важно отметить, что пероральные бисфосфонаты не показали свою эффективность в отношении контроля уровня кальция в крови у пациентов со злокачественными новообразованиями. Наиболее эффективными парентеральными бисфосфонатами у пациентов с гиперкальциемией злокачественных новообразований являются памидронат (60-90 мг внутривенно в течение 2-6 ч) и золедроновая кислота (4 мг внутривенно в течение 15-30 мин). При этом было показано, что золендроновая кислота является более эффективным средством коррекции гиперкальциемии по сравнению с памидронатом у пациентов с гиперкальциемией злокачественных образований [46]. Тем не менее начало действия препаратов как золендроновой кислоты, так и памидроната медленное. Для проявления гипокальциемического эффекта требуется 1-3 дня. Ответ на терапию длится не более 3 нед., а лечение сопровождается гриппоподобным синдромом и ломотой в костях [23].

Среди пациентов с гиперкальциемией злокачественных новообразований деносумаб показал превосходства в отношении коррекции гиперкальциемии по сравнению с золендроновой кислотой [47]. Препарат вводят подкожно в дозе 120 мг каждые 4 нед. Ответ на терапию наступает на 9-10 день, длительность гипокальциемического эффекта составляет 104 дня. Тем не менее лечение деносумабом сопровождается риском развития побочных эффектов: гипокальциемии, гипофосфатемии, остеонекроза нижней челюсти, болей в костях и др. [23].

ГКС способны снижать концентрацию кальция в крови при гиперкальциемии, ассоциированной с активацией внепочечного витамина D (при лимфомах). Действие препарата объясняется ингибированием 1α-гидроксилазы, которая катализирует превращение 25-гидроксивитамина D в кальцитриол [23]. Рекомендуемая доза гидрокортизона составляет 200-300 мг/сут., а преднизолона 30-60 мг/сут. в течение 3-5 сут. Препараты следует сочетать с инфузионной терапией и другими лекарственными средствами (бисфосфонаты, деносумаб) [2].

Лечение гиперкальциемии при интоксикации витамином D

Лечение гиперкальциемии, связанной с интоксикацией витамином D, включает прекращение приема препаратов витамина D, назначение инфузионной терапии, петлевых диуретиков и ГКС. Пациентам, получающим заместительную почечную терапию программным гемодиализом, целесообразно ограничить концентрацию кальция в диализате (кальций до 2 мэкв/л) [28]. Принимая во внимание биодоступность витамина D (накопление витамина в жировой ткани с его последующим высвобождением в кровоток), терапия, направленная на коррекцию гиперкальциемии, теоретически может продолжаться до 18 мес. после прекращения приема витамина D. Однако периоды полураспада 25(OH)D (кальцидиола) и 1,25(OH)2D (кальцитриола) в организме значительно короче и составляют 15 сут. и 15 ч, соответственно. Таким образом, острый период гиперкальциемии, требующий комплексной терапии, при передозировке кальцидиолом сохраняется в течение нескольких нед., а при передозировке кальцитриолом — в течение нескольких дней [2].

Заключение

Поскольку гиперкальциемия является потенциально опасным для жизни состоянием, врачу-клиницисту крайне важно уметь провести своевременную дифференциальную диагностику синдрома гиперкальциемии для того, чтобы установить ключевую причину высокого кальция крови и назначить

своевременное адекватное лечение, несмотря на то, что лечение в основном базируется на внутривенной регидратации и терапии бисфосфонатами. Ведь существуют ситуации, когда гиперкальциемия может динамически наблюдаться и медикаментозно не корректироваться (например, СГГ), а в некоторых случаях, например, при злокачественных опухолях или при ТГПТ, наоборот, требовать специфического лечения совместно с врачами нескольких специальностей.

Литература/References

1. Tinawi M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. Cureus. 2021;13(1):e12420. doi:10.7759/cureus.12420.
2. Tonon C, Silva T, Pereira F, et al. A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. Med Sci Monit. 2022;28:e935821. doi:10.12659/MSM.935821.
3. Akhpolova VO, Brin VB. Calcium metabolism and its hormonal regulation. Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2017;2:38-46. (In Russ.) Ахполова В. О., Брин В. Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2017;2:38-46.
4. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. Problems of Endocrinology. 2021;67(4):94-124. (In Russ.) Мокрышева Н. Г., Еремкина А. К., Мирная С. С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. Проблемы Эндокринологии. 2021;67(4):94-124. doi:10.14341/probl12801.
5. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. J Clin Orthop Trauma. 2019;10(6):1082-93. doi:10.1016/j.jcot.2019.07.004.
6. Hands JM, Moy LS. Calcium: More Than Bone? Implications for Clinical Practice and Theory. J Clin Med Res. 2021;13(5):253-7. doi:10.14740/jocmr4505.
7. Srinivasan A, Wong FK, Karponis D. Calcitonin: A useful old friend. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2020;20(4):600-9.
8. Sulaiman S, Mukherjee S, Sharma S, et al. Prevalence and Etiological Profile of Hypercalcemia in Hospitalized Adult Patients and Association with Mortality. Indian J Endocrinol Metab. 2022;26(5):453-8. doi:10.4103/ijem.ijem_223_21.
9. Gallagher JC, Smith LM, Yalamanchili V. Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women. Menopause. 2014;21(11):1173-80. doi:10.1097/GME.0000000000000270.
10. Banu S, Batool S, Sattar S, et al. Malignant and Non-Malignant Causes of Hypercalcemia: A Retrospective Study at a Tertiary Care Hospital in Pakistan. Cureus. 2021;13(6):e15845. doi:10.7759/cureus.15845.
11. Motlaghzadeh Y, Bilezikian JP, Sellmeyer DE. Rare Causes of Hypercalcemia: 2021 Update. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(11):3113-28. doi:10.1210/clinem/dgab504.
12. Lee CT, Yang CC, Lam KK, et al. Hypercalcemia in the emergency department. Am J Med Sci. 2006;331(3):119-23. doi:10.1097/00000441-200603000-00002.
13. Majety P, Groysman A, Erlikh N, et al. Predictors of Mortality in Hypercalcemia of Advanced Chronic Liver Disease. Endocr Pract. 2022;28(10):1062-8. doi:10.1016/j.eprac.2022.07.008.
14. Baranova IA, Zykova TA. Normocalcemic primary hyperparathyroidism — "new era" in diagnosis of an old disease. Problemy Endokrinologii. 2017;63(4):236-44. (In Russ.) Баранова И. А., Зыкова Т. А. Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз — "новая эра" в диагностике старого заболевания. Проблемы эндокринологии. 2017;63(4):236-44. doi:10.14341/probl2017634236-244.
15. Saunders BD, Saunders EF, Gauger PG. Lithium therapy and hyperparathyroidism: an evidence-based assessment. World J Surg. 2009;33(11):2314-23. doi:10.1007/s00268-009-9942-4.
16. Dorflinger C, Fuller M. Lithium-induced hypercalcemia with normal parathyroid hormone: A case report. Ment Health Clin. 2019;9(5):318-21. doi:10.9740/mhc.2019.09.318.
17. Meehan AD, Udumyan R, Kardell M, et al. Lithium-associated hypercalcemia: pathophysiology, prevalence, management. World J Surg. 2018;42(2):415-24. doi:10.1007/s00268-017-4328-5.
18. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, et al. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(3):1166-73. doi:10.1210/jc.2015-3964.
19. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(5):609-19. doi:10.1016/j.beem.2018.05.004.
20. Palumbo VD, Palumbo VD, Damiano G, et al. Tertiary hyperparathyroidism: a review. Clin Ter. 2021;172(3):241-6. doi:10.7417/CT.2021.2322.
21. Chandran M, Wong J. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: An Endocrine and Renal Perspective. Indian J Endocrinol Metab. 2019;23(4):391-9. doi:10.4103/ijem.IJEM_292_19.
22. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. J Oncol Pract. 2016;12(5):426-32. doi:10.1200/JOP.2016.011155.
23. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, et al. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. CA Cancer J Clin. 2018;68(5):377-86. doi:10.3322/caac.21489.
24. O'Callaghan S, Yau H. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with cinacalcet: a paradigm shift. Endocr Connect. 2021;10(1):R13-R24. doi:10.1530/EC-20-0487.
25. Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, et al. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. Clin Nutr. 2016;35(6):1354-8. doi:10.1016/j.clnu.2016.02.017.
26. Caillet P, Goyer-Joos A, Viprey M, et al. Increase of vitamin D assays prescriptions and associated factors: a population-based cohort study. Sci Rep. 2017;7(1):10361. doi:10.1038/s41598-017-10263-8.
27. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. Nutrients. 2018;10(8):953. doi:10.3390/nu10080953.
28. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Endocr Rev. 2016;37(5):521-47. doi:10.1210/er.2016-1070.
29. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AWC, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004;89:3319-25. doi:10.1210/jc.2003-030908.
30. Tournis S, Fakidari E, Dontas I, et al. Effect of parathyroidectomy versus risedronate on volumetric bone mineral density and bone geometry at the tibia in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J. Bone Miner. Metab. 2014;32:151-8. doi:10.1007/s00774-013-0473-6.
31. Miyaoka D, Imanishi Y, Kato E, et al. Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. Endocrine. 2020;69:642-9. doi:10.1007/s12020-020-02401-6.
32. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005;90:135-41. doi:10.1210/jc.2004-0842.
33. Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. Problems of Endocrinology. 2016;62(4):60-84. (In Russ.) Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы Эндокринологии. 2016;62(4):60-84. doi:10.14341/probl201662460-84.
34. Paik JM, Curhan GC, Taylor EN. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: Prospective cohort study. BMJ. 2012;345:e6390. doi:10.1136/bmj.e6390.
35. Hanna RM, Hasnain H, Sangalang MD, et al. Three Patients with Lithium-Associated Hyperparathyroidism: Literature Review Regarding Medical and Surgical Management. Case Rep Nephrol Dial. 2019;9(2):108-18. doi:10.1159/000502399.
36. Bernstein J, Friedman RA. Lithium-associated hyperthyroidism treated with lithium withdrawal: a case report. Am J Psychiatry. 2011;168(4):438-9. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10101521.
37. Houweling BM, Twigt BA, Regeer EJ, et al. Lithium-geïnduceerde hyperparathyreoïdie [Lithium-induced hyperparathyroidism]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156(7):A4091.
38. Desai HV, Gandhi K, Sharma M, et al. Thiazide-induced severe hypercalcemia: a case report and review of literature. Am J Ther. 2010;17(6):e234-6. doi:10.1097/MJT.0b013e3181c6c21b.
39. Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I, et al. Thiazide Treatment in Primary Hyperparathyroidism-A New Indication for an Old Medication? J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(4):1270-6. doi:10.1210/jc.2016-2481.
40. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, et al. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. Nutr Clin Pract. 2013;28(2):194-208. doi:10.1177/0884533612467824.
41. Rehan MA, Rashid A, Krell K, et al. Calcium Alkali Thiazide Syndrome: What We Need to Know. Cureus. 2020;12(10):e10856. doi:10.7759/cureus.10856.
42. Chandler PD, Scott JB, Drake BF, et al. Risk of hypercalcemia in blacks taking hydrochlorothiazide and vitamin D. Am J Med. 2014;127(8):772-8. doi:10.1016/j.amjmed.2014.02.044.
43. Gorvin CM, Hannan FM, Cranston T, et al. Cinacalcet Rectifies Hypercalcemia in a Patient With Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 2 (FHH2) Caused by a Germline Loss-of-Function Gα11 Mutation. J Bone Miner Res. 2018;33(1):32-41. doi:10.1002/jbmr.3241.
44. Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, et al. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. Br J Surg. 2017;104(7):804-13. doi:10.1002/bjs.10554.

45. El-Hajj Fuleihan G, Clines GA, Hu MI, et al. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(3):507-28. doi:10.1210/clinem/dgac621.
46. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol. 2001;19(2):558-67. doi:10.1200/JCO.2001.19.2.558.
47. Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, et al. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. Eur J Cancer. 2015;51(11):1467-75. doi:10.1016/j.ejca.2015.04.017.

ВГН — верхняя граница нормы, ВГПТ — вторичный гиперпаратиреоз, ГКС — глюкокортикостероиды, ИЛ — интерлейкин, ОЩЖ — околощитовидные железы, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПРП — паратгормон-родственный протеин, ПТГ — паратиреоидный гормон, СГГ — синдром гипокальциурической гиперкальциемии, ТГПТ — третичный гиперпаратиреоз, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХБП — хроническая болезнь почек, RANKL — лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-β.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Лобанова К. Г.* — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3656-0312, Короткова Т. Н. — зав. лабораторией клинической биохимии, иммунологии и аллергологии, ORCID: 0000-0002-3684-9992.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): miss.sapog@mail.ru

Рукопись получена 09.02.2023 **Рецензия получена** 23.03.2023 **Принята к публикации** 27.03.2023

Relationships and Activities: none.

Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Lobanova K. G.* ORCID: 0000-0002-3656-0312, Korotkova T. N. ORCID: 0000-0002-3684-9992.
*Corresponding author: miss.sapog@mail.ru

Received: 09.02.2023 **Revision Received:** 23.03.2023 **Accepted:** 27.03.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-27
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Хронический гипопаратиреоз: клиническая картина, осложнения заболевания и влияние на качество жизни

Ковалева Е. В., Еремкина А. К., Мокрышева Н. Г.

ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, Москва, Россия.

Гипопаратиреоз — относительно редкая эндокринная патология, характеризующаяся дефицитом паратиреоидного гормона с развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии.

По результатам анализа крупных баз данных Европы, США и стран Азии установлено, что длительное течение хронического послеоперационного и нехирургического гипопаратиреоза ассоциировано с множеством осложнений со стороны различных органов и систем. При гипопаратиреозе повышается риск патологии почек, в т.ч. почечной недостаточности, психоневрологических расстройств и инфекций. Частота и спектр осложнений гипопаратиреоза зависят от его этиологии. Так, для нехирургического гипопаратиреоза выявлены повышенные риски катаракты, сердечно-сосудистых заболеваний и переломов позвоночника, хотя патогенез развития данных нарушений остается не до конца изученным. Обсуждаются различные параметры минерального гомеостаза в контексте тех или иных осложнений. Больше данных накоплено по структурной патологии почек (нефролитиаз, нефрокальциноз), обусловленной стойкой гиперкальциурией и приемом больших доз препаратов кальция и витамина D.

В представленном обзоре суммирована информация о клинических проявлениях и осложнениях гипопаратиреоза, а также предикторах их развития.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, осложнения, предикторы, качество жизни.

Для цитирования: Ковалева Е. В., Еремкина А. К., Мокрышева Н. Г. Хронический гипопаратиреоз: клиническая картина, осложнения заболевания и влияние на качество жизни. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(1):78-83. doi: 10.15829/2713-0177-2023-27. EDN TQSOUN

Chronic hypoparathyroidism: clinical manifestations, complications and impact on the quality of life

Kovaleva E. V., Eremkina A. K., Mokrysheva N. G.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia.

Hypoparathyroidism is a relatively rare endocrine disorder caused by the absence production of parathyroid hormone, leading to the classical biochemical features such as hypocalcaemia and hyperphosphataemia.

The data from Europe, the USA and Asian countries shows that the long course of chronic postsurgical and non-surgical hypoparathyroidism can lead to many complications from different organs and systems. Hypoparathyroidism increases the risk of kidney disease, including kidney failure, neuropsychiatric disorders and infections. The frequency and degree of disease complications depend on its etiology. Non-surgical hypoparathyroidism is associated with an increased risks of cataracts, cardiovascular diseases and vertebral fractures; however, the pathogenesis of these disorders is not fully understood. Various parameters of mineral homeostasis were discussed in the context of identified complications. For example, persistent hypercalciuria and intake of large doses of calcium and vitamin D supplements were associated with the structural pathology of the kidneys (nephrolithiasis, nephrocalcinosis). This review covers the issue of the clinical manifestations and complications of chronic hypoparathyroidism, as well as predictors of their development.

Keywords: hypoparathyroidism, complication, predictors, quality of life.

For citation: Kovaleva E. V., Eremkina A. K., Mokrysheva N. G. Chronic hypoparathyroidism: clinical manifestations, complications and impact on the quality of life. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(1):78-83. doi: 10.15829/2713-0177-2023-27. EDN TQSOUN

Введение

Гипопаратиреоз — относительно редкая эндокринная патология, характеризующаяся дефицитом паратиреоидного гормона (ПТГ) с развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии.

Клиническая картина гипопаратиреоза различается в зависимости от уровня кальция в сыворотке крови, а также от скорости его падения. Так, для острой гипокальциемии (даже при условии небольшого снижения уровня кальция) характерно развитие судорожного синдрома, вплоть до тонико-клонических судорог, удлинение интервала QT и нарушения сердечного ритма [1-7], ларинго/бронхоспазма и ряда других проявлений. В случае хронического течения заболевания нередко наблюдается адаптация к низким уровням кальция сыворотки крови с отсутствием выраженной клинической картины даже при тяжелой гипокальциемии.

Осложнения длительно существующего гипопаратиреоза разнообразны и затрагивают множество органов и тканей [8-10]. По результатам исследований, проведенных в Дании, известно, что пациенты с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом имеют повышенные риски почечной недостаточности, нефролитиаза, судорог, инфекционных заболеваний и депрессии. Были проанализированы медицинские карты 688 пациентов, для группы сравнения случайным образом определены 3 контрольных случая относительно здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту (n=2064). Примечательно, что несмотря на повышенные риски ряда заболеваний, для пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом отмечались меньшие риски переломов проксимального отдела плечевой кости (отношение рисков (HR_{adj}) 0,24; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,09-0,68) и верхних конечностей в целом (HR 0,69; 95% ДИ: 0,49-0,97), а также рака желудочно-кишечного тракта (HR_{crude} 0,63; 95% ДИ: 0,44-0,93). Общий риск развития онкологических заболеваний между группами не различался. В данной работе не было отмечено повышения риска смерти пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом по сравнению с общепопуляционными показателями [11].

В другом датском исследовании проанализированы данные 180 пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом (из них 123 пациента со статусом "жив": 85 пациентов с идиопатическим гипопаратиреозом, 22 пациента с синдромом ДиДжорджи, 13 — с аутосомно-доминантной гипокальциемией, 2 — с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа, 1 — с семейным изолированным гипопаратиреозом) в сравнении с контрольной группой, сопоставимой по полу и возрасту (табл. 1). Авторами было отмечено повышение риска развития катаракты (с более молодым возрастом манифестации, 53 vs 60 лет), почечной недостаточности (в 6 раз по сравнению с общей популяцией), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (в т.ч. ишемической болезни сердца), судорог, риска госпитализаций с психоневрологическими заболеваниями, такими как депрессия, и инфекционных заболеваний. Кроме того, по результатам исследования выявлено 3-кратное увеличение риска инфекций верхних отделов дыхательных путей (HR 2,90, 95% ДИ: 2,12-3,99). В то же время для исследуемой когорты наблюдалось снижение риска развития онкологических заболеваний. Риски общей смертности у пациентов с нехирургическим

Таблица 1

Риски осложнений хронического гипопаратиреоза по данным датского национального регистра (адаптировано из работ Underbjerg L, et al. [7, 11, 12])

Показатели	Хронический послеоперационный гипопаратиреоз, HR (95% ДИ)	Нехирургический гипопаратиреоз, HR (95% ДИ)
Смертность	0,98 (0,76-1,26)	1,25 (0,90-1,73)
Почечная недостаточность	3,10 (1,73-5,55)*	6,01 (2,45-14,75)*
Нефролитиаз	4,02 (1,64-9,90)*	0,80 (0,17-3,85)
Ишемическая болезнь сердца	1,09 (0,83-1,45)	2,01 (1,31-3,09)*
Инсульт	1,09 (0,73-1,64)	1,84 (0,95-3,54)
Аритмия	1,11 (0,79-1,57)	1,78 (0,96-3,30)
Судороги	3,82 (2,15-6,79)*	10,1 (5,4-18,7)*
Катаракта	1,17 (0,66-2,09)	4,21 (2,13-8,34)*
Психоневрологические заболевания	2,01 (1,16-3,50)*	2,45 (1,78-3,35)*
Инфекции	1,42 (1,20-1,67)*	1,94 (1,55-2,44)*
Переломы	1,03 (0,83-1,29)	1,40 (0,93-2,11)
Онкология	0,83 (0,61-1,13)	0,44 (0,24-0,82)*
Рак желудочно-кишечного тракта	0,63 (0,44-0,93)*	0,29 (0,07-1,25)

Примечание: * — P<0,05.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, HR — отношение рисков.

Таблица 2

Предикторы развития осложнений при длительном течении гипопаратиреоза (адаптировано из работ Underbjerg L, et al. [14])

Параметры	Сердечно-сосудистые заболевания	Патология почек	Инфекционные заболевания
Кальций ионизированный, ммоль/л			
⩽1,15	3,01 (1,03-8,82)	0,98 (0,51-1,90)	0,71 (0,37-1,36)
⩾1,20	3,01 (0,96-9,48)	1,32 (0,70-2,48)	0,95 (0,50-1,79)
Фосфор, ммоль/л			
1,15-1,27	1,42 (0,52-3,85)	1,37 (0,72-2,62)	1,53 (0,77-3,04)
⩾1,28	1,35 (0,50-3,68)	1,24 (0,65-2,40)	2,18 (1,12-4,26)
Длительность заболевания, лет			
7,3-20,1	0,52 (0,16-1,76)	1,52 (0,77-3,02)	2,36 (1,17-4,77)
⩾20,2	3,67 (1,11-12,05)	3,32 (1,58-6,96)	1,89 (0,88-4,05)
Количество эпизодов гиперкальциемии			
1-3	1,19 (0,47-3,06)	3,05 (1,56-5,97)	1,65 (0,85-3,18)
⩾4	9,69 (2,63-35,79)	3,31 (1,55-7,08)	2,74 (1,19-5,14)

гипопаратиреозом не отличались от общепопуляционных [12].

В исследовании шотландской популяции (n=280 пациентов с хроническим гипопаратиреозом (116 с послеоперационным, 58 — с гипомагниемией, 106 — с нехирургическим гипопаратиреозом)) также определялись повышенные риски инфекционных (особенно кожи и легких) и ССЗ, а также почечной недостаточности (расчетная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2), психоневрологических заболеваний по сравнению с общей популяцией, сопоставимой по полу и возрасту. Те же результаты в отличие от датского исследования были получены и в отношении переломов [13].

В исследовании Underbjerg L, et al. проводился анализ предикторов развития осложнений у пациентов с хроническим гипопаратиреозом (n=459) [14]. В данной работе риски ССЗ возрастали при длительности заболевания свыше 20 лет и при наличии декомпенсации фосфорно-кальциевого обмена, как по типу выраженной гипокальциемии, так и при возникновении гиперкальциемических эпизодов (>4 за весь период наблюдения) вследствие лекарственной передозировки. Эпизоды гиперкальциемии (>4 за весь период наблюдения) были также ассоциированы и с развитием патологии почек (табл. 2).

Гипопаратиреоз и ССЗ

Анализ ССЗ у пациентов с хроническим гипопаратиреозом проведен Gosmanova EO, et al. в крупном ретроспективном когортном исследовании (n=8097). По полученным результатам установлено, что пациенты с хроническим гипопаратиреозом по сравнению с группой здорового контроля (n=40485) имеют повышенные риски фибрилляции предсердий (HR_{adj} 1,72; 95% ДИ: 1,51-1,97), тахиаритмий (HR 1,68; 95% ДИ: 1,32-2,14), инфаркта миокарда (HR 1,18; 95% ДИ: 1,01-1,38), ишемической болезни сердца (HR 1,39; 95% ДИ: 1,26-1,54), сердечной недостаточности (HR 1,64; 95% ДИ: 1,46-1,84), инсульта (HR 1,45; 95% ДИ: 1,31-1,62), цереброваскулярных заболеваний (HR 1,48; 95% ДИ: 1,34-1,62) и заболеваний периферических сосудов (HR 1,66; 95% ДИ: 1,51-1,81) с учетом поправок на демографические (пол, возраст, раса) и клинические (другие сопутствующие ССЗ, хроническая болезнь почек, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и использование кардиотропных препаратов) характеристики пациентов [15].

В настоящее время обсуждается множество факторов, которые могут лежать в основе более частого развития различной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с гипопаратиреозом, в т.ч. влияние гиперфосфатемии и повышения уровня фактора роста фибробластов 23 [16], а также приема больших доз препаратов кальция и витамина D [17]. В работе Kaul S, et al. проводилась оценка сердечно-сосудистых рисков у пациентов с гипопаратиреозом (n=113) как на фоне стандартной терапии препаратами кальция и витамина D (n=618), так и при применении рчПТГ (ПТГ 1-84), период наблюдения составил 5 лет. В данном исследовании пациенты, получающие рчПТГ, по сравнению с группой больных на стандартном лечении имели значимо меньшие риски развития коронарного атеросклероза, сердечной недостаточности и заболеваний периферических сосудов (3,5% vs 16,3%; HR_{adj} 0,23; 95% ДИ: 0,07-0,74; p<0,05) [18].

Гипопаратиреоз и кальцификация головного мозга

К долгосрочным осложнениям хронического гипопаратиреоза относят развитие кальцификаций в области базальных ганглиев и других отделов головного мозга [19, 20]. По имеющимся данным, частота данного осложнения различается в зависимости от этиологии заболевания. Так, среди пациентов с аутосомно-доминантной гипокальциемией

частота выявления кальцификатов в головном мозге составляет 36% [21], с идиопатическим гипопаратиреозом — до 69-100%, а в группе послеоперационного гипопаратиреоза — до 56% [22]. Чаще всего кальцификации визуализируются в базальных ганглиях, среди других локализаций — белое вещество головного мозга, таламус, зубчатое ядро. Хотя точной причины, приводящей к формированию внескелетной кальцификации, не установлено, ее прогрессирование, вероятно, связано с наличием длительно существующей гиперфосфатемии. Снижение регуляции фосфорного транспортера в базальных ганглиях обуславливает отложение коллоида в стенках кровеносных сосудов [23]. Клиническая значимость кальцификации центральной нервной системы у пациентов с длительным анамнезом гипопаратиреоза неизвестна. Прямой связи с симптомами паркинсонизма и неврологическими расстройствами не выявлено [19, 20, 24, 25]. Наличие взаимосвязи между объемом и местоположением обызвествлений с неврологическими симптомами противоречиво [26].

Гипопаратиреоз и патология глаз

Среди офтальмологических осложнений, помимо развития катаракты, отмечено истончение центральной толщины роговицы и слоя нервных волокон сетчатки, а также увеличение глубины передней камеры глаза у пациентов с гипопаратиреозом по сравнению с контрольной группой без каких-либо нарушений минерального обмена [27]. В другом исследовании при проведении оптической когерентной компьютерной томографии сетчатки было показано снижение плотности поверхностного и среднего капиллярного сплетения у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом. Данные изменения авторы связывают с отсутствием регулирующего влияния ПТГ на сосудистый гомеостаз, в т.ч. на макулярную микроциркуляцию [28].

Гипопаратиреоз и патология костной ткани

Отсутствие адекватной секреции ПТГ способствует снижению скорости костного обмена, в результате после каждого цикла ремоделирования не происходит оптимального обновления костной ткани. При этом при проведении рентгеновской денситометрии (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) часто отмечается увеличение показателей минеральной плотности костной ткани, особенно в участках с преобладанием трабекулярного компонента. Трабекулярный костный индекс (Trabecular Bone Score, TBS) у пациентов с гипопаратиреозом, как правило, соответствует нормальной микроархитектонике [29]. Патологическое значение выявляемых изменений костной ткани не до конца определено [11, 30]. С другой стороны, по результатам недавно проведенного метаанализа, где была суммирована информация 7 наблюдательных исследований с более чем 1400 участниками, установлено, что пациенты с нехирургическим гипопаратиреозом имеют двукратно повышенные риски компрессионных переломов позвонков [31].

Качество жизни пациентов с гипопаратиреозом

В последнее время все больше исследований посвящается изучению влияния хронического гипопаратиреоза на качество жизни, а также на личностное восприятие и социальную адаптацию пациентов. В частности, в пяти исследованиях использовался неспецифический опросник качества жизни — Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) у пациентов с гипопаратиреозом, получающих стандартную терапию, по сравнению с контрольной группой [32-37]. В двух из них сообщалось о значительном снижении баллов по большинству или по всем доменам SF-36 среди пациентов с хроническим послеоперационным или нехирургическим гипопаратиреозом по сравнению с общепопуляционными показателями [34, 37]. Средние значения баллов по некоторым шкалам SF-36 для пациентов с хроническим гипопаратиреозом были сопоставимы или даже ниже показателей для пациентов с другими хроническими патологическими состояниями, такими как кардиоваскулярная патология [38-40], гематологические нарушения [41, 42], сахарный диабет [43] и онкологические заболевания [44, 45].

В одном из последних исследований по данной проблеме, проведенном Siggelkow H, et al., приняли участие >390 пациентов с хроническим гипопаратиреозом из различных стран. С использованием опросников (SF-36 версии 2.0; Европейский опросник оценки качества в 5 областях, EQ-5D-5L; дневник симптомов гипопаратиреоза) проводилась оценка тяжести заболевания, а также симптомов, оказывающих выраженное влияние на самочувствие и на повседневную активность. По полученным данным, 3% больных указали отсутствие симптомов, 32% определили их тяжесть как проявления легкой степени, 53% и 12% как средней и тяжелой степени, соответственно. Согласно дневнику симптомов гипопаратиреоза, 289 (73%) пациентов сообщили об умеренных, тяжелых или очень тяжелых симптомах заболевания по причине развития судорог (217, 55%), тяжести в конечностях (219, 55%), парестезий (201, 51%), онемений (189, 48%), замедленного или спутанного мышления (186, 47%), тревоги (183, 46%), грусти или депрессии (161, 41%). Воздействия, оцененные как "в некоторой степени" или "очень", были зарегистрированы у 84% пациентов для способности выполнять физические упражнения, у 78% для сна, у 75% для способности работать и у 63% для семейных отношений.

Пациенты сообщили, что принимали в среднем по 8,0 (HR 4,79; 95% ДИ: 1,0-25,0) таблеток в сутки. Количество таблеток, потребляемых в день для лечения гипопаратиреоза (включая препараты кальция, активные метаболиты/аналоги витамина D

и любые другие лекарства, связанные с гипопаратиреозом), напрямую коррелировало с общей тяжестью симптомов. Недовольство лечением отмечалось у 376 (96%) пациентов, из них 144 (37%) сообщили о несогласии с оценками своих врачей о том, что их болезнь хорошо контролировалась приемом рекомендованных лекарственных препаратов. Кроме того, гипопаратиреоз оказывал влияние на работоспособность: процент пациентов с полной занятостью снизился с 58% до 34% после постановки диагноза гипопаратиреоза. При этом среди опрошенных 59% пациентов заявили, что изменили свой статус занятости вследствие болезни [46]. Таким образом, "бремя болезни" для пациентов с гипопаратиреозом может затрагивать все сферы жизни.

Заключение

Хронический гипопаратиреоз является относительно редким эндокринным заболеванием, при длительном течении которого развиваются патологические изменения в различных органах и тканях. Своевременная диагностика гипопаратиреоза, назначение и грамотная коррекция терапии с достижением целевых показателей минерального обмена важны для профилактики развития осложнений и сохранения достойного качества жизни.

Литература/References

1. Lamb GD. Excitation-contraction coupling in skeletal muscle: comparisons with cardiac muscle. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2000;27(3):216-24. doi:10.1046/j.1440-1681.2000.03224.x.
2. Vered I, Vered Z, Perez JE, et al. Normal left ventricular performance documented by doppler echocardiography in patients with long-standing hypocalcemia. Am. J. Med. 1989;86(4):413-6. doi:10.1016/0002-9343(89)90338-0.
3. Newman DB, Fidahussein SS, Kashiwagi DT, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. Heart Fail. Rev. 2014;19(2):199-205. doi:10.1007/s10741-013-9371-1.
4. Válek M, Roblová L, Raška I Jr, et al. Hypocalcaemic cardiomyopathy: a description of two cases and a literature review. ESC Hear. Fail. 2020;7(3):1291-301. doi:10.1002/ehf2.12693.
5. de Oliveira Martins Duarte J, Pestana Pereira PML, Sobral ASG, et al. A rare and reversible case of heart failure-Hypocalcemia due to hypoparathyroidism. Clinical case reports. 2019;7(10):1932-4. doi:10.1002/ccr3.2397.
6. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. PLoS One. 2020;15(5):e0232842. doi:10.1371/journal.pone.0232842.
7. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. J. Bone Miner. Res. 2013;28(11):2277-85. doi:10.1002/jbmr.1979.
8. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J. Bone Miner. Res. 2011;26(10):2317-37. doi:10.1002/jbmr.483.
9. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N. Engl. J. Med. United States. 2008;359(4):391-403. doi:10.1056/NEJMcp0803050.
10. Bergenfelz A, Nordenström E, Almquist M. Morbidity in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Surgery. 2020;167(1):124-8. doi:10.1016/j.surg.2019.06.056.
11. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism-risk of fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. J. Bone Miner. Res. 2014;29(11):2504-10. doi:10.1002/jbmr.2273.
12. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. J. Bone Miner. Res. 2015;30(9):1738-44. doi:10.1002/jbmr.2501.
13. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, et al. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: A population-based study. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2019;90(2):285-92. doi:10.1111/cen.13895.
14. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. J. Bone Miner. Res. 2018;33(5):822-31. doi:10.1002/jbmr.3368.
15. Gosmanova EO, Chen K, Ketteler M, et al. Risk of Cardiovascular Conditions in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. Adv. Ther. 2021;38(8):4246-57. doi:10.1007/s12325-021-01787-7.
16. Yamashita H, Yamazaki Y, Hasegawa H, et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF23) in patients with transient hypoparathyroidism: its important role in serum phosphate regulation. Endocr. J. 2007;54(3):465-70. doi:10.1507/endocrj.k06-156.
17. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ. 2011;342:d2040. doi:10.1136/bmj.d2040.
18. Kaul S, Ayodele O, Sherry N, et al. Cardiovascular Events in Adult Patients With Chronic Hypoparathyroidism Treated With rhPTH(1-84) Compared With a Historical Control Cohort. J. Endocr. Soc. 2021;5(Suppl. 1):A257-A257.
19. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012;97(12):4507-14. doi:10.1210/jc.2012-1808.
20. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2012;77(2):200-6. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04353.x.
21. Raue F, Pichl J, Dörr HG, et al. Activating mutations in the calcium-sensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia — a German survey. Clin. Endocrinol. (Oxf). England, 2011;75(6):760-5. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04142.x.
22. Jorens PG, Appel BJ, Hilte FA, et al. Basal ganglia calcifications in postoperative hypoparathyroidism: a case with unusual characteristics. Acta Neurol. Scand. 1991;83(2):137-40. doi:10.1111/j.1600-0404.1991.tb04663.x.
23. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of hypoparathyroidism: Etiologies and clinical features. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016;101(6):2300-12. doi:10.1210/jc.2015-3909.
24. Abe S, Tojo K, Ichida K, et al. A Rare Case of Idiopathic Hypoparathyroidism with Varied Neurological Manifestations. Intern. Med. 1996;35(2):129-34. doi:10.2169/internalmedicine.35.129.
25. Kalampokini S, Georgouli D, Dadouli K, et al. Fahr's syndrome due to hypoparathyroidism revisited: A case of parkinsonism and a review of all published cases. Clin. Neurol. Neurosurg. 2021;202:106514. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106514.
26. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. Eur. J. Endocrinol. 2013;168(6):895-903. doi:10.1530/EJE-12-0946.
27. Taşlı NG, Akbaş EM. Ocular Findings Associated with Hypoparathyroidism. Ocul. Immunol. Inflamm. 2021;29(7-8):1287-1291. doi:10.1080/09273948.2020.1735451.
28. Kılınç Hekimsoy H, Şekeroğlu MA, Koçer AM, et al. Is there a relationship between hypoparathyroidism and retinal microcirculation? Int. Ophthalmol. 2020;40(8):2103-10. doi:10.1007/s10792-020-01387-4.
29. Cipriani C, Abraham A, Silva BC, et al. Skeletal changes after restoration of the euparathyroid state in patients with hypoparathyroidism and primary hyperparathyroidism. Endocrine. 2017;55(2):591-8. doi:10.1007/s12020-016-1101-8.
30. Mendonça ML, Pereira FA, Nogueira-Barbosa MH. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density. BMC Endocr Disord. 2013;13:1. doi:10.1186/1472-6823-13-1.
31. Pal R, Bhadada SK, Mukherjee S, et al. Fracture risk in hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos. Int. 2021;32(11):2145-53. doi:10.1007/s00198-021-05966-8.
32. Astor MC, Løvås K, Debowska A, et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016;101(8):3045-53. doi:10.1210/jc.2016-1477.
33. Arlt W, Fremerey C, Callies F, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. Eur. J. Endocrinol. 2002;146(2):215-22. doi:10.1530/eje.0.1460215.
34. Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, et al. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. Osteoporos. Int. 2014;25(6):1717-26. doi:10.1007/s00198-014-2677-6.
35. Cho NL, Moalem J, Chen L, et al. Surgeons and patients disagree on the potential consequences from hypoparathyroidism. Endocr. Pract. 2014;20(5):427-46. doi:10.4158/EP13321.OR.
36. Sikjaer T, Moser E, Rolighed L, et al. Concurrent Hypoparathyroidism Is Associated With Impaired Physical Function and Quality of Life in Hypothyroidism. J. bone Miner. Res. 2016;31(7):1440-8. doi:10.1002/jbmr.2812.
37. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Health-related quality of life in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2018;88(6):838-47. doi:10.1111/cen.13593.

38. Failde II, Soto MM. Changes in Health Related Quality of Life 3 months after an acute coronary syndrome. BMC Public Health. 2006;6:18. doi:10.1186/1471-2458-6-18.
39. Hopman WM, Harrison MB, Coo H, et al. Associations between chronic disease, age and physical and mental health status. Chronic Dis. Can. 2009;29(3):108-16.
40. Zuluaga MC, Guallar-Castillón P, López-García E, et al. Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2010;12(12):1372-8. doi:10.1093/eurjhf/hfq163.
41. Porter J, Bowden DK, Economou M, et al. Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, Adherence and Persistence in β-Thalassemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Iron Overload Receiving Deferasirox: Results from the EPIC Clinical Trial. Anemia. 2012;2012:297641. doi:10.1155/2012/297641.
42. de Wee EM, Mauser-Bunschoten EP, Van Der Bom JG, et al. Health-related quality of life among adult patients with moderate and severe von Willebrand disease. J. Thromb. Haemost. 2010;8(7):1492-9. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03864.x.
43. Kuznetsov L, Long GH, Griffin SJ, Simmons RK. Are changes in glycaemic control associated with diabetes-specific quality of life and health status in screen-detected type 2 diabetes patients? Four-year follow up of the ADDITION-Cambridge cohort. Diabetes. Metab. Res. Rev. 2015;31(1):69-75. doi:10.1002/dmrr.2559..
44. Jiang Z, Butler-Bowen H, Rodriguez T, et al. Role of methylphenidate in the treatment of fatigue in advanced pancreatic cancer population. Ann. Gastroenterol. 2016;29(4):536-43. doi:10.20524/aog.2016.0065.
45. Xiao C, Miller AH, Felger J, et al. A prospective study of quality of life in breast cancer patients undergoing radiation therapy. Adv. Radiat. Oncol. 2016;1(1):10-6. doi:10.1016/j.adro.2016.01.003.
46. Siggelkow H, Clarke BL, Germak J, et al. Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2020;92(2):159-68. doi:10.1111/cen.14128.

ДИ — доверительный интервал, ПТГ — паратиреоидный гормон, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, HR — отношение рисков.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания № НИОКТРАААА-А20-120011790168-2.

Ковалева Е. В.* — н.с. отдела эпидемиологии эндокринопатий, отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ORCID: 0000-0002-9258-2591, Еремкина А. К. — к.м.н., с.н.с., зав. отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ORCID: 0000-0001-6667-062X, Мокрышева Н. Г. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, директор, ORCID: 0000-0002-9717-9742.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elen.v.kovaleva@gmail.com

Рукопись получена 16.01.2023 **Рецензия получена** 20.03.2023 **Принята к публикации** 23.03.2023

Relationships and Activities. The work was performed within a state task, project number НИОКТРАААА-А20-120011790168-2.

Kovaleva E. V.* ORCID: 0000-0002-9258-2591, Eremkina A. K. ORCID: 0000-0001-6667-062X, Mokrysheva N. G. ORCID: 0000-0002-9717-9742.
*Corresponding author: elen.v.kovaleva@gmail.com

Received: 16.01.2023 **Revision Received:** 20.03.2023 **Accepted:** 23.03.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-9
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай / Clinical case

Синдром Кляйнфельтера: клинический случай

Арефьева А. Н., Волкова А. Р., Лискер А. В., Остроухова Е. Н., Холудеева Т. А.

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

Синдром Кляйнфельтера (СК) — генетическое заболевание, связанное с наличием дополнительной Х-хромосомы в кариотипе у мужчин. Наиболее часто встречающийся кариотип — 47XXY, однако возможны и другие генетические варианты, а также мозаичные формы.

Клиническая картина чаще всего представлена двусторонней гинекомастией, уменьшением в объёме яичек и бесплодием (азооспермией). Лабораторно выявляется гипергонадотропный гипогонадизм. Для обеспечения вирилизации и должного качества жизни используется заместительная терапия препаратами тестостерона, для восстановления фертильности — вспомогательные репродуктивные технологии с предварительной гормональной подготовкой.

В настоящей статье представлен клинический случай пациента с СК и рассмотрены варианты реализации репродуктивных планов в случае необструктивной азооспермии.

Ключевые слова: гипергонадотропный гипогонадизм, кариотипирование, синдром Кляйнфельтера, TESE, ROSI.

Для цитирования: Арефьева А. Н., Волкова А. Р., Лискер А. В., Остроухова Е. Н., Холудеева Т. А. Синдром Кляйнфельтера: клинический случай. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(1):84-88. doi: 10.15829/2713-0177-2023-9. EDN GPWQSF

Klinefelter syndrome: a case report

Arefyeva A. N., Volkova A. R., Lisker A. V., Ostroukhova E. N., Kholudeeva T. A.

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

Klinefelter syndrome (KS) is a genetic disease associated with the presence of an extra X-chromosome in the karyotype of men. The most common karyotype is 47XXY, however, other genetic variants are also possible, as well as mosaic forms.

The clinical picture is most often represented by bilateral gynecomastia, decreased in the volume testicles and infertility (azoospermia). Laboratory revealed hypergonadotropic hypogonadism. Testosterone replacement therapy is used to ensure virilization and the proper quality of life. Assisted reproductive technologies with preliminary hormonal preparation are used to restore fertility.

This article presents a clinical case of KS and considers options for realization of reproductive plans in the case of non-obstructive azoospermia.

Keywords: hypergonadotropic hypogonadism, karyotyping, Klinefelter syndrome, TESE, ROSI.

For citation: Arefyeva A. N., Volkova A. R., Lisker A. V., Ostroukhova E. N., Kholudeeva T. A. Klinefelter syndrome: a case report. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(1):84-88. doi: 10.15829/2713-0177-2023-9. EDN GPWQSF

Описание клинического случая

Пациент У., 31 год. Первый ребенок в семье, есть брат (младше на 2 года, не женат, детей нет). Рос и развивался нормально, с детства отличался высоким ростом. В детстве перенес эпидемический паротит. Оволосение на теле, изменение голоса — с 18 лет. С подросткового возраста занимался тхэквандо. Образование высшее, работает налоговым инспектором.

С 23 лет, после окончания занятий спортом отмечает постепенный набор массы тела на 35 кг в течение 7 лет (с 85 до 120 кг, индекс массы тела (ИМТ) 31,5 кг/м^2). В 29 лет женился, что послужило началом половой жизни. За 2 года брака — набор массы тела ещё на 20 кг (вес 140 кг, ИМТ 36,8 кг/м^2). В ноябре 2022г в связи с отсутствием детей в браке обратился к урологу в г. Грозный (жена 20 лет, обследована, здорова). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) мошонки от ноября 2022г — гипоплазия яичек (правое — 2,1×1,1 см, левое — 1,9×1,0 см). 2 декабря 2022г выполнена спермограмма — азооспермия, лейкоспермия (объем эякулята 2,0, количество сперматозоидов — 0, лейкоциты 1,5 млн/мл (<1 млн/мл). Урологом ре-

комендован прием кломифена цитрата, препарата "Сператон". Пациент рекомендации не выполнял, обратился к эндокринологу. По результатам лабораторных исследований от 2 декабря 2022г — тестостерон св. 5,23↓ (9,1-32 пг/мл), тестостерон общ. — 4,53↓ (8,3-30,1 нмоль/л), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) 24,2↑ (0,95-11,9 МЕ/л), лютеинизирующий гормон 12,3↑ (0,57-12,07 МЕ/л). 15 декабря 2022г госпитализирован в эндокринологическое отделение ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" Минздрава России.

При физикальном осмотре при поступлении обращает на себя внимание евнухоидное телосложение с высокой талией и длинными конечностями. Рост 195 см, вес 138 кг, ИМТ 36,3 кг/м^2 (ожирение II ст.), окружность талии — 128 см, окружность бедер — 135 см, окружность талии/окружность бедер 0,95. На пояснице и спине определяются багровые стрии, на передней стенке живота — бледно-розовые. Грудные железы увеличены в размерах, вероятнее всего, за счет жировой ткани. Рост волос на теле по мужскому типу, на лобке скудное оволосение с горизонтальной границей. Размер полового члена в неэрегированном состоянии 4,5-5,0 см. Кожа мошонки пигментирована, яички в мошонке. Размеры яичек: справа d 1,0-1,5 см, слева d 1,5-2 см; оба яичка при пальпации безболезненные, мягкие, курсируют, пальпируются после легкого массажа области паха. По данным опросника МИЭФ-5 — 15 баллов (эректильная дисфункция лёгкой степени тяжести).

По данным лабораторных исследований от 15.12.2022: тестостерон св. 3,10 пг/мл (1,00-28,28), тестостерон общ. 5,9↓ нмоль/л (6,1-27,1), ФСГ 24,1↑ МЕ/л (1,3-19,3), лютеинизирующий гормон 19,1↑ МЕ/л (1,2-8,6), пролактин 270,3 мМЕ/л (56,2-280,0), эстрадиол 63,0 пмоль/л (при повторном исследовании 26.12.2022 — 140,0↑ пмоль/л) (54,7-115,0), дегидроэпиандростерона сульфат 6,47 мкмоль/л (3,30-13,00). По данным УЗИ грудных желез — ложная гинекомастия. В связи с тем, что наиболее частой причиной гипергонадотропного гипогонадизма является синдром Кляйнфельтера (СК), выполнено кариотипирование — в 100% метафаз выявлена дополнительная Х-хромосома, кариотип 47XXY (синдром Кляйнфельтера). Для оценки возможности стимуляции уровня тестостерона гонадотропинами выполнена проба с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) (3000 МЕ внутримышечно, однократно). Значимого повышения уровня тестостерона в ответ на введение препарата ХГЧ ни в одной из контрольных точек (24 ч, 72 ч) не получено. В связи с желанием пациента реализовать репродуктивные планы от терапии препаратами тестостерона в настоящий момент решено отказаться, рекомендована терапия селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов и ингибиторами ароматазы в течение 6 мес., обращение к специалистам в области вспомогательных репродуктивных технологий.

В связи с жалобами на сухость во рту, жажду (пьет до 2 л воды в день), частое безболезненное мочеиспускание до 10 раз в сут., которые появились несколько месяцев назад, оценен гликированный гемоглобин — 6% (<6%), глюкоза плазмы натощак (капиллярная кровь) — до 6 ммоль/л (<5,6 ммоль/л). Выполнен пероральный глюкозотолерантный тест, выявлено нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза венозная через 2 ч после приема 75 г глюкозы 9,0 ммоль/л). Инициирована терапия бигуанидами. В связи с длительным анамнезом ожирения и трудностями в снижении массы тела с помощью диеты и физических упражнений, инициирована терапия препаратами агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (р-р лираглутид 6 мг/мл).

В связи с резким набором массы тела, наличием абдоминального ожирения, багровых стрий на передней и боковых поверхностях живота обследован. Выявлено двукратное повышение адренокортикотропного гормона до 61,4 пг/мл (4,7-48,8). Кортизол общий крови и кортизол свободный слюны в вечерней точке, кортизол свободный суточной мочи в норме. Выполнена проба с 2 мг дексаметазона — положительная (получено подавление секреции кортизола).

Лабораторно выявлено незначительное снижение тиреотропного гормона 0,347 мМЕ/л (0,400-3,500), Т3 св. 6,6 пмоль/л (3,5-6,4), повышен, Т4 св. 11,2 пмоль/л (7,8-14,3), в норме. По данным УЗИ щитовидной железы — объём 19,7 см^3, структура однородная с единичными гиперэхогенными тяжами, узловые образования не определяются.

Также по данным липидограммы выявлена дислипидемия — общий холестерин 4,8 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,1 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 0,92 ммоль/л, снижены, триглицериды 1,69 ммоль/л, коэффициент атерогенности 4,2, повышен. Рекомендована гиполипидемическая диета, контроль лабораторных показателей в динамике.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек — гепатомегалия (косо-вертикальный размер печени 160 мм), диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, деформация желчного пузыря (S-образный изгиб).

На основании анамнеза, клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования был установлен диагноз "Синдром Кляйнфельтера (47XXY). Гипергонадотропный гипогонадизм. Эректильная дисфункция легкой степени тяжести. Азооспермия. Ожирение I ст. (ИМТ 34,9 кг/м^2), абдоминальное. Нарушение толерантности к глюкозе. Дислипидемия. Неалкогольная жировая болезнь печени. Деформация желчного пузыря. Ложная гинекомастия".

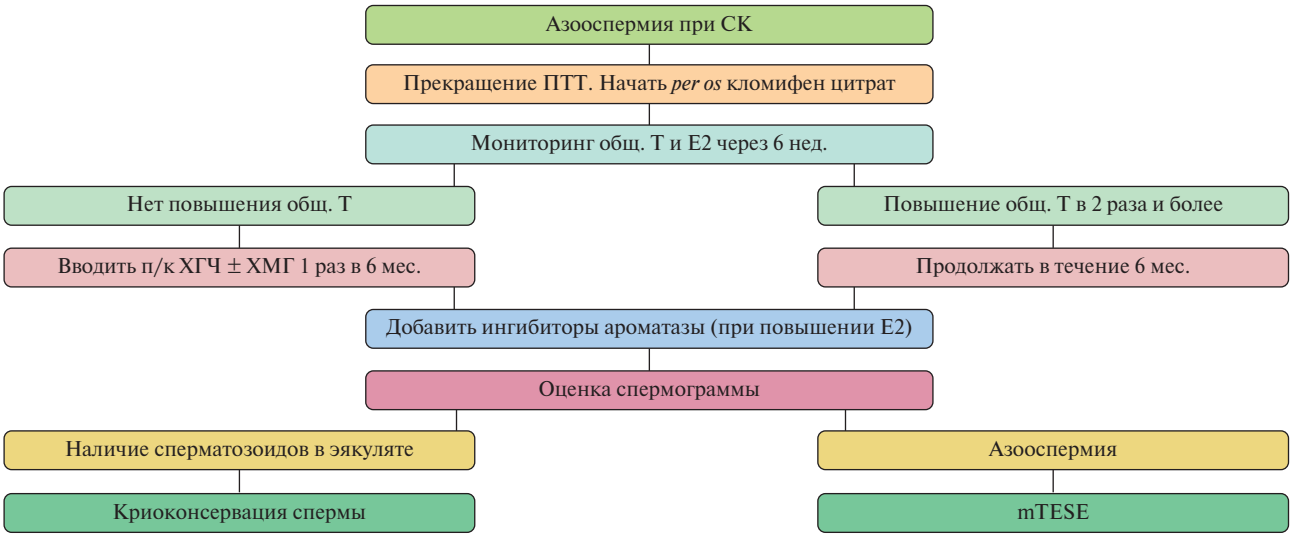


Рис. 1. Тактика лечения необструктивной азооспермии при СК [11].
Сокращения: общ. Т — тестостерон общий, п/к — подкожно, ПТТ — пероральная терапия тестостероном, СК — синдром Кляйнфельтера, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, ХМГ — хорионический менопаузальный гонадотропин, Е2 — эстрадиол, mTESE — microdissection testicular sperm extraction, *per os* — перорально.

Обсуждение

СК — генетическое заболевание пациентов мужского пола. Впервые клиническая картина синдрома описана в 1942г в работах Гарри Клайнфельтера и Фуллера Олбрайта. Авторы обнаружили у 9 мужчин ранее не описанный симптомокомплекс: двустороннюю гинекомастию, уменьшенные в размерах яички и азооспермию с повышенным уровнем ФСГ в моче [1]. Практически через 15 лет, в 1959г у пациента с похожими симптомами была обнаружена дополнительная Х-хромосома, после чего и был сделан вывод об этиологии синдрома [2].

Наиболее распространён классический вариант СК (47XXY). Общая частота его колеблется в пределах 1 на 500-700 новорождённых мальчиков, что делает данный синдром первым по частоте встречаемости среди хромосомных болезней. Однако возможны и другие генетические варианты — 48XXXY, 48XXYY, 49XXXXY, 49XXXYY, 46XY/47XXY, которые несколько различаются по выраженности своих клинических проявлений [3]. Так, у мужчин, которые имеют более 1 Х-хромосомы в кариотипе чаще, чем при классическом кариотипе, встречается сахарный диабет 2 типа [4]. Также с присутствием в кариотипе каждой следующей дополнительной Х-хромосомы выраженность нарушений речевого развития возрастает, а IQ снижается примерно на 15-16 баллов [5].

Причинами появления дополнительных хромосом в кариотипе является нерасхождение хромосом в мейозе. В 44% случаев это происходит на стадии мейоза I или мейоза II при формировании ооцита, в 53% случаев — на стадии мейоза I у отца и в 3% случаев — в процессе постзиготического митотического деления [6, 7].

СК проявляется после полового созревания. До начала полового развития отмечаются отдельные физические признаки: длинные ноги, высокая талия, высокий рост. Пик роста между 5-8 годами (рост взрослых 179,2±6,2 см). К началу полового созревания формируются характерные пропорции тела: больные часто выше сверстников, ноги заметно длиннее туловища. В подростковом возрасте синдром часто проявляется увеличением грудных желез (у 60-75% подростков пубертатная гинекомастия проходит в течение 2-х лет), при СК гинекомастия сохраняется на всю жизнь. Типично для СК наличие маленьких плотных яичек, данный признак практически не встречается при других формах гипогонадизма [6].

Сопутствующие заболевания, а именно абдоминальное ожирение (50%), метаболический синдром (46%), остеопения (5-46%), остеопороз (10%), сахарный диабет 2 типа (10-39%), пролапс митрального клапана (до 55%), эпилепсия (5,5%), острый венозный тромбоз (4,7%), легочная эмболия (2,3%), экстрагонадные герминогенные опухоли средостения (0,4%), рак грудных желез (0,3%) обеспечивают более частую госпитализацию (на 70%) и смертность (на 50%) пациентов с СК [6, 8]. Наиболее частыми среди когнитивных нарушений являются расстройства аутистического спектра [6].

В большинстве случаев при СК выявляется необструктивная азооспермия. Биопсия яичек у таких пациентов демонстрирует канальцевую гиалинизацию с утолщением базальной мембраны, гиперплазию клеток Лейдига или фенотип только клеток Сертоли. Возможными путями нарушений сперматогенеза являются нарушения развития сперматогоний в зрелые сперматозоиды, нарушения архитектуры семенников,

изменения патофизиологии внутренней среды яичек, апоптоз первичных зародышевых клеток. В 70% случаев сперматозоиды обнаруживаются в эякуляте у пациентов от 12 до 20 лет [9].

Основным подходом в лечении СК является назначение заместительной терапии препаратами тестостерона, которую необходимо начинать как можно раньше [6]. В нашей стране эти препараты представлены трансдермальным тестостероном в виде геля (с которого, как правило, и начинают терапию, т.к. препарат в данной форме позволяет достичь равновесной концентрации без значительных колебаний), а также смесью эфиров тестостерона для в/м введения раз в 2-4 нед. и тестостерона ундеканоатом для в/м введения раз в 10-14 нед., которые позволяют достичь более высоких концентраций тестостерона в плазме, однако его уровень подвержен значительной вариабельности между инъекциями, возможны супрафизиологические пики уровня тестостерона в плазме [10]. Однако следует отметить, что основная цель терапии препаратами тестостерона — вирилизация и повышение уровня качества жизни, а не восстановление фертильности.

Длительное время считалось, что для пациентов с СК не существует никаких терапевтических опций для восстановления фертильности. Однако было показано, что в ряде случаев у пациентов с СК определяются островки сперматогенеза в яичках. В таком случае возможно хирургическое получение сперматозоидов (conventional testicular sperm extraction — cTESE и microdissection testicular sperm extraction — mTESE) (успешность ~44%) [11]. Гормональная стимуляция повышает вероятность получения сперматозоидов примерно на 15% [11]. Для этого используются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (кломифена цитрат), с которых, как правило, начинают терапию. При недостаточной эффективности следующим шагом является добавление препаратов гонадотропинов (преимущественно препараты ХГЧ). В случае высокого уровня эстрадиола в плазме к терапии добавляют ингибиторы ароматазы (рис. 1).

Поиск сперматозоидов при выполнении mTESE осуществляют следующим образом [12]. Под операционным микроскопом (×10) осуществляют экваториальную инцизию белочной оболочки и отодвигают её. Далее при большем приближении (×30) осуществляют осмотр семенных канальцев. При отсутствии расширенных семенных канальцев осуществляют картирование — забор ткани яичка с определенным шагом (3-4 диссекции на 1 $см^2$) и забор 30-100 фрагментов ткани яичка площадью 1-1,5 $мм^2$. Операция может длиться до 8 ч, однако в 80% случаев сперматозоиды обнаруживаются в первые 2 ч. После завершения забора ткани под микроскопом накладывают швы на белочную оболочку с осуществлением микродренирования. Материал передают эмбриологам для поиска сперматозоидов. В случае обнаружения зрелых клеток возможно выполнение ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит).

В тех случаях, когда зрелые сперматозоиды в ткани яичка не обнаруживаются, но обнаруживаются клетки более ранних стадий сперматогенеза — круглые или удлиненные сперматиды, возможно выполнение ROSI (Round Spermatid Injection, инъекция круглых сперматид). Впервые о возможности оплодотворения ооцитов путем инъекции круглых сперматид сообщили Vanderzwalmen P, et al. в 1995г, о случаях беременности неизвестно [13]. В 1996г Tesarik J, et al. выполнили 47 инъекций сперматид, было получено 12 эмбрионов, перенос которых в матку завершился 2 живорождениями [14]. В 2018г Tanaka Atsushi, et al. сообщают о 594 инъекциях сперматид, получении 152 эмбрионов и 9 живорождениях [15, 16]. В 2021 Hanson B, et al. представили метаанализ, объединивший 22 исследования с участием 1099 пар и 4218 переносов эмбрионов [17]. Были получены следующие результаты — частота оплодотворения 38%, частота возникновения беременности — 3,7%, 4,3% случаев переноса эмбрионов привели к родам. Несмотря на то, что частота успеха данной технологии может показаться низкой, её результативность значительно выросла за последние 10 лет. Одним из направлений работы для увеличения эффективности ROSI является разработка новых технологий для выделения круглых сперматид — например, методы, основанные на проточной цитометрии и технологиях клеточного секвенирования [13].

Литература/References

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. J Clin Endocrinol. 1942;2(11):615-27. doi:10.1210/jcem-2-11-615.
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. Nature. 1959;183(4657):302-3. doi:10.1038/13302a0.
3. Bojesen A, Juul S, Gravholt Ch. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(2):622-6. doi:10.1210/jc.2002-021491.
4. Jiang-Feng M, Hong-Li X, Xue-Yan W, et al. Prevalence and risk factors of diabetes in patients with Klinefelter syndrome: a longitudinal observational study. Fertil Steril. 2012;98(5):1331-5. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1122.
5. Visootsak J, Graham JMJr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. Orphanet J Rare Dis. 2006;1(42):1-5. doi:10.1186/1750-1172-1-42.
6. Bespalyuk DA, Chugunov IS. Klinefelter syndrome in children and adolescents. Problems of Endocrinology 2018;64(5):321-8. (In Russ.) Беспалюк Д.А., Чугунов И.С. Синдром Клайнфельтера у детей и подростков. Проблемы Эндокринологии. 2018;64(5):321-8.
7. Völkl TM, Langer T, Aigner T, et al. Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. Am J Med Genet A. 2006;140(5):471-81. doi:10.1002/ajmg.a.31103.
8. Groth KA, Skakkebæk A, Høst C, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome — a clinical update. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):20-30.
9. Hawksworth DJ, Szafran AA, Jordan PW, et al. Infertility in patients with Klinefelter syndrome: optimal timing for sperm and testicular tissue cryopreservation. Rev Urol. (2018) 20:56-62.
10. Dedov II, Mel'nichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. The recommendations on diagnostics and treatment of male hypogonadism (deficit of testosterone). The project. Problems of Endocrinology. 2015;61(5):60-71. (In Russ.) Дедов И.И., Мельни-

ченко Г. А., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект. Проблемы эндокринологии. 2015;61(5):60-71.
11. Kailash Y, Raheem AA, Homa ST. How Successful Is Surgical Sperm Retrieval in Klinefelter Syndrome? Front Reprod Health. 2021;3:636629.
12. Vitiazeva II, Bogoliubov SV, Mun TV, et al. The results of treatment of patients with non-mosaic form of Klinefelter syndrome in the IVF/ICSI–micro-TESE program. Russian Journal of Human Reproduction. 2017;23(5):65-72. (In Russ.) Витязева И. И., Боголюбов С. В., Мун Т. В. и др. Собственные результаты лечения пациентов с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программе ЭКО–ИКСИ–микро-TESE. Проблемы репродукции. 2017;23(5):65-72. doi:10.17116/repro201723565-72.
13. Vanderzwalmen P, Lejeune B, Nijs M, Segal-Bertin G, Vandamme B, Schoysman R. Fertilization of an oocyte microinseminated with a spermatid in an *in-vitro* fertilization programme. Hum Reprod. 1995;10(3):502-3.
14. Tesarik J, Mendoza C. Spermatid injection into human oocytes. I. Laboratory techniques and special features of zygote development. Hum Reprod. 1996;11(4):772-9.
15. Tanaka A, Suzuki K, Nagayoshi M, et al. Ninety babies born after round spermatid injection into oocytes: survey of their development from fertilization to 2 years of age. Fertil Steril. 2018;110(3):443-51. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.04.033.
16. Tekayev M, Vuruskan AK. Clinical values and advances in round spermatid injection (ROSI). Reprod Biol. 2021;21(3):100530.
17. Hanson B, Kohn T, Pastuszak A, et al. Round spermatid injection into human oocytes: a systematic review and meta-analysis. Asian J. Androl. 2021;23(4):363-9. doi: 10.4103/aja.aja_85_20.

ИМТ — индекс массы тела, СК — синдром Кляйнфельтера, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Отношения и деятельность: нет.

Арефьева А. Н.* — врач-эндокринолог отделения эндокринологии НКЦЭ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ORCID: 0000-0003-3178-3581, Волкова А. Р. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-5189-9365, Лискер А. В. — зав. отделением эндокринологии НКЦЭ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ORCID: 0000-0003-4295-1202, Остроухова Е. Н. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-6542-7959, Холудеева Т. А. — ординатор 2 года отделения эндокринологии, ORCID: 0009-0003-41505064.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arefjeva.anna2012@yandex.ru

Рукопись получена 03.02.2023 **Рецензия получена** 21.03.2023 **Принята к публикации** 27.03.2023

Relationships and Activities: none.

Arefyeva A. N.* ORCID: 0000-0003-3178-3581, Volkova A. R. ORCID: 0000-0002-5189-9365, Lisker A. V. ORCID: 0000-0003-4295-1202, Ostroukhova E. N. ORCID: 0000-0002-6542-7959, Kholudeeva T. A. ORCID: 0009-0003-4150-5064.
*Corresponding author: arefjeva.anna2012@yandex.ru

Received: 03.02.2023 **Revision Received:** 21.03.2023 **Accepted:** 27.03.2023

doi:10.15829/1560-4071-2023-20
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Современные возможности и перспективы в терапии надпочечниковой недостаточности

Ушанова Ф. О.[1], Демидова Т. Ю.[1], Короткова Т. Н.[2]

[1]ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; [2]ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия.

Надпочечниковая недостаточность (НН) — опасное для жизни заболевание, характеризующееся снижением выработки гормонов корой надпочечников и требующее пожизненной заместительной терапии глюкокортикоидами (ГК), а в некоторых случаях и минералокортикоидами (МК). Число лиц с первичной и вторичной НН в Европе оценивается в 20-50 на 100 тыс. человек, рост числа случаев данного заболевания в мире может быть частично связан со стремительным увеличением частоты использования ГК в различных клинических стратегиях, в т.ч. при онкологических заболеваниях.

При НН жизненно важной является заместительная гормональная терапия, однако использование ГК в долгосрочной перспективе может быть связано с различными нежелательными эффектами, особенно при применении нефизиологических концентраций ГК. В данном обзоре представлен краткий обзор актуальных терапевтических возможностей гормональной терапии НН, способствующей профилактике развития надпочечниковых кризов, а также перспективных возможностей более эффективной имитации физиологического профиля кортизола, направленных на профилактику развития нежелательных эффектов терапии. В настоящее время доступно несколько различных форм ГК, различающихся по профилю, длительности действия и способу введения. Наиболее предпочтительными в настоящее время в лечении НН являются ГК с коротким периодом полувыведения, что обеспечивает более управляемый профиль действия и меньший риск побочных эффектов. К перспективным возможностям заместительной терапии относят препараты гидрокортизона модифицированного высвобождения, а также новые методы введения препарата с применением инсулиновой помпы, что позволит лучше имитировать физиологическое действие эндогенного кортизола.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, надпочечниковый криз, врожденная гиперплазия коры надпочечников, гидрокортизон.

Для цитирования: Ушанова Ф. О., Демидова Т. Ю., Короткова Т. Н. Современные возможности и перспективы в терапии надпочечниковой недостаточности. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(1):89-96. doi: 10.15829/2713-0177-2023-20. EDN ZLFRTO

Modern possibilities and prospects in the treatment of adrenal insufficiency

Ushanova F. O.[1], Demidova T. Yu.[1], Korotkova T. N.[2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; [2]Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia.

Adrenal insufficiency (AI) is a life-threatening disease characterized by a decrease in the production of hormones by the adrenal cortex and requires lifelong replacement therapy with glucocorticoids (GCs) and, in some cases, mineralocorticoids (MCs). The number of individuals with primary and secondary AI in Europe is estimated at 20-50 per 100 thousand people, the increase in the number of cases of this disease in the world may be partly due to the rapid increase in the frequency of use of GC in various clinical strategies, including in oncological diseases.

In AI, hormone replacement therapy is vital, but long-term use of GC may be associated with various adverse effects, especially at non-physiological concentrations of GC. This review provides a brief overview of the current therapeutic possibilities of AI hormone therapy, which contributes to the prevention of the development of adrenal crises, as well as promising opportunities for more effective imitation of the physiological profile of cortisol, aimed at preventing the development of undesirable effects of therapy. Several different forms of AI are currently available, differing in profile, duration of action, and route of administration. The most preferred currently in the treatment of AI are GCs with a short half-life, which provides a more manageable action profile and a lower risk of side effects. Promising substitution therapy options include modified-release hydrocortisone preparations, as well as new methods of drug administration using an insulin pump, which will better mimic the physiological effects of endogenous cortisol.

Keywords: adrenal insufficiency, adrenal crisis, congenital hyperplasia of the adrenal cortex, hydrocortisone.

For citation: Ushanova F. O., Demidova T. Yu., Korotkova T. N. Modern possibilities and prospects in the treatment of adrenal insufficiency. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(1):89-96. doi: 10.15829/2713-0177-2023-20. EDN ZLFRTO

Введение

Надпочечниковая недостаточность (гипокортицизм, НН) — это тяжелый полисистемный клинический синдром, характеризующийся недостаточностью секреции гормонов корой надпочечников, обусловленной нарушением функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [1]. По данным Erichsen MM, et al. [2] распространенность первичной формы НН в мире составляет ~100-144 случаев на 1 млн населения, а заболеваемость составляет 4,4-6 случаев на 1 млн населения в год. По некоторым данным отмечается рост числа больных НН, связанный как с увеличением распространенности аутоиммунных заболеваний в целом, так и расширением применения глюкокортикоидной терапии в различных направлениях клинической практики [1, 3].

В зависимости от скорости развития, особенностей течения и уровня поражения, НН подразделяется на несколько вариантов. По уровню поражения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники выделяют: *первичную НН* (обусловлена патологией самих надпочечников) и *центральную НН* (связана со снижением секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) или кортикотропин-рилизинг-гормона в гипаталамо-гипофизарной системе). По течению заболевания и скорости развития выделяют хроническую НН и острую НН.

Первичная НН (1-НН) характеризуется снижением продукции корой надпочечников глюкокортикоидов (ГК) и минералокортикоидов (МК), а также надпочечниковых андрогенов. 1-НН является опасным для жизни состоянием, т.к. ГК и МК играют ключевую роль в обеспечении жизнедеятельности организма за счет поддержания энергетического и водно-электролитного гомеостаза. Клиническая картина НН впервые была описана в 1855г Томасом Аддисоном, в связи с чем в отношении первичной НН, преимущественно аутоиммунного генеза, актуален термин Аддисонова болезнь. Наиболее частыми причинами хронической 1-НН являются аутоиммунная деструкция коры надпочечников, в т.ч. в сочетании с другими аутоиммунными эндокринными и неэндокринными заболеваниями (аутоиммунный полигландулярный синдром), а также туберкулез надпочечников, метастазы в надпочечники, некоторые генетические синдромы (например, врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН)), адренолейкодистрофия и т.д. [4]. Пациент, страдающий хронической первичной НН, нуждается по жизненным показаниям в постоянной заместительной терапии ГК и МК.

Центральная (вторичная) НН (2-НН) в практике эндокринолога, как правило, встречается в рамках пангипопитуитаризма вследствие опухолевых заболеваний селлярной области, оперативных вмешательств, лучевой терапии, инфильтративных заболеваний, использования ингибиторов иммунных контрольных точек и т.д. Кроме того, развитие 2-НН зачастую может быть связано с терапией высокими дозами синтетических ГК, нарушением режима их приема, а в редких случаях с применением опиоидных препаратов, способствующих к угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [5, 6].

ГК играют ключевую роль в регуляции множества функций организма, таких как стресс, иммунный ответ, участвуют во всех видах обмена (в метаболизме белков, углеводов, липидов) [7], являясь связующим элементом регуляции между центральной и периферической системами [8]. Известно, что физиологическая секреция кортизола имеет ярко выраженный суточный ритм с пиком секреции в ранние утренние часы, обычно сразу после пробуждения, и постепенным снижением в течение дня. Такой устойчивый физиологический паттерн обусловлен активностью супраоптического ядра гипоталамуса, являющегося основным циркадным водителем ритма оси гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [9]. Кроме того, установлено, что эндогенная секреция кортизола носит пульсирующий характер выброса в кровь в течение дня с определенными пиками каждые 1-3 ч (ультрадианный ритм), обуславливая ритмическое связывание его с глюкокортикоидными рецепторами (ГР) и опосредованное ГР влияние на транскриптом клеток-мишеней [10]. Соответственно, нарушения на любом уровне такой сложно регулируемой гормональной оси могут приводить к тяжелым последствиям со стороны функциональной активности различных органов [7]. В связи с чем адекватно проводимая заместительная терапия, максимально приближенная к физиологическим ритмам воздействия кортизола, играет огромное значение в ведении пациентов с НН.

Актуальные возможности заместительной терапии ГК

Всем пациентам с НН показана заместительная терапия ГК, а при 1-НН и МК. Еще в 1948г работы Кендалла, Саретта и Рейхштейна впервые позволили синтезировать кортизон (так называемое соединение Е), который в последующем стал основой лечения НН и профилактики надпочечниковых кризов (НК). В настоящее время доступно несколько различных форм ГК, различающихся по профилю, длительности действия и способу введения (табл. 1).

Таблица 1

Продолжительность действия глюкокортикоидных препаратов

Названия препарата	Продолжительность действия	Период полувыведения, мин	Период полураспада, ч
Гидрокортизон, кортизона ацетат	короткая	90	6-12
Преднизолон, метипред	средняя	200	12-36
Дексаметазон, триамциналон	длительная	250	36-48

В большинстве случаев с учетом наиболее безопасного и эффективного профиля действия рекомендуется терапия препаратами короткого действия, к которым относится гидрокортизон, представляющий собой синтетическую форму кортизола, а в случае отсутствия первого, может быть назначен неактивный препарат кортизона ацетат. Для активации кортизона ацетата необходим фермент печени 11-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа, в связи с чем при дисфункции печени применение последнего не рекомендуется. В некоторых случаях, при недоступности ГК короткого действия, могут быть назначены синтетические ГК средней продолжительности действия, в частности, преднизолон. Препараты длительного действия, такие как дексаметазон, имеют более длительный биологический период полувыведения и ограниченные возможности титрования дозы, в связи с чем в качестве заместительной терапии хронической НН не рекомендованы ввиду высокого риска развития нежелательных эффектов, связанных с активностью ГК в ночное время [11-15].

Известно, что средняя физиологическая суточная продукция кортизола составляет ~5-6 мг/м^2, при этом при назначении терапии среднесуточная доза гидрокортизона обычно должна составлять 15-25 мг (20-35 мг кортизона ацетата) для взрослых на 2-3 приема в день, либо может быть назначена соответствующая эквивалентная доза при использовании других синтетических ГК [10, 16]. При ВДКН терапия ГК используется не только в качестве заместительной, но также направлена и на подавление продукции АКТГ с целью снижения синтеза андрогенов надпочечниками, в связи с чем обычно требуются более высокие дозы ГК [11, 17, 18].

Для замещения недостатка МК в организме при 1-НН проводится терапия препаратами флудрокортизона в дозе 0,05-0,2 мг/сут. [16, 17]. Следует помнить, что гидрокортизон также обладает минералокортикоидной активностью, особенно в высоких дозировках, в то время как преднизолон практически лишен данного свойства, а дексаметазон такую активность вообще не оказывает.

Принципы заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при НН в разных странах существенно отличаются, наиболее широко используется режим приема гидрокортизона 2-3 раза в день [19]. Однако даже в настоящее время во многих странах, в т.ч. в странах Европы, гидрокортизон недоступен, в связи с чем возникает необходимость использовать либо ацетат кортизона (например, широко применяется данный препарат в Италии и Норвегии) или синтетические ГК длительного действия. А в некоторых ситуациях синтетические ГК длительного действия, такие как преднизолон, могут быть даже предпочтительнее гидрокортизона, например, у пациентов со сниженной комплаентностью, а при необходимости подавления надпочечниковой гиперандрогении при ВДКН.

Серьезной проблемой заместительной терапии НН является риск передозировки ГК, связанной с многочисленными осложнениями, такими как остеопороз, артериальная гипертензия, набор массы тела и другие [20-23]. Кроме того, пациенты, длительно получающие супрафизиологические дозы ГК в рамках ЗГТ, подвержены высокому риску инфекционных заболеваний, особенно верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, обуславливающих необходимость использования антибактериальной терапии [24]. Bancos I, et al. [25] обнаружили, что у пациентов с НН, получающих стандартную терапию гидрокортизоном, наблюдается выраженный дефект цитотоксичности NK-клеток, важных участников адаптивной иммунной системы, со сниженной экспрессией поверхностных специфичных для NK-клеток рецепторов. Кроме того, было показано, что на фоне ЗГТ стандартными дозами гидрокортизона сдвигается соотношение классических и неклассических моноцитов в сторону значимого повышения классических ($CD14^+CD16^-$) моноцитов. Супрафизиологические дозы ГК при заместительной терапии также могут быть связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых и метаболических осложнений [26-29]. Шведское популяционное когортное исследование, включавшее пациентов с ВДКН, выявило более высокую частоту сердечно-сосудистых и метаболических нарушений у этих пациентов по сравнению со здоровой контрольной группой [27]. А в другой работе у женщин с 1-НН выявлен повышенный риск ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с более высокими дозами заместительной терапии ГК [29]. Причем развитие побочных эффектов может быть связано не только с избыточной дозой

ГК, но и нарушением циркадного ритма при неправильном режиме приема препаратов [30]. Помимо вышеуказанного, дисбаланс в циркадном профиле действия кортизола негативно влияет на работоспособность, выносливость и качество сна, что приводит к ухудшению физического и психического здоровья, а также снижению качества жизни [31, 32].

Перспективные возможности заместительной глюкокортикоидной терапии

В попытке предотвратить или свести к минимуму негативные последствия, связанные с нарушением циркадного ритма действия ГК у пациентов с НН, разрабатываются новые модифицированные варианты лечения, направленные на имитацию нормального физиологического ритма эндогенной секреции кортизола. К примеру, в некоторых странах доступны препараты ГК с двойным и медленным высвобождением.

Первый препарат гидрокортизона с двойным высвобождением был одобрен для лечения НН у взрослых еще в 2011г. Система двойного высвобождения в препарате представлена внешним слоем лекарственного средства, обеспечивающего немедленное высвобождение, и внутренним слоем препарата с замедленным отсроченным действием [33]. Сравнение однократного суточного приема гидрокортизона модифицированного высвобождения и традиционной терапии гидрокортизоном 2 раза/сут. продемонстрировало более стабильный профиль кортизола в течение 4 ч после приема препарата с двойным высвобождением [34], а также отмечено снижение общей суточной концентрации и эффектов кортизола в этой группе [35]. Переход на препараты двойного высвобождения сопровождался уменьшением уровня моноцитов до значений, сопоставимых с контрольной здоровой группой, не получавшей ГК, кроме того, был связан со значительным снижением массы тела, индекса массы тела и уровня гликированного гемоглобина [36, 37]. Однако осталось неясным, связаны ли эти результаты с лучшей имитацией физиологического циркадного профиля при использовании препарата двойного высвобождения или же обусловлены более низкой получаемой на его фоне суточной дозой гидрокортизона [38, 39]. Несмотря на накапливающиеся данные, такие препараты на сегодняшний день все еще малодоступны во многих странах, однако в перспективе могут представлять огромный интерес в клинической практике, особенно в отношении пациентов с высоким риском метаболических заболеваний и низкой приверженностью.

Другой перспективный препарат гидрокортизона в настоящее время еще проходит процесс одобрения в Европе для лечения взрослых пациентов с ВДКН. Это препарат с модифицированным высвобождением, состоящий из множества микрокристаллов, покрытых полимерной оболочкой, обеспечивающей постепенное замедленное высвобождение. Данный препарат необходимо использовать в соответствии с так называемым "режимом чистки зубов" (1/3 суточной дозы в 7 часов утра и 2/3 суточной дозы в 23 часа), что приводит ночному повышению и утреннему пику секреции кортизола [40]. Это свойство принципиально важно для пациентов с ВДКН, поскольку позволяет предотвратить избыточную продукцию андрогенов надпочечниками, вызванную стимулирующим влиянием АКТГ на сетчатую зону коры надпочечников у таких пациентов, и, таким образом, снижает негативное влияние гиперандрогении на рост, половое созревание и фертильность при ВДКН [41]. Результаты III фазы исследования, включавшего 122 пациенток с классической формой ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы, показали сопоставимое улучшение гормонального профиля через 6 мес. терапии как препаратами гидрокортизона с модифицированным высвобождением, так и традиционной схемой лечения ГК. Однако в группе приема гидрокортизона с модифицированным высвобождением отмечен лучший биохимический контроль с более низким показателем стандартного отклонения 17-гидроксипрогестерона через 4 и 12 нед. Дальнейшие наблюдения отметили меньшее количество НК в год, а также возобновление менструаций у женщин и 2 эпизода наступления беременности на фоне терапии гидрокортизоном замедленного высвобождения [42].

В то же время следует отметить, что несмотря на то, что препараты ГК замедленного и постепенного высвобождения в некоторой степени обеспечивают лучшую имитацию циркадного ритма, но все же не соответствуют физиологическому пульсаторному характеру секреции эндогенного кортизола. В этом отношении в некоторых работах было продемонстрировано, что подкожная инфузия ГК с помощью специализированных помп позволяет воспроизводить почти физиологические паттерны как циркадной, так и ультрадианной (биологические ритмы с периодами от минуты до 10-12 ч в пределах суток) ритмичности, имитируя отдельные импульсы с интервалами 80-110 мин, а также пики и провалы уровня гормона в плазме каждые 3 ч [43-46]. Но в применении данных приборов в широкой клинической практике есть ряд препятствий, т.к. использование помп для введения ГК сопряжено с некоторыми техническими сложностями, и, что не менее важно, этот метод является более дорогостоящим и экономически невыгодным, а достоверные доказательства превосходства такого метода терапии все еще отсутствуют. В связи с чем необходимы дополнительные исследовательские работы в этом направлении, которые позволят расширить имеющиеся возможности терапии НН и минимизировать

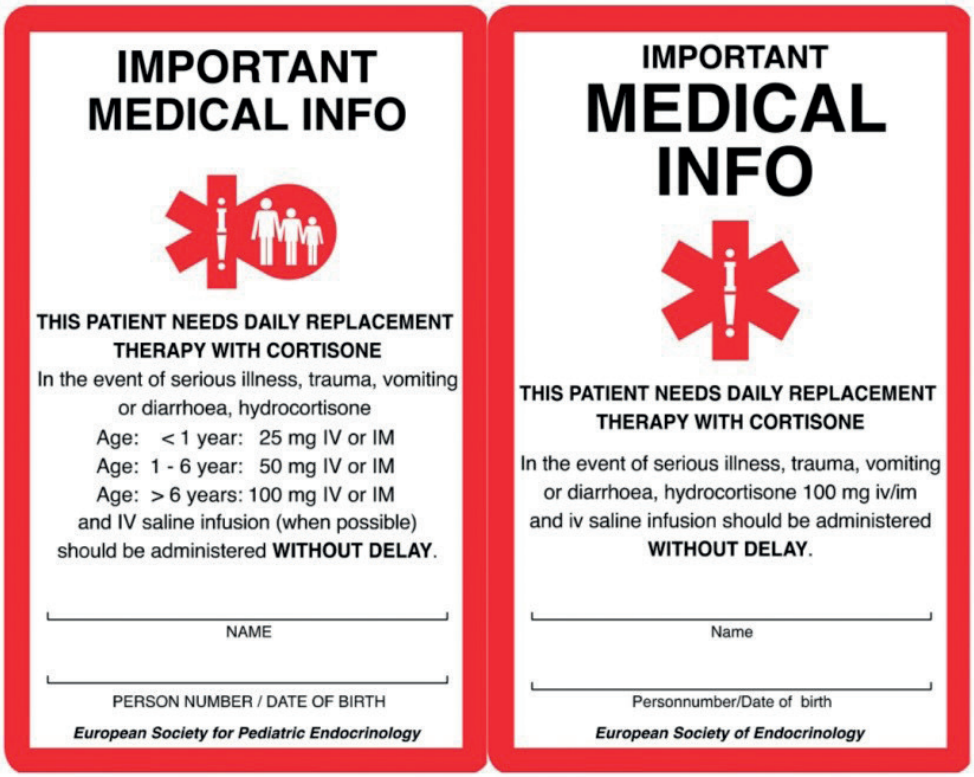


Рис. 1. Идентификационная карточка пациента с НН с информацией о правилах неотложной помощи при НК для детей (слева) и взрослых (справа) в англоязычной версии, используемая в странах Европы.

риски развития побочных эффектов гормональной терапии, обусловленных нефизиологическими концентрациями и профилем действия ГК в организме.

Надпочечниковый криз: возможности профилактики одного из наиболее опасных осложнений НН

Помимо ежедневной рутинной ЗГТ, требующей модификации и усовершенствования, отдельного внимания заслуживает проблема профилактики декомпенсации НН и развития НК, как одного из наиболее грозных осложнений НН. Частота 5-10 адреналовых кризов/100 пациентов и показатель смертности 0,5/100 лет [47] определяют чрезвычайно важное значение мер профилактики, быстрой диагностики и корректного лечения данного состояния [48]. При отсутствии своевременной медицинской помощи НК ассоциирован с высоким риском летального исхода. Наибольшую сложность в плане выявления и диагностики НК представляют пациенты детского и пожилого возраста ввиду нетипичного течения и зачастую скудной предшествующей симптоматики [49].

НН в целом является достаточно редким заболеванием, в связи с чем медицинские работники не всегда могут обладать навыками корректного купирования НК у таких пациентов [50]. А хорошо обученный пациент (и/или его родственник) обычно является ключевым фактором успеха в профилактике и лечении кризов. В странах Европы широко применяются личные идентификационные карточки пациентов, содержащие информацию о диагнозе и необходимой неотложной помощи с использованием ГК (рис. 1), на них обычно отображены данные на соответствующем национальном языке с одной стороны и на английском языке с другой [51].

Для пациентов с НН принципиально важное значение имеет тщательное обучение принципам коррекции терапии при появлении предпосылок развития НК [50]. К примеру, пациенты с НН должны быть информированы о необходимости удвоения или утроения стандартных суточных доз ГК, увеличении кратности приема препарата при клиническом ухудшении, а также рекомендовано обучение навыкам экстренной внутримышечной или внутривенной инъекции раствора гидрокортизона для парентерального введения [48]. Следует помнить о необходимости коррекции терапии при планирующихся оперативных и других медицинских вмешательствах (табл. 2).

В последнее время рассматривается возможность внедрения гидрокортизона для подкожного введения у взрослых пациентов с НН, однако данная форма пока требует дальнейшего изучения фармакокинетических особенностей действия, особенно при применении в экстренных случаях [52]. Важно отметить, что в некоторых европейских странах рас-

Таблица 2

Принципы ведения пациентов с НН при оперативных и других медицинских вмешательствах

Тип операции	Периоперационное ведение	Послеоперационное ведение
Операция под наркозом (общим или региональным) Кесарево сечение	— гидрокортизон 100 мг внутривенно; — непрерывная инфузия гидрокортизона 200 мг/24 ч	— в/в инфузия при отсутствии пероральных форм или при послеоперационной тошноте и рвоте (или гидрокортизон 50 мг каждые 6 ч в/м); — удвоенная пероральная доза гидрокортизона в течение 48 ч — 1 недели (24 ч при быстром восстановлении)
Операции на кишечнике, требующие применения слабительных препаратов/клизмы	— подготовка кишечника в условиях клиники, рассматривается возможность в/в инфузии растворов и ГК в период подготовки; — гидрокортизон 100 мг в/в или в/м в начале процедуры	— прием удвоенной дозы гидрокортизона в течение 24 ч
Естественные роды	— гидрокортизон 100 мг в/в в начале родов; — непрерывная инфузия гидрокортизона 200 мг/24 ч; — или гидрокортизон 50 мг/6 ч в/м	— введение двойной дозы гидрокортизона в течение 24 ч
Стоматологические манипуляции	— дополнительный прием утренней дозы за 1 ч до вмешательства (10 мг гидрокортизона)	— двойная пероральная доза в течение 24 ч; — затем вернуться к обычной дозе
Малоинвазивные операции	— предоперационная подготовка не требуется	— прием дополнительной дозы ГК при наличии симптомов декомпенсации

Сокращения: в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, ГК — глюкокортикоиды.

Таблица 3

Принципы купирования НК у взрослых

В/в введение гидрокортизона	Инфузионная терапия	Лечение в ОРИТ	Лечение МК
— 100 мг болюсно; — 200 мг/сут. непрерывно в/в инфузия или в/м болюсно (50 мг каждые 6 ч)	— 1000 мл 0,9% хлорида натрия в первый час; — клиническая оценка центрального венозного давления, инвазивный мониторинг кровяного давления	— низкие дозировки гепарина; — антибиотикотерапия	— старт применения МК после снижения суточной дозировки гидрокортизона <50 мг/сут. (стартовая дозировка 100 мкг флудрокортизона)

Сокращения: в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, МК — минералокортикоиды, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

творы гидрокортизона для в/в или в/м введения недоступны, в связи с чем вместо них используются другие препараты ГК.

Принципы купирования НК в условиях медицинского учреждения представлены в таблице 3 [16].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день гидрокортизон с немедленным высвобождением остается единственной основой заместительной глюкокортикоидной терапии у пациентов с НН. В связи с чем на сегодняшний день сохраняется потребность в расширении доступных форм гормональных препаратов как для перорального приема, так и для парентерального введения, необходимые для повышения безопасности, эффективности такой терапии в клинической практике и профилактики высокой летальности при НК. При этом препараты гидрокортизона двойного и модифицированного высвобождения и другие экспериментальные подходы уже в ближайшее время могут стать перспективной альтернативой для данных пациентов, особенно при сниженной приверженности терапии и/или высоком риске метаболических заболеваний.

Литература/References

1. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014;383(9935):2152-67. doi:10.1016/S0140-6736(13)61684-0.
2. Erichsen MM, Løvås 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. doi:10.1210/jc.2009-1368.
3. Chakera AJ, Vaidya B. Addison disease in adults: diagnosis and management. Am J Med. 2010;123:409-13.
4. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet. 2003;361(9372):1881-93. doi:10.1016/S0140-6736(03)13492-7.
5. Li T, Cunningham JL, Gilliam WP, et al. Prevalence of opioid-induced adrenal insufficiency in patients taking chronic opioids. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020;105(10). doi:10.1210/clinem/dgaa499.
6. de Vries F, Bruin M, Lobatto DJ, et al. Opioids and their endocrine effects: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020;105(3). doi:10.1210/clinem/dgz022.
7. Nader N, Chrousos GP, Kino T. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. Trends Endocrinol. Metab. 2010;21(5),277-86. doi:10.1016/j.tem.2009.12.011.

8. Moreira AC, Antonini SR, de Castro M. Mechanisms in endocrinology: a sense of time of the glucocorticoid circadian clock: from the ontogeny to the diagnosis of Cushing's syndrome. Eur. J. Endocrinol. 2018;179(1):R1-R18. doi:10.1530/EJE-18-0102.
9. Oster H, Challet E, Ott V, et al. The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. Endocr. Rev. 2017;38(1):3-45. doi:10.1210/er.2015-1080.
10. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991;72(1),39-45. doi:10.1210/jcem-72-1-39.
11. Paizoni L, Auer MK, Schmidt H, et al. Effect of androgen excess and glucocorticoid exposure on metabolic risk profiles in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J. Steroid Biochem Mol. Biol. 2020;197:105540. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105540.
12. Auer MK, Paizoni L, Hofbauer LC, et al. Effects of androgen excess and glucocorticoid exposure on bone health in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. J. Steroid Biochem Mol. Biol. 2020;204:105734. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105734.
13. Frey KR, Kienitz T, Schulz J, et al. Prednisolone is associated with a worse bone mineral density in primary adrenal insufficiency. Endocr. Connect. 2018;7(6):811-8. doi:10.1530/EC-18-0160.
14. Quinkler M, Ekman B, Marelli C, et al. Prednisolone is associated with a worse lipid profile than hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency. Endocr. Connect. 2017;6(1):1-8. doi:10.1530/EC-16-0081.
15. Whittle E, Falhammar H. Glucocorticoid regimens in the treatment of congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. J. Endocr. Soc. 2019;3(6):1227-45. doi:10.1210/js.2019-00136.
16. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016;101(2):364-89.doi:10.1210/jc.2015-1710.
17. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018;103(11):4043-88. doi:10.1210/jc.2018-01865.
18. Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al. United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010;95(11):5110-21. doi:10.1210/jc.2010-0917.
19. Murray RD, Ekman B, Uddin S, et al. Management of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency shows notable heterogeneity-data from the EU-AIR. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2017;86(3):340-6. doi:10.1111/cen.13267.
20. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2008;69(5):697-704. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03340.x.
21. Falhammar H, Frisen L, Norrby C, et al. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;99(12):E2715-21. doi:10.1210/jc.2014-2957.
22. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013;98(4):1466-75. doi:10.1210/jc.2012-4059.
23. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006;91(12):4849-53. doi:10.1210/jc.2006-0076.
24. Smans LC, Souverein PC, Leufkens HG, et al. Increased use of antimicrobial agents and hospital admission for infections in patients with primary adrenal insufficiency: a cohort study. Eur. J. Endocrinol. 2013;168(4):609-14. doi:10.1530/EJE-12-0879.
25. Bancos I, Hazeldine J, Chortis V, et al. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. Eur. J. Endocrinol. 2017;176(4):471-80. doi:10.1530/EJE-16-0969.
26. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, et al. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2015;82(1):2-11. doi:10.1111/cen.12603.
27. Falhammar H, Frisen L, Hirschberg AL, et al. Increased cardiovascular and metabolic morbidity in patients with 21-hydroxylase deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015;100(9):3520-8. doi:10.1210/JC.2015-2093.
28. Dalin F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P, et al. Clinical and immunological characteristics of autoimmune addison disease: a Nationwide Swedish Multicenter Study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017;102(2):379-89. doi:10.1210/jc.2016-2522.
29. Skov J, Sundstrom A, Ludvigsson JF, et al. Sex-Specific risk of cardiovascular disease in autoimmune Addison disease-a population-based cohort study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2019;104(6):2031-40. doi:10.1210/jc.2018-02298.
30. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007;92(10):3912-22. doi:10.1210/jc.2007-0685.
31. Rönneberg TMM. The circadian clock and human health. Curr. Biol. 2016;26:R432-43. doi:10.1016/j.cub.2016.04.011.
32. Andela CD, Staufenbiel SM, Joustra SD, et al. Quality of life in patients with adrenal insufficiency correlates stronger with hydrocortisone dosage, than with long-term systemic cortisol levels. Psychoneuroendocrinology. 2016;72:80-6. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.06.015.
33. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, et al. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. Eur. J. Endocrinol. 2009;161(1):119-30. doi:10.1530/EJE-09-0170.
34. Porter J, Blair J, Ross RJ. Is physiological glucocorticoid replacement important in children? Arch. Dis. Child 2017;102(2):199-205. doi:10.1136/archdischild-2015-309538.
35. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012;97(2):473-81. doi:10.1210/jc.2011-1926.
36. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(3):173-85. doi:10.1016/S2213-8587(17)30398-4.
37. Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, et al. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. Eur. J. Endocrinol. 2015;172(5):619-26. doi:10.1530/EJE-14-1114.
38. Stewart PM. Modified-Release Hydrocortisone: Is It Time to Change Clinical Practice? J. Endocr. Soc. 2019;3(6):1150-3. doi:10.1210/js.2019-00046.
39. Johannsson G, Skrtic S, Lennernas H, et al. Improving outcomes in patients with adrenal insufficiency: a review of current and future treatments. Curr. Med Res Opin. 2014;30(9):1833-47. doi:10.1185/03007995.2014.925865.
40. Whitaker M, Debono M, Huatan H, et al. An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2014;80(4):554-61. doi:10.1111/cen.12316.
41. Merke DP, Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. N. Engl. J. Med 2020;383(13):1248-61. doi:10.1056/NEJMra1909786.
42. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, et al. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(5):e2063-e2077. doi:10.1210/clinem/dgab051.
43. Russell GM, Durant C, Ataya A, et al. Subcutaneous pulsatile glucocorticoid replacement therapy. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2014;81(2):289-93. doi:10.1111/cen.12470.
44. Mallappa A, Nella AA, Sinaii N, et al. Long-term use of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in patients with congenital adrenal hyperplasia. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2018;89(4):399-407. doi:10.1111/cen.13813.
45. Oksnes M, Bjornsdottir S, Isaksson M, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of addison's disease: a randomized clinical trial. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;99(5):1665-74. doi:10.1210/jc.2013-4253.
46. Gagliardi L, Nenke MA, Thynne TR, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in Addison's disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;99(11):4149-57. doi:10.1210/jc.2014-2433.
47. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal Crisis Eur. J. Endocrinol. 2015;172(3):R115-24. doi:10.1530/EJE-14-0824.
48. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crisis. N. Engl. J. Med. 2019;381(9):852-61. doi:10.1056/NEJMra1807486.
49. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crises in older patients. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(7):628-39. doi:10.1016/S2213-8587(20)30122-4.
50. Burger-Stritt S, Kardonski P, Pulzer A, et al. Management of adrenal emergencies in educated patients with adrenal insufficiency-A prospective study. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2018;89(1):22-9. doi:10.1111/cen.13608.
51. Quinkler M, Dahlqvist P, Husebye ES, Kampe O. A European Emergency Card for adrenal insufficiency can save lives. Eur. J. Intern Med. 2015;26(1):75-6. doi:10.1016/j.ejim.2014.11.006.
52. Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. Eur. J. Endocrinol. 2013;169(2):147-54. doi:10.1530/EJE-12-1057.

АКТГ — адренокортикотропный гормон, ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников, ГК — глюкокортикоиды, ГР — глюкокортикоидные рецепторы, ЗГТ — заместительная гормональная терапия, МК — минералокортикоиды, НК — надпочечниковый криз, НН — надпочечниковая недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

Ушанова Ф. О.* — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5512-6899, Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Короткова Т. Н. — зав. лабораторией клинической биохимии, иммунологии и аллергологии, ORCID: 0000-0002-3684-9992.
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): fati_2526@mail.ru

Рукопись получена 15.02.2023 **Рецензия получена** 23.03.2023 **Принята к публикации** 27.03.2023

Relationships and Activities: none.

Ushanova F. O.* ORCID: 0000-0001-5512-6899, Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Korotkova T. N. ORCID: 0000-0002-3684-9992.
*Corresponding author: fati_2526@mail.ru

Received: 15.02.2023 **Revision Received:** 23.03.2023 **Accepted:** 27.03.2023

Кафедре эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова исполняется 50 лет со дня основания!

7-8 декабря

«Достижения эндокринологии 21 века»

юбилейная конференция с международным участием РНИМУ имени Н. И. Пирогова

Научный руководитель:

Демидова Татьяна Юльевна

Доктор медицинских наук, профессор,
Заведующая кафедрой эндокринологии ЛФ РНИМУ им Н. И. Пирогова

гипергликемия, ышка
высокий холестери трозы
переедание, акне ожи
лишний вес, углеви ойства,
утомляемость, нару , озноб
слабость, сухость к дания
веса, потливость, тмия,
дисбаланс липидно мена
сахарный диабет 2 епады
настроения, арте ьная
гипертония, онкол лодие

Помогает убрать нарушения обмена веществ

ЭКСПЕРТНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЗДОРОВОГО ПОХУДЕНИЯ

- Стойкий клинически значимый результат уже через 3 месяца терапии [2-5]
- Благоприятный профиль безопасности [1-3]
- Восстановление метаболического здоровья [1-3]

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Редуксин® Форте

Регистрационный номер: ЛП-005315 от 25.01.19 **МНН:** Метформин + Сибутрамин **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, которые содержат метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 10,0 мг или метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 15,0 мг. **Показания к применению:** коррекция массы тела и улучшение липидного и углеводного обменов у пациентов с ИМТ более 30 кг/м2 (алиментарное ожирение), с ИМТ 27 кг/м^2 и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией или с ИМТ 30 кг/м^2 и более у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа. Клиническая эффективность и безопасность (Результаты клинических исследований): в клиническом исследовании доля пациентов, достигших значимого снижения веса ≥5% за 3 месяца терапии превышала 90%. За 6 месяцев терапии 91,67% пациентов достигли снижения массы тела на 10% и более. В ходе исследования не наблюдалось негативного влияния препарата на показатели сердечно-сосудистой системы при его применении у пациентов с ожирением. **Противопоказания*:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; нарушение функции почек и \или печени; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет и старше 65 лет; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время) ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт. ст.) **С осторожностью*** следует назначать при: аритмии в анамнезе; хронической недостаточности кровообращения; заболеваниях коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), кроме ишемической болезни сердца (ИМ, стенокардии); глаукоме, кроме закрытоугольной глаукомы; холелитиазе; артериальной гипертензии (контролируемой и в анамнезе); неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе); эпилепсии; нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести; моторных и вербальных тиках в анамнезе; склонности к кровотечению, нарушению свертываемости крови; приеме препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов; лицам старше 60 лет, выполняющим тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза. **Способ применения и дозы:** Препарат Редуксин® Форте принимается внутрь 1 раз в сутки утром. Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 2 кг и более, то доза увеличивается до 850 мг + 15 мг в сутки. Рекомендуется длительный прием препарата для снижения массы тела на 5–10% и удержания результата, что позволяет уменьшить риски для здоровья, а также улучшить течение заболеваний, ассоциированных с ожирением. Лечение не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которым в течение 3-х месяцев лечения не удается достигнуть 5 % уровня снижения массы тела. Лечение не следует продолжать, если пациент вновь прибавляет в массе тела 3 кг и более. Длительность непрерывного лечения не должна превышать 1 года. **Побочное действие*:** сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, тахикардия, повышение артериального давления, запор, повышенное потоотделение; лактоацидоз; желудочно-кишечные расстройства; кожные высыпания; нарушение показателей функции печени. Чаще всего побочные эффекты возникают в первые 4 недели лечения, их выраженность и частота с течением времени ослабевают и носят, в целом, нетяжелый и обратимый характер. *Для получения более подробной информации следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению, РУ ЛС-002110 2. Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова и др.. Оценка эффективности снижения веса и безопасности применения сибутраминсодержащих лекарственных препаратов у пациентов с алиментарным ожирением. Фармация и фармакология. 2022;10(3):289-304. DOI: 10.19163/2307-9266-2022- 10-3-289-304 3. А.С. Аметов А.С. с соавт. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 1. С. 17–26. doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26 4. Пьяных О.П. с соавт. Преимущества долгосрочного управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 40–48. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-40-48 5. В.Н. Шишкова. Ожирение в зеркале психоэмоциональных нарушений: фокус на фармакотерапию. Фармация и фармакология. 2022;10(1):19-30. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30

Информация предназначена для специалистов системы здравоохранения.

ПРОМОМЕД

ООО "ПРОМОМЕД ДМ" 129090, Россия, Москва, проспект Мира, д. 13, стр. 1, оф. 107/2 Тел.: +7 (495) 640-25-28; факс +7 (495) 640-25-27