

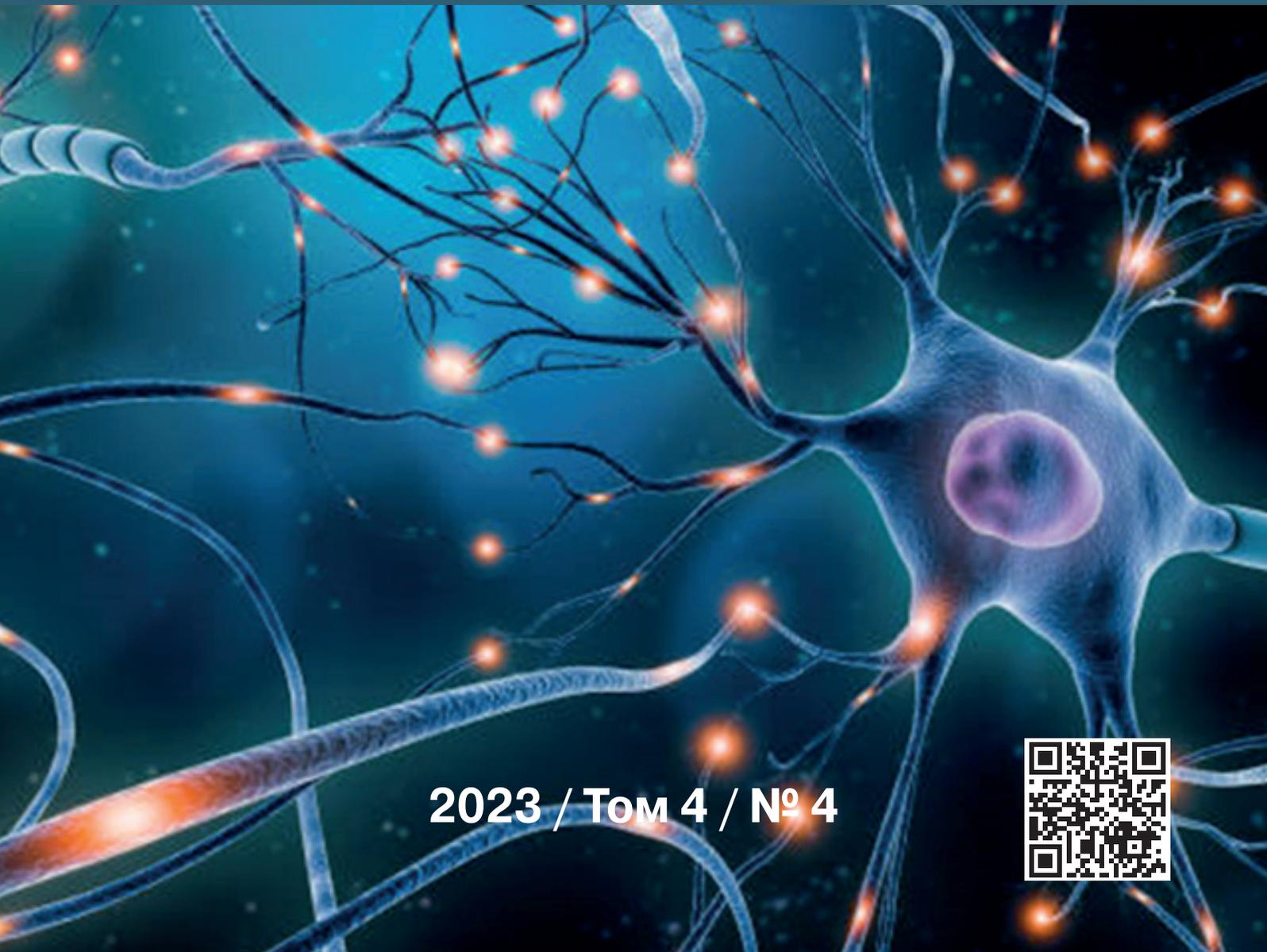
ISSN: 2713-0177 (Print)
ISSN: 2713-0185 (Online)

ЕОСІІС

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Нейроэндокринология



2023 / Том 4 / № 4



FOCUS Эндокринология

научно-практический журнал

2023 / том 4 / № 4

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:

115054, г. Москва, Жукова пр-д,
д. 19, эт. 2, пом. XI.

e-mail: focus-endo@yandex.ru

Издатель: Издательство «Перо»,

e-mail: info@pero-print.ru
Тел. +7 (495) 973 72 28, www.pero-print.ru

Отдел рекламы и распространения

Сальников А. В.
e-mail: sale@pero-print.ru

Выпускающий редактор

Нечаева О. В.

Компьютерная верстка

Юхнова Н. М.

Отпечатано: Издательство «Перо»,

109052, Москва, Нижегородская ул.,
д. 29–33, стр. 27, ком. 105
www.pero-print.ru

Номер подписан в печать: 26.12.2023

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)

Ряуткина 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, доцент кафедры эндокринологии,
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия)

FOCUS Endocrinology

Scientific and Practical journal

2023 / Vol. 4 / № 4

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:

Zhukov proezd, 19, floor 2, room XI. Moscow 115054, Russia
e-mail: focus-endo@yandex.ru

Publisher: Pero Publishing House,
e-mail: info@pero-print.ru
Тел. +7 (495) 973 72 28, www.pero-print.ru

Advertising and Distribution department

Andrey V. Salnikov
e-mail: sale@pero-print.ru

Assistant Managing Editor

Olga V. Nechaeva

Design, desktop publishing

Natalia M. Yukhnova

Printed: Pero Publishing House
Nizhegorodskaya str., 29-33, p. 27, room 105, Moscow 109052
www.pero-print.ru

The price is free

© 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. Oinotkina, 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.), Associate Professor of the Department of Endocrinology,
Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническое значение определения мочевых биомаркеров подоцитарного повреждения и фиброангиогенеза у больных сахарным диабетом

Бобкова И. Н., Шестакова М. В., Щукина А. А.

6

Инсомния и сахарный диабет 2 типа: как помочь пациенту.

Современный взгляд невролога

Акарачкова Е. С., Котова О. В., Климов В. Л., Лебедева Д. И.

12

Преимущества агонистов глюкагоноподобного пептида в свете профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений

Демидова Т. Ю., Титова В. В., Скуридина Д. В.

18

Связь нейроэндокринных заболеваний с нарушениями сна

Мисникова И. В.

27

Комплексное понимание рисков инсульта и его прогноза при сахарном диабете 2 типа.

Есть ли профилактическая стратегия?

Демидова Т. Ю., Титова В. В., Ушанова Ф. О.

34

Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров и мозг

Антонова К. В., Танашян М. М., Лагода О. В., Шишкина Т. С., Ловчев И. М.

42

Эволюция представлений о диагностике и лечении различных фенотипов хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа

Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Лобанова К. Г.

52

Особенности ведения пациентов с гиперпролактинемией при объемных образованиях гипоталамо-гипофизарной области на примере клинического случая

Фролова Т. М., Воротникова С. Ю., Шутова А. С., Дзеранова Л. К.

64

Благоприятный исход беременности у пациентки с акромегалией на фоне терапии аналогами соматостатина и каберголином

Князева О. В., Воротникова С. Ю., Волеводз Н. Н., Дзеранова Л. К.

70

Особенности течения соматолактотропных опухолей гипофиза. Описание клинического случая

Моругова Т. В., Авзалетдинова Д. Ш., Моругова И. В.

75

Центральный несахарный диабет вследствие нейрогипофизита в периоде реконвалесценции после перенесенной COVID-19: представление клинического случая и обзор литературы

Старостина Е. А., Драчук Е. С., Пржиялковская Е. Г., Платонова Н. М., Трошина Е. А.

82

CONTENTS

The clinical significance of the determination of urinary biomarkers of podocytic damage and fibroangiogenesis in patients with diabetes mellitus

Irina N. Bobkova, Marina V. Shestakova, Anna A. Schukina

6

Insomnia and type 2 diabetes: how to help the patient. Modern view of a neurologist

Akarachkova E. S., Kotova O. V., Klimov V. L., Lebedeva D. I.

12

Advantages of glucagon-like peptide agonists in the light of prevention of cardiovascular and renal complications

Tatiana Yu Demidova, Victoria V Titova, Daria V Skuridina

18

The connection of neuroendocrine diseases with sleep disorders

Misnikova I. V.

27

Comprehensive understanding of stroke risk, prognosis, and preventive strategies for type 2 diabetes

Tatiana Yu Demidova, Victoria V Titova, Fatima O. Ushanova

34

Sodium-glucose cotransporter inhibitors and the brain

Antonova K. V., Tanashyan M. M., Lagoda O. V., Shishkina T. S., Lovchev I. M.

42

The evolution of ideas about the diagnosis and treatment of various phenotypes of chronic heart failure in type 2 diabetes mellitus

Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Kristina G. Lobanova

52

Management peculiarities of patients with hyperprolactinemia in case of mass formations of the hypothalamic-pituitary region: a clinical case

Tatyana M. Frolova, Svetlana Yu. Vorotnikova, Aleksandra S. Shutova, Larisa K. Dzeranova

64

Successful pregnancy in a patient with acromegaly after somatostatin analogues and cabergoline treatment. therapy with somatostatin analogues and cabergoline

Olga V. Knyazeva, Svetlana Yu. Vorotnikova, Natal'ya N. Volevodz, Larisa K. Dzeranova

70

Features of the course of somatolactotrophic tumors of the pituitary gland. Description of clinical case

Morugova T. V., Avzaletdinova D. S., Morugova I. V.

75

Developing central diabetes insipidus following neurohypophysitis during the convalescent period after recovering from covid-19: presentation of a clinical case and literature review

Evgenia A. Starostina, Elizaveta S. Drachuk, Elena G. Przhivalkovskaya, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina

82

Слово главного редактора

Уважаемые коллеги!



Мы завершаем 2023 год, предлагая вашему вниманию очередной тематический номер научно-практического журнала «Focus Эндокринология», посвященный вопросам нейроэндокринологии. Сегодня становится все более понятно, что именно скоординированная работа эндокринной и нервной систем обеспечивает регуляцию и поддержание функционального баланса всего организма человека, здоровье и функциональное долголетие.

Нарастающий интерес к нейроэндокринологии, как новому интегративному направлению клинической медицины, обусловлен пониманием тесной взаимосвязи этиопатогенеза эндокринной и неврологической дисфункции, а также открывающимися возможностями влияния на них. Установлено, что способность секретировать пептидные нейрого르몬ы свойственна не только гипоталамической области, а практически всей периферической и центральной нервной системе. Разработка и внедрение их синтетических аналогов открывает все большие перспективы лечения ряда нейроэндокринных расстройств, а восстановление сниженных гормональных эффектов обеспечивает улучшение метаболизма и нейропротекцию.

В данном выпуске вы сможете познакомиться с множеством актуальных обзоров, интересных клинических случаев и результатами собственных исследований наших коллег. Будут представлены пациенты из реальной клинической практики с различными нейроэндокринными расстройствами, включая синдром гиперпролактинемии, акромегалию, смешанную соматолактотропную патологию гипофиза, которые позволят разобраться в трудностях диагностики и лечения таких пациентов. Кроме того, описан случай развития центрального несахарного диабета вследствие нейрогипофизита после перенесенного COVID-19. Особое внимание в данном выпуске, мы уделили проблеме нарушений мозгового кровообращения и современной стратегии первичной и вторичной профилактики. Оценке риска развития инсультов у пациентов с сахарным диабетом и алгоритму их персонифицированного лечения, традиционно отведено особое место. Представлены новые данные о механизмах влияния метформина, пиоглитазона, ингибиторов НГЛТ 2 на головной мозг и системную гемодинамику. Отдельное внимание уделено вопросам нейрогормональной регуляции сна и взаимосвязи его нарушений с эндокринными заболеваниями, когнитивными нарушениями и дегенеративные процессы.

Пользуясь возможностью, хочу поздравить наших читателей с Новым годом! Пусть он непременно принесет с собой удачу, радость, здоровье и много приятных встреч. Желаю всем здоровья, любви, исполнения желаний, чтобы каждый день был наполнен новыми знаниями и профессиональными победами. Выражаю надежду, что представленные в номере материалы будут полезны и интересны клиницистам различных терапевтических специальностей и послужат основой для эффективного междисциплинарного взаимодействия.

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

Т.Ю. Демидова



Клиническое значение определения мочевых биомаркеров подоцитарного повреждения и фиброангиогенеза у больных сахарным диабетом

Бобкова И. Н., Шестакова М. В., Щукина А. А.

Хроническая болезнь почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом (СД) остается глобальной медико-социальной проблемой XXI века и ведущей причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН). Поражение почек при диабете многофакторное, а диагностика зачастую запаздывает, так как структурные изменения в клубочках почек обнаруживаются до появления значимой альбуминурии (АУ) и снижения скорости клубочковой фильтрации. В этой связи поиск новых, ранних информативных биомаркеров для диагностики ХБП у больных СД крайне актуален.

Цель. Установить значение экскретируемых с мочой биомаркеров подоцитарной дисфункции и фиброангиогенеза для ранней диагностики и оценки риска прогрессирования поражения почек у больных СД.

Материалы и методы: у 74 больных СД 1 и 2 типа (30 и 44 соответственно) в моче методом иммуноферментного анализа были определены подоцитарные белки и маркеры фиброангиогенеза.

Результаты: у больных СД по сравнению со здоровыми повышена экскреция с мочой подоцитарных белков – нефрина, подоцина и маркеров фиброангиогенеза – коллагена IV типа, TGFβ-1, VEGF. Концентрации нефрина в моче >7, 18 нг/ед/Сг мочи и коллагена >12,88 нг/ед/Сг мочи достоверно указывают на поражение почек. У больных СД в отсутствии традиционных признаков ХБП диагностически значимые концентрации нефрина выявлены в 22% случаев, а коллагена – в 16,6%.

Заключение: определение в моче нефрина и/или коллагена IV типа в моче может использоваться как для ранней диагностики, так и для мониторинга поражения почек при СД.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет, альбуминурия, повреждение подоцитов, нефрин, коллаген IV типа.

Для цитирования: Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Клиническое значение определения мочевых биомаркеров подоцитарного повреждения и фиброангиогенеза у больных сахарным диабетом. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 6–11. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-21

The clinical significance of the determination of urinary biomarkers of podocytic damage and fibroangiogenesis in patients with diabetes mellitus

Irina N. Bobkova, Marina V. Shestakova, Anna A. Schukina

Chronic kidney disease (CKD) in patients with diabetes mellitus (DM) remains a global medical and social problem of the 21st century and the leading cause of end-stage renal disease (ESRD). Kidney damage in diabetes is multifactorial, and diagnosis is often delayed, since structural changes in the glomeruli of the kidneys are detected before the appearance of significant albuminuria (AU) and a decrease in glomerular filtration rate. In this regard, the search for new, early informative biomarkers for the diagnosis of CKD in patients with DM is extremely relevant.

Target: To establish the significance of biomarkers of podocyte dysfunction and fibro and angiogenesis excreted in the urine for early diagnosis and assessment of the risk of progression of kidney damage in patients with DM.

Materials and Methods: in 74 patients with type 1 and type 2 diabetes (30 and 44, respectively), podocyte proteins and markers of fibro and angiogenesis were determined in the urine by enzyme immunoassay.

Results: in patients with diabetes, compared to healthy people, there is increased urinary excretion of podocyte damage markers - nephrin, podocin, and fibroangiogenesis markers – type IV collagen, TGFβ-1, VEGF. Concentrations of nephrin in urine >7.18 ng/U/Cr urine and collagen >12.88 ng/U/Cr urine reliably indicate kidney damage. In patients with diabetes in the absence of traditional signs of CKD, diagnostically significant concentrations of nephrin were detected in 22% of cases, and collagen in 16.6%.

Conclusion: determination of nephrin and/or type IV collagen in urine can be used both for early diagnosis and for monitoring kidney damage in diabetes.

Key words: chronic kidney disease (CKD), diabetes mellitus, albuminuria, podocyte damage, nephrin, type IV collagen.

For citation: Irina N. Bobkova, Marina V. Shestakova, Anna A. Schukina. The clinical significance of the determination of urinary biomarkers of podocytic damage and fibroangiogenesis in patients with diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 6-11. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-21

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом (СД) остается глобальной медико-социальной проблемой XXI века, несмотря на накопленные знания о механизмах поражения почек и расширение возможностей современной терапии [1]. Все еще существует высокий остаточный риск прогрессирования ХБП до терминальной почечной недостаточности (ТПН), что влечет за собой развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, ухудшение качества жизни и высокую смертность. Согласно данным Федерального регистра диабета, поражение почек выявляется у 22,9% больных СД 1 и у 19,8% – СД 2 типа [2]. Диагностика ХБП основана на двух параметрах – определении альбуминурии (АУ) и расчете скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3]. В настоящее время убедительно показано [4–6], что при классическом течении диабетической болезни почек появление стойкой альбуминурии (АУ) «пропускает» начальные структурные и функциональные изменения в почках [4–7]. Кроме того, установлено, что поражение почек при СД может прогрессировать до ТПН без существенного увеличения АУ (т.н. нормоальбуминурический вариант диабетической болезни почек) [7–10], указывая на недостаточность использования только традиционных маркеров ХБП и подчеркивая актуальность поиска новых, более информативных маркеров для ранней диагностики и оценки риска прогрессирования поражения почек.

По современным представлениям развитие АУ, протеинурии (ПУ) и нефросклероза при СД тесно связано с дисфункцией подоцитов – ключевых компонентов гломерулярного барьера [11, 12]. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что воздействие на эти клетки различных ассоциированных с СД факторов (гипергликемии, внутривенной гипертензии, инсулинорезистентности, оксидативного стресса и др.) приводит к повреждению комплекса адгезивных белков, закрепляющих подоциты на базальной мембране клубочка (БМК), перестройке активного цитоскелета, усиленному апоптозу подоцитов с последующим их отслоением от БМК и попаданием в мочу как отдельных подоцитарных белков, так и целых подоцитов (подоцитурия), результатом чего является прогрессирующее нарушение гломерулярной проницаемости, развитие АУ/ПУ, последующее обеднение общего пула подоцитов в клубочке (подоцитопения) и формирование гломерулосклероза [13, 18]. Морфологические изменения в ткани почек, в том числе поражение подоцитов, обнаруживаются рано, однако в рутинной практике протокольная биопсия почки у больных СД не проводится. В то же время в настоящее время появилась возможность определения уровня подоцитарных белков и различных цитокинов в моче – среде, непосредственно связанной с почкой, – что раскрывает широкие перспективы

использования мочевых тестов для ранней неинвазивной диагностики и мониторинга поражения почек при СД.

Цель исследования: у больных СД 1 и 2 типа на разных стадиях ХБП установить значение экскретируемых с мочой биомаркеров подоцитарной дисфункции и фиброангиогенеза для ранней диагностики и оценки риска прогрессирования поражения почек.

Материалы и методы.

В настоящее исследование вошло 74 больных СД 1 и 2 типа и 15 здоровых добровольцев. Критерием включения в исследование были: диагноз сахарный диабет, установленный на основании рекомендаций ВОЗ (1999–2013 гг.), возраст от 18 до 79 лет включительно. Из исследования исключались пациенты: с декомпенсированным СД (уровень HbA1c > 10%); ПУ более 3 г в сутки; гематурией; выраженным снижением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин/1,73 м²); острыми воспалительными заболеваниями любой этиологии; острым повреждением почек; острыми сердечно-сосудистыми катастрофами в момент наблюдения и в течение 1 года до обследования; сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA; тяжелой артериальной гипертензией (АГ) выше 180/110 мм рт. ст. на момент исследования; ишемической болезнью почек; нефролитиазом; беременные.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, принятое для отделения нефрологии и для пациентов с СД. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c%) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. СКФ рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): СКФ (мл/мин/1,73 м²).

В моче пациентов методом иммуноферментного анализа (ELISA) на базе клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е. М. Тареева УКБ № 3 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) были определены: маркеры подоцитарной дисфункции – структурно-функциональные белки нефрин, подоцин; маркеры фиброангиогенеза и продуцируемый подоцитами ангиогенный, анти-апоптотический фактор VEGF, профиброгенный цитокин TGF-β1, компонент экстрацеллюлярного матрикса – коллаген IV типа [14].

Уровни исследованных мочевых биомаркеров сравнивали в группах больных, разделенных в зависимости от отсутствия или наличия признаков поражения почек, оцениваемых с помощью традиционных лабораторных показателей – уровню АУ (соотношение альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи), ПУ, расчетной СКФ [15]. В I группу (СД без ХБП) вошли 37 пациентов (СД 1 типа – 11, СД 2 типа – 26) с АУ < 30 мг/г креатинина мочи (мг/г Сг мочи) и СКФ выше 60 мл/мин. Мужчины составили 49% (n=18), женщины

51% (n=19). Средняя длительность СД в этой группе составила 12,0 ±10 лет. АГ была выявлена более чем у половины пациентов данной группы – 67,5% (n=25). Длительность СД в первой группе была в среднем на 2 года меньше, чем во второй. Во II группу (СД с ХБП) вошли 37 человек (больные СД 1 типа – 19, СД 2 типа – 18) с повышенной АУ (30–300 мг/г Сг мочи) или ПУ и/или СКФ <60 мл/мин. Мужчины составили 51% (n=19), женщины 49% (n=18). Средняя длительность СД 15,7±9,07 лет. АГ в этой группе встречалась чаще – у 75,6% (n=28) больных. Группы пациентов с СД были сравнимы по уровню гликированного гемоглобина, индексу массы тела, показателям липидного обмена и уровню систолического АД. Группу контроля представили 15 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными: 6 мужчин (40%) и 9 женщин (60%) в возрасте от 18 до 73 лет (средний возраст 35±15,4 лет).

Статистический анализ данных проводили при помощи пакета программ «STATISTICA Basic», v10,0, StatSoft, США. При сравнении двух групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки предсказательной способности мочевых биомаркеров был использован ROC-анализ (программа MedCalc, Stat.Soft, Бельгия). Оценка качества модели проводилась в соответствии с экспертной шкалой для значений площади под кривой, AUC. Оптимальное значение концентрации (отбор оптимального предела cut-off) для каждого биомаркера устанавливали на основании максимального значения индекса Юдена – соотношение правдоподобия для положительных и отрицательных результатов.

Результаты

У больных СД нами выявлено достоверное, по сравнению с группой контроля, повышение экскре-

ции с мочой подоцитарных белков нефрина и подоцина, а также профиброгенных факторов (TGF-β1, коллагена IV типа) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Уровни биомаркеров в моче больных с СД 1 и 2 типа не отличались, указывая на общность механизмов повреждения подоцитов при диабете (Таблица 1). У больных СД с ХБП уровни в моче TGF-β1 и коллагена IV типа были достоверно выше, чем в подгруппе СД без поражения почек, и коррелировали с выраженностью проявлений ХБП (Таблица 1) [14].

Уровень VEGF в моче достоверно повышался у больных СД еще с нормальной экскрецией альбумина и сохранной функцией почек (группа I), а у больных СД с клинически явным поражением почек (группа II) мы не выявили дальнейшего увеличения данного мочевого показателя и достоверной разницы между средним уровнем VEGF в моче по сравнению с больными СД без поражения почек (Рис. 1). Средний уровень экскреции VEGF с мочой у пациентов СД с повышенной АУ/ПУ при сохранной функции почек был выше, чем у пациентов без клинических проявлений поражения почек и у здоровых, но при развитии почечной дисфункции этот показатель достоверно снижался, отражая недостаточность локально почечной продукции продукции VEGF у пациентов с развернутой картиной ХБП. При этом экскреция нефрина с мочой оставалась высокой, что, по нашему мнению, может отражать тяжесть повреждения подоцитов, снижение их «выживаемости» и косвенно указывать на потерю пула подоцитов в клубочках, лежащую в основе прогрессирования ХБП при СД.

Выявлены прямые достоверные корреляции между уровнем исследуемых биомаркеров в моче (нефрина, подоцина, коллагена IV, TGFβ-1, VEGF) и величиной гликозилированного гемоглобина

Таблица 1
Средние уровни исследованных биомаркеров у больных СД, в группах сравнения и в группе контроля

Обследованные	Мочевые биомаркеры				
	Нефрин, нг/ед Сг мочи	Подоцин в моче, нг/ед Сг мочи	Коллаген IV в моче, нг/ед Сг мочи	VEGF в моче, пг/ед Сг мочи	TGF-β-1 в моче, нг/ед Сг мочи
СД 1 типа n=30	7,76 [6,32;10,08]	2,09 [1,65;2,88]	15,6 [10,0;31,5]	74,5 [70,09;80,12]	0,86 [0,6;1,12]
СД 2 типа n=44	7,06 [5,83;7,87]	2,43 [1,70;2,89]	15,5 [10,1;25,7]	78,5 [69;88,7]	0,92 [0,64;1,28]
СД без ХБП (гр I) n=37	6,59 [5,34;7,10]	2,18 [1,54;2,75]	11,39 [8,96;12,8]	76,87 [70,89;87,67]	0,69 [0,47;0,89]
СД с ХБП (гр II) n=37	8,31 [6,91;10,20]	2,48 [2,03;3,01]	24,1 [15,54;32,9]	72,67 [68,65;89,34]	1,07 [0,87;1,33]
Здоровые n=15	5,51 [5,20;5,80]	1,34 [1,12;1,73]	5,85 [5,27;8,09]	63,3 [58,79;75,07]	0,42 [0,35;0,52]
p (СД1 – здоровые)	p<0,05	p<0,05	p<0,001	p=0,016	p<0,001
p (СД2 – здоровые)	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p=0,003	p<0,001
p (СД1 – СД2)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p (группа I – здоровые)	p=0,012	p=0,025	p<0,001	p=0,003	p=0,003
p (группа II – здоровые)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,011	p<0,001
p (группа I – группа II)	p<0,001	p=0,195	p<0,001	p=0,728	p=0,001

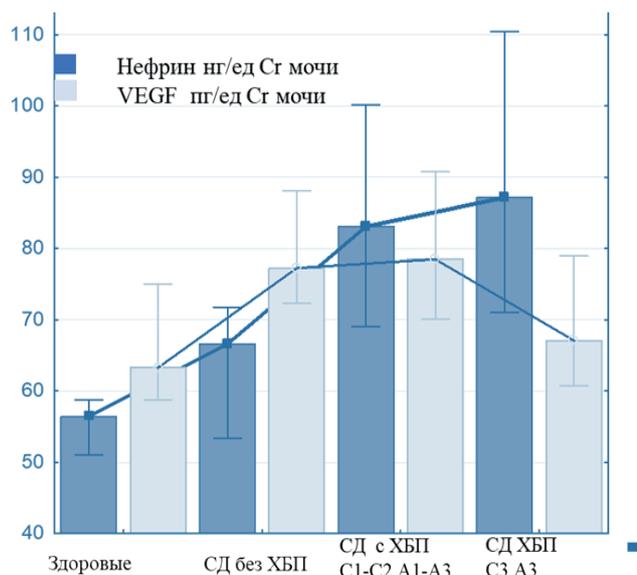


Рис. 1. Экскреция с мочой нефрина и VEGF у пациентов с сахарным диабетом на разных стадиях поражения почек

($r=0,84$; $p=0,001$; $r=0,3$; $p=0,004$; $r=0,30$; $p=0,005$; $r=0,36$; $p=0,001$; $r=0,24$; $p=0,003$; $r=0,27$; $p=0,036$ соответственно). На уровень подоцитарных белков в моче прямое влияние оказывала длительность СД. У пациентов с длительностью СД менее 5 лет связь нефрина с уровнем гликозилированного гемоглобина была сильной и высоко достоверной ($r=0,84$; $p=0,001$), что указывает на ключевую роль гипергликемии в формировании подоцитарной дисфункции даже при непродолжительном течении СД и обосновывает необходимость поддержания целевых показателей HbA1c% с самого дебюта заболевания. Была выявлена прямая достоверная связь уровня нефрина с систолическим АД ($r=0,33$, $p<0,05$). Мочевые показатели нефрина и подоцина прямо коррелировали с уровнем креатинина сыворотки крови ($r=0,48$; $p<0,001$; $r=0,45$; $p=0,01$; соответственно) и обратно со СКФ, ($r=-0,46$; $p=0,02$; $r=-0,39$; $p=0,03$; соответственно). Наиболее тесные статистически значимые взаимосвязи этих маркеров со СКФ отмечались при длительном (более 15 лет) течении СД ($r=-0,74$; $p<0,05$; $r=-0,72$; $p<0,05$ соответственно), что указывает на роль подоцитарного повреждения не только в нарушении проницаемости гломерулярного фильтра, но и в механизмах развития гломерулосклероза.

Нами выявлены достоверные связи мочевых биомаркеров подоцитарной дисфункции с маркерами фиброангиогенеза (Таблица 2), что, с одной стороны, подтверждает роль повреждения подоцитов в цепи патогенетических событий от нарушения проницаемости гломерулярного фильтра к гломерулосклерозу при СД, с другой стороны, обосновывает использование данных мочевых тестов для оценки местных молекулярно-клеточных реакций в почке.

Таблица 2
Корреляции между мочевыми биомаркерами подоцитарной дисфункции и факторами фиброангиогенеза у пациентов с сахарным диабетом

Маркеры подоцитарной дисфункции	Маркеры фиброангиогенеза		
	TGF- β	Коллаген IV типа	VEGF
Нефрин	$r=0,48$ $p<0,001$	$r=0,58$ $p<0,001$	$r=0,35$ $p<0,01$
Подоцин	$r=0,34$ $p<0,01$	$r=0,48$ $p<0,001$	$p>0,05$

При регрессионном анализе из всех маркеров наиболее информативными для достоверного выявления ХБП оказались нефрин [Exp(B)=2,51, $p<0,001$; ДИ 95% 1,59–3,95] и коллаген IV типа [Exp(B)=2,16, $p<0,001$; ДИ 95% 1,06–1,27]. Мы определили пороговые диагностические концентрации в моче, отражающие достоверное поражение почек: для нефрина – выше 7,18 нг/ед Сг мочи (специфичность – 88,1%, чувствительность – 76,2%, AUC=0,642) и коллагена IV типа – выше 12,88 нг/ед Сг мочи (специфичность – 84,37%, чувствительность – 89%, AUC=0,643).

У больных СД в отсутствие традиционных признаков ХБП диагностически значимые концентрации нефрина выявлены в 22% случаев, а коллагена – в 16,6%, причем высокая нефринурия – даже при небольшой (менее 5 лет) длительности заболевания. Для оценки того, насколько наличие неблагоприятного исхода ХБП связано с присутствием в наблюдаемой группе больных СД определенного фактора (высокий уровень нефрина и коллагена в моче), мы произвели расчет отношения шансов. Анализ показал, что шанс развития в ближайшие 3 года повышенной АУ или ПУ и/или перехода ХБП в следующую стадию был достоверно в 14 раз выше у больных СД с исходно высокими уровнями в моче нефрина (более 7,18 нг/ед Сг мочи) и коллагена (более 12,88 нг/ед Сг мочи) (ОШ=14, 95% ДИ 1,25–156,62, $p=0,032$). Диагностически значимая нефринурия (более 7,18 нг/ед Сг мочи) у больных СД без ХБП выявлялась даже при небольшой длительности заболевания, тогда как превышающая пороговый уровень коллагенурия (более 12,88 нг/ед Сг мочи) выявлялась только при течении диабета более 5 лет.

Обсуждение

Патогенез развития и прогрессирования диабетического поражения почек сложен и многофакторен, с участием разных путей и медиаторов. Образование конечных продуктов гликирования (КПГ), активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1), активных форм кислорода (АФК) являются важными путями развития и прогрессирования ХБП при СД [10, 16]. Каждый путь вызывает повреждение через несколько медиаторов или взаимодействует с другими. Ультраструктурные и функциональные нарушения в подоцитах предшествуют повышению

альбуминурии и могут обнаруживаться даже при не-продолжительном течении СД, что определяет важность изучения маркеров подоцитарной дисфункции — для ранней диагностики и мониторинга течения ХБП. По нашим данным, высокая экскреция маркеров подоцитарного повреждения отмечалась у пациентов без классических признаков ХБП (с альбуминурией <30 мг/г и СКФ более 60 мл/мин), а при развитии протеинурии и снижении СКФ высокие нефринурия и подоцинурия встречались чаще. Самая высокая нефринурия определялась у пациентов с протеинурией, что отражало более выраженные изменения в подоцитах при клинически явной ДН. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований, свидетельствующими о вовлечении подоцитов в процессы инициации почечного повреждения при СД. В частности, A. Patafi и соавт. в исследовании, проводившемся методом поперечного среза, выявили нефринурию методом иммуноблоттинга у 30% больных СД 1 типа с нормоальбуминурией и у 17% — с микроальбуминурией и у 28% — с протеинурией, тогда как в моче здоровых добровольцев нефрин не определялся [17]. В. Jim и соавт. обнаружили нефринурию у 54% больных с нормоальбуминурией и у всех больных СД 2 типа с протеинурией и микроальбуминурией [18, 19].

Экспериментальными исследованиями последних лет убедительно доказано, что повреждение подоцитов играет важную роль не только в нарушении проницаемости фильтрационного барьера и развитии протеинурии, но и в формировании гломерулосклероза и нарушении функции почек. При интенсивном или продолжительном воздействии повреждающих факторов происходит значительное слушивание подоцитов в мочевое пространство, что при ограниченной пролиферативной способности этих клеток приводит к подоцитопении. На месте потери подоцита базальная мембрана клубочков оголяется и срашивается с капсулой Шумлянско-Боумана, формируя очаги гломерулосклероза. Кроме того, в процессе повреждения подоциты утрачивают способность экспрессировать специфические подоцитарные белки, меняют эпителиальный фенотип и начинают экспрессировать

маркеры мезенхимальных клеток. Подобно фибробластам, трансдифференцированные подоциты приобретают способность продуцировать матриксные белки (фибронектин, коллаген и др.), ускоряя, таким образом, формирование гломерулосклероза и нарушение функции почек [16, 20]. Результаты нашего исследования также указывают на важную роль подоцитарной дисфункции в механизмах прогрессирования ХБП — у пациентов с СД с разной выраженностью альбуминурии/протеинурии экскреция с мочой нефрина прямо коррелировала с уровнем креатинина сыворотки крови и обратно — с СКФ, а также с уровнем экскреции в мочу коллагена IV типа и TGF- β 1, что отражает причинно-следственную взаимосвязь пролонгированного повреждения подоцитов при длительном течении СД с развитием дисфункции почек.

Заключение

Современные скрининговые тесты позволяют выявить поражение почек только на стадии клинически значимой альбуминурии, хотя начальные структурные и функциональные нарушения в почках развиваются задолго до повышения экскреции с мочой альбумина. С учетом результатов предыдущих экспериментальных исследований полученные нами данные подтверждают возможность использования нефринурии и коллагенурии для ранней диагностики гломерулярного повреждения при СД. Тесные корреляции уровней биомаркеров подоцитарной дисфункции (в большей степени нефринурии) в моче с клиническими проявлениями поражения почек (выраженностью альбуминурии/протеинурии, артериальной гипертензией, почечной дисфункцией), а также с уровнем гликозилированного гемоглобина крови указывают на перспективы применения изученных мочевых тестов для неинвазивного мониторинга развивающихся при СД гломерулярных изменений и оценки риска их прогрессирования. Необходимы дальнейшие более крупные исследования с целью определения диагностических концентраций нефрина и подоцина, коллагена IV типа и TGF β в моче и оценки чувствительности и специфичности данных мочевых тестов в качестве ранних маркеров поражения почек при СД.

Литература/References

1. IDF Diabetes Atlas, tenth edition. URL: https://diabetesatlas.org/idfawp/resourcefiles/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf (date of access – 01.07.2023).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023; 26(2): 104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
3. 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). *Diabetes Care*. 2022;45(12):3075–3090. doi:10.2337/dci22-0027.
4. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, et al. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;72(5):653–661. doi:10.1053/j.ajkd.2018.02.364.
5. Bramlage P, Lanzinger S, van Mark G, et al. Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: an analysis of the German DPV and DIVE databases. // *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):33. doi:10.1186/s12933-019-0837-x.
6. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Ubara Y, Wada T. Nonproteinuric diabetic kidney disease. // *Clinical and Experimental Nephrology*. 2020;24(7):573–581. doi:10.1007/s10157-020-01881-0.
7. Khanijou V, Zafari N, Coughlan MT, MacIsaac RJ, Ekinci EI. Review of potential biomarkers of inflammation and kidney injury in diabetic kidney disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2022;38(6). doi:10.1002/dmrr.3556.
8. MacIsaac RJ, Ekinci EI. Progression of Diabetic Kidney Disease in the Absence of Albuminuria. *Diabetes Care*. 2019;42(10):1842–1844. doi:10.2337/dci19-0030.
9. Dalla Vestra M, Masiero A, Roiter AM, Saller A, Crepaldi G, Fioretto P. Is Podocyte Injury Relevant in Diabetic Nephropathy? *Diabetes*. 2003;52(4):1031–1035. doi:10.2337/diabetes.52.4.1031.
10. Lassén E, Daehn IS. Molecular Mechanisms in Early Diabetic Kidney Disease: Glomerular Endothelial Cell Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9456. doi:10.3390/ijms21249456.

11. Ichimura K, Miyaki T, Kawasaki Y, Kinoshita M, Kakuta S, Sakai T. Morphological Processes of Foot Process Effacement in Puromycin Aminonucleoside Nephrosis Revealed by FIB/SEM Tomography. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(1):96–108. doi:10.1681/ASN.2018020139.
12. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney International*. 2006;69(12):2131–2147. doi:10.1038/sj.ki.5000410.
13. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Повреждение подоцитов при сахарном диабете. //Сахарный диабет. 2014;17(3):39–50. DOI: 10.14341/DM9268
14. Щукина А.А., Бобкова И.Н., Боброва Л.А., Шестакова М.В. Определение биомаркеров подоцитарного повреждения и фиброгенеза в моче больных сахарным диабетом. //Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 87 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88.
15. Бобкова И.Н., Щукина А.А., Шестакова М.В. Оценка уровней нефрина и подоцина в моче у больных с сахарным диабетом. //Нефрология. 2017;21(2):33–40. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-33-40>.
16. Zhang L, Wen Z, Han L, et al. Research Progress on the Pathological Mechanisms of Podocytes in Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*. 2020;2020:1–15. doi:10.1155/2020/7504798.
17. Pătări A, Forsblom C, Havana M, Taipale H, Groop P-H, Holthöfer H. Nephropathy in Diabetic Nephropathy of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2003;52(12):2969–2974. doi:10.2337/diabetes.52.12.2969.
18. Jim B, Ghanta M, Qipr A, et al. Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: A cross sectional study. *PLoS ONE*. 2012;7(5). doi:10.1371/journal.pone.0036041.
19. Martin CE, Jones N. Nephrin Signaling in the Podocyte: An Updated View of Signal Regulation at the Slit Diaphragm and Beyond. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9. doi:10.3389/fendo.2018.00302.
20. Kriz W, Shirato I, Nagata M, LeHir M, Lemley K V. The podocyte's response to stress: the enigma of foot process effacement. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2013;304(4): F333-F347. doi:10.1152/ajprenal.00478.2012.

Отношения и деятельность: нет.

Бобкова И. Н., д.м.н., профессор кафедры внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2; Email: irbo@mma@mail.ru; ORCID iD: 0000-0002-8007-5680

Шестакова М. В., д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; Email: nephro@endocrincentr.ru; ORCID iD: 0000-0002-5057-127X

*Щукина А. А., врач-нефролог, ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны РФ, 105229, г. Москва, Госпитальная площадь, дом 3. Email: Pikeann@mail.ru eLibrary SPIN: 4240-1498

*Автор, ответственный за контакт: Pikeann@mail.ru

Рукопись получена 12.10.2023 **Рецензия получена** 13.11.2023 **Принята к публикации** 27.11.2023

Relationships and Activities: none.

Irina N. Bobkova – MD, PhD, DMedSci, Professor, The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation; Address 119048 Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. Email: irbo@mma@mail.ru, ORCID iD: 0000-0002-8007-5680,

Marina V. Shestakova – MD, PhD, professor, academician of Russian Academy of Science; Endocrinology Research Centre, Institute of diabetes, director; Address 117292 Russia, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11; E-mail nephro@endocrincentr.ru ORCID iD: 0000-0002-5057-127X,

***Anna A. Schukina** – Doctor; Main military clinical hospital named after academician N. N. Burdenko of the Ministry of defense of the Russian Federation Address 105229 Russia, Moscow, Gospital sq. 3. Email: Pikeann@mail.ru, ORCID – none.

*Corresponding author: Pikeann@mail.ru

Received: 12.10.2023 **Revision Received:** 13.11.2023 **Accepted:** 27.11.2023



Инсомния и сахарный диабет 2 типа: как помочь пациенту. Современный взгляд невролога

Акарачкова Е. С.^{1,2}, Котова О. В.^{1,3}, Климов В. Л.^{4,5}, Лебедева Д. И.⁶

¹ АНО «Международное общество “Стресс под контролем”», Москва, Россия.

² Реабилитационный центр rehaline, Красногорск, Россия.

³ ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия.

⁴ ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, Москва, Россия.

⁵ ООО «Клиника Интегритас», Москва, Россия.

⁶ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия.

Пациент с сахарным диабетом нередко оказывается на приеме невролога. В статье разбираются вопросы: зачем такой пациент идет к неврологу и с какими жалобами, что видит невролог и как он может помочь пациенту с диабетом? Авторы статьи уделяют внимание клиническому разнообразию неврологических проявлений сахарного диабета, в том числе бессоннице. Выявление нарушений сна с последующей коррекцией могут стать краеугольным камнем не только в эффективном контроле течения сахарного диабета, но также и в улучшении качества жизни пациента.

Ключевые слова: инсомния, сахарный диабет и сон, бессонница, гипнотики.

Для цитирования: Акарачкова Е.С., Котова О.В., Климов В.Л., Лебедева Д.И. Инсомния и сахарный диабет 2 типа: как помочь пациенту. Современный взгляд невролога. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 12-17. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-22

Insomnia and type 2 diabetes: how to help the patient. Modern view of a neurologist

Akarachkova E. S.^{1,2}, Kotova O. V.^{1,3}, Klimov V. L.^{4,5}, Lebedeva D. I.⁶

¹ International Society of Stress "Stress Under Control"; Moscow, Russian Federation

² Rehaline Rehabilitation Center, Krasnogorsk, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

⁴ Federal State Budgetary Institution «Federal Center of Brain Research And Neurotechnologies» of the Federal Medical Biological Agency (FCBRN FMBA)

⁵ Clinic Integritas LLC, Moscow, Russia

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

A patient with diabetes mellitus often sees a neurologist. The article addresses the questions: why does such a patient go to a neurologist and with what complaints, what does a neurologist see and how can he help a patient with diabetes? The authors of the article pay attention to the clinical diversity of neurological manifestations of diabetes mellitus, including insomnia. Identification of sleep disorders and subsequent correction can become the cornerstone not only in effective control of diabetes mellitus, but also in improving the patient's quality of life.

Key words: insomnia, diabetes mellitus and sleep, insomnia, hypnotics

For citation: Akarachkova E.S., Kotova O.V., Klimov V.L., Lebedeva D.I. Insomnia and type 2 diabetes: how to help the patient. Modern view of a neurologist. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 12-17. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-22

Введение

Сахарный диабет (СД) – метаболическое заболевание, которое рано или поздно приведет пациента на прием к неврологу. Если задать вопрос: «Зачем пациент с СД идет к неврологу?» – ответ не будет простым и однозначным. Безусловно, самый мощный аргумент – это болевой синдром. Но также пациенты с диабетом попадают к неврологу

в результате поражения органов-мишеней, например, инсульта. Также к неврологу пациента может направить терапевт или эндокринолог с такими проявлениями, как обмороки и/или ортостатическая гипотензия, головокружение, ухудшение памяти, нарушения сна, тревога и депрессия. Итак, давайте разбираться в этих состояниях и в их связях с диабетом.



ДОНОРМИЛ®

при расстройствах сна

Оказывает снотворное и седативное действие

- Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна¹
- Может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности¹
- В зарегистрированных дозах не отмечается синдрома отмены препарата и лекарственной зависимости^{2*}



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Донормил®. РУ. ЛП-№(001263)-(РГ-РУ). 2. Я. И. Левин. // Доксиламин (Донормил) в лечении инсомнии. Регулярные выпуски «РМЖ». 2006. №9. 704. Данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с 3 параллельными группами пациентов, проведенного для сравнения эффективности и переносимости доксиламина сукцината (15 мг), золпидема тартрата (10 мг) и плацебо при лечении инсомнии. В исследовании приняли участие 338 пациентов в возрасте от 18 до 73 лет. * Возможное злоупотребление блокаторами H1 гистаминовых рецепторов первого поколения, включая доксиламин, может приводить к физической и психологической зависимости, о которой сообщалось на фоне преднамеренного приема более высоких доз препарата, чем рекомендованные. ООО «Свикс Хэлскеа», 123001, г. Москва, Трехпрудный пер. д. 4. стр.1. Тел: +7(495)9815354. medinfo.russia@swixbiopharma.com PM-RU-2023-04-1525. Дата согласования: 04.2023. Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

Реклама

Что и где болит?

Самая частая жалоба — это боль. Боль у пациентов с СД сопутствует диабету и является основной причиной страданий пациента в результате метаболических нарушений и микроангиопатии, вызванными хронической гипергликемией. Временами эта боль кажется пациенту невыносимой и непреодолимой, она приводит к чувству подавленности или безнадежности [1]. Появление у пациента с СД 2 типа болевой диабетической полинейропатии (ДПН) повышает риск сердечно-сосудистых событий и смертности в 1,42 (95% доверительный интервал (ДИ), 1,25–1,61), по сравнению с пациентами с СД 2 типа, у которых нет болевой ДПН [2]. К сожалению, ДПН также повышает в 1,51 раз риск того, что боль станет интенсивнее (ДИ 95%: 1,00–2,28), в 2,7 раза риск развития тревоги (ДИ 95%: 1,05–6,99), в 1,25 раз риск когнитивных нарушений (ДИ 95%: 1,09–1,43) и в 124,5 раза риск перехода на лечение инсулином (ДИ 95%: 6,64–2335,06). В итоге и тревога, депрессия, нарушения сна, которые также входят в картину клинических проявлений последних, — это факторы, которые связаны с ДПН, большей интенсивностью боли, большим количеством осложнений диабета и более низким качеством жизни [3].

Наряду с болевой диабетической полинейропатией пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) может беспокоить боль в лице (в результате страда-

ния нервных волокон — нейропатия), а также зубная и/или челюстная боль, которая является результатом пародонтита. Пародонтит часто встречается при СД. Процесс начинается с катарального гингивита с выраженной отечностью и кровоточивостью десен, быстро трансформируется в пародонтит с воспалительно-деструктивными изменениями. Тяжесть пародонтита коррелирует с тяжестью СД. И для обоих состояний это двунаправленная связь: СД нарушает репаративные процессы за счет активации воспалительных цитокинов, которые усиливают разрушение пародонта и ротовой микрофлоры с ростом *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*). А уже имеющийся пародонтит способствует системному воспалению и усугубляет инсулинорезистентность и ухудшает гликемический контроль. Сосуществование сахарного диабета и пародонтита синергично увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [4].

А если не болит, то как еще страдает нервная система у пациента с СД 2 типа?

Наряду с болью у пациентов с СД имеет место повреждение вегетативных нервных волокон — диабетическая вегетативная нейропатия, которая вызывает тотальную вегетативную дисфункцию с поражением вегетативной иннервации всех систем органов. Например, вегетативная дисфункция

сердечно-сосудистой системы имеет разнообразные клинические проявления, от кардиальной вегетативной (автономной) нейропатии (КАН) с постоянным системным воспалением, усугубляющим КАН, до кардиомиопатии, хронической болезни почек (ХБП) и анемии, а также скрытой безболевой ишемии миокарда (часто не диагностируется и поэтому бывает фатальной). Наличие КАН, которая проявляется тахикардией (90–130/мин в покое), ортостатической гипотензией (снижение систолического АД > 20/диастолического АД > 10 мм рт. ст), нарушением variability ритма сердца и фиксированным пульсом ухудшает прогноз в отношении смертности при СД. В то же время гликемический контроль предотвращает КАН при СД 1 типа (СД1). А вот при СД2 требуется многофакторное вмешательство, которое рассматривается в рамках изменения образа жизни. Однако в ситуации с КАН оценивать интенсивность физической нагрузки по частоте сердечных сокращений (ЧСС) не представляется возможным из-за фиксированного пульса, что требует применения других трудно воспроизводимых на практике методов контроля [5]. При СД может нарушаться вегетативная иннервация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовой системы, например, в виде дисфункции кишечника и мочевого пузыря, на фоне которых развиваются рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, а также сексуальной дисфункции. Не менее важными в снижении качества жизни пациента с СД являются сопутствующие слабость и старческая астения, остеопороз и саркопения, никтурия, падения, гипертензия, инсульты, ишемическая болезнь сердца (ИБС), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [6]. СД 2 типа тесно связан

с повышенным риском развития деменции. Однако осведомленность о связи между этими двумя состояниями низкая. К сожалению, мало информации для клиницистов о:

- связи между диабетом и когнитивной дисфункцией,
- скрининге и диагностике когнитивных нарушений и деменции у людей с диабетом,
- лечении диабета у людей с когнитивной дисфункцией (с учетом возраста и старческой астении),
- методах профилактики [7].

Сахарный диабет способствует атрофии такой стратегически важной для когниции структуры мозга, как гиппокамп. При сочетании артериальной гипертензии и СД риск ишемии головного мозга возрастает в 6 раз [8].

Что еще «видит» невролог у пациента с СД 2 типа?

До 80% пациентов амбулаторного приема предъявляют жалобы на нарушения сна. Среди этих пациентов встречаются лица с СД. И важно отметить, что бессонница выступает у этих пациентов как независимый и/или как общий фактор патогенеза диабета и неврологических заболеваний [9, 10, 11].

Учитывая, что количество и качество сна важны для метаболизма, недостаток или и/или фрагментация сна повышают уровень глюкозы крови и инсулинорезистентность [12,13]. Возможные патофизиологические механизмы взаимосвязи между инсомнией и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) представлены на рис. 1. Продолжительность сна менее 5 часов и плохое качество сна связаны с развитием СД2 (относительный риск (ОР) 1,48 [95% ДИ 1,25,



Рис. 1. Возможные патофизиологические механизмы взаимосвязи между инсомнией и ССЗ [15, 16]

1,76] и ОР 1,40 [95% ДИ 1,21, 1,63] соответственно). Бессонница и синдром обструктивного апноэ сна связаны с развитием СД2 (отношение шансов (ОШ) 1,07 [95% ДИ 1,02, 1,11] и ОШ 2,02 [95% ДИ 1,57, 2,61] соответственно) [14].

Головной мозг также становится «мишенью» инсомнии. У пациентов с бессонницей при засыпании не наблюдается снижения уровня метаболизма в таких его структурах, как таламус, восходящая ретикулярная формация, гипоталамус, передняя поясная извилина, островок и височная кора. Эти структуры сохраняют свою активность и не дают реализоваться сну. И в то же время в бодрствовании у пациентов с бессонницей уровень метаболизма ниже, чем у здоровых, в таких зонах мозга, как префронтальная кора, таламус, восходящая ретикулярная формация, что проявляется когнитивными нарушениями и низким качеством дневного функционирования [17].

Что делать?

Для начала нужно выявить нарушения сна. Безусловно, большинство пациентов сами активно предъявляют жалобы, также в этом помогает сбор анамнеза. Специалисты Российского общества сомнологов рекомендуют использовать «Краткий опросник скрининга инсомнии», который позволяет на практике оперативно выявить нарушения сна и определить последующую тактику ведения пациента [18] (Рис. 2).

Учитывая широкий спектр нарушений, к которым приводит инсомния, а также ее негативное влияние на течение СД, ответ на этот вопрос становится однозначным: «ЛЕЧИТЬ!» Без лечения нарушения сна рассматриваются как фактор риска для других коморбидных соматических и психических расстройств [19]. И, как показали результаты логистического регрессионного анализа данных с участием 138201 пациентов, среди которых были лица с ожирением, СД,

инфарктом миокарда, инсультом и ИБС, нарушения сна – потенциально модифицируемый фактор, которому необходимо уделять должное внимание, а своевременная коррекция нарушений сна может существенно снизить риск кардио-метаболических последствий [20].

В зависимости от вида инсомнии выбирается алгоритм ее лечения. Лечебная тактика включает два подхода:

- 1) устранение факторов (внешних и внутренних), влияющих на процесс сна,
- 2) активное воздействие на способность к засыпанию и структуру самого сна.

Применение снотворных оправдано в случае острых форм инсомнии, обусловленных реакцией на стресс (адаптационная инсомния) или же конкретное заболевание (боли, аритмии, гастроэзофагеальный рефлюкс и т.д.) [21]. Большинство применяемых в практике снотворных средств (барбитураты, бензодиазепины, циклопирролоны) воздействует на различные части постсинаптического ГАМК-ергического комплекса. Однако из-за побочных эффектов многие препараты не рекомендуются для широкого применения особенно у пациентов с соматическими заболеваниями. Например, применение бензодиазепинов сопряжено с таким нежелательными эффектами, как:

- привыкание, зависимость, синдром отмены, дневная сонливость,
- ухудшение синдрома апноэ во сне,
- когнитивная токсичность (снижение памяти, внимания, времени реакции),
- поведенческая токсичность (атаксия и падения),
- тератогенный эффект, при использовании на поздних сроках беременности или во время грудного вскармливания [22].

Применение препаратов с коротким периодом полувыведения (группа Z-гипнотики) также является небезопасным. При применении есть риск

Вопрос	Ответ	
Каким количеством ночей за последнюю неделю Вы недовольны	0-2	3-7
Это недовольство обусловлено трудностями засыпания, частыми ночными или преждевременными утренними пробуждениями?	Нет	Да
Всего:		

Рис. 2. Краткий опросник скрининга инсомнии [18]

развития галлюцинаций, искажения сенсорного восприятия, бреда, амнезии. От 1 до 2% пациентов, принимающих, например, золпидем, испытывают проблемы с памятью, жалуются на ночные кошмары, спутанность сознания, зарегистрированы отдельные случаи сенсорных нарушений и психотических симптомов. Амнезия, включая ассоциированную со сном булимию, чаще наблюдается при использовании золпидема, чем при назначении триазолама. Риск побочных реакций увеличивается при приеме золпидема и сочетании следующих факторов:

- женский пол,
- преклонный возраст,
- применение золпидема в дозе 10 мг и выше,
- одновременное применение СИОЗС.

Поэтому необходимо мониторить побочные реакции на фоне применения золпидема [23].

Важно отметить, что обе перечисленные группы препаратов могут быть выписаны только на специальной рецептурной 148 форме.

Также в клинической практике есть возможность применения растительных препаратов. Однако эту группу нельзя отнести к абсолютно безопасной группе, т.к. могут быть побочные эффекты, негативно кумулирующиеся при коморбидных заболеваниях. В то же время в качестве альтернативы стоит рассмотреть короткий курс приема доксиламина, влияющего на гистаминаергическую туберомамиллярную активирующую систему мозга. Итак, док-

силамин (Донормил) – антагонист центральных H1-гистаминовых рецепторов. Препарат не действует прямо на сомногенные структуры. Воздействие осуществляется через угнетение активности систем бодрствования [24]. Период полувыведения доксиламина равен 10 часам [25], что дает возможность не только заснуть, но удержать сон. В отличие от бензодиазепинов доксиламин увеличивает длительность и качество сна, не нарушая при этом структуру сна [26]. В сравнительных исследованиях эффективность доксиламина при бессоннице сопоставима с золпидемом. Также стоит отметить, что Донормил оказывает не только снотворное, но и седативное и M-холиноблокирующее действие. В исследовании эффективности Донормила 15 мг у пациентов с артериальной гипертензией и нарушениями сна по показателям полисомнографии была выявлена тенденция улучшения структуры сна, улучшение количественных показателей длительности II–IV стадий сна. По показателям суточного мониторирования АД у этих пациентов наблюдалось снижение уровней среднесуточного САД и ДАД, а также средненочного САД без повышения дозы гипотензивной терапии [27].

В целом препарат безопасен, при апноэ во сне может назначаться с осторожностью и допустим к применению у беременных [25, 28].

Также при приеме доксиламина не отмечено признаков лекарственной зависимости или синдрома отмены [10, 26, 29].

Литература/References

1. Khaled K Aldossari, Mamdouh M Shubair, Jamaan Al-Zahrani et al. Association between Chronic Pain and Diabetes/Prediabetes: A Population-Based Cross-Sectional Survey in Saudi Arabia. 2020 Jun 24;2020:8239474. doi: 10.1155/2020/8239474.
2. Brittany R Lapin, Kevin M Pantalone, Alex Milinovich et al. Pain in Patients With Type 2 Diabetes-Related Polyneuropathy Is Associated With Vascular Events and Mortality. 2020 Sep 1;105(9):dgaa394. doi: 10.1210/clinem/dgaa394.
3. Cristina Naranjo, Patricia Ortega-Jiménez, Leticia Del Reguero et al. Relationship between diabetic neuropathic pain and comorbidity. Their impact on pain intensity, diabetes complications and quality of life in patients with type-2 diabetes mellitus. 2020 Jul;165:108236. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108236. Epub 2020 May 26. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108236.
4. Hiroshi Akazawa. Periodontitis and Diabetes Mellitus: Be true to your teeth. 2018;59(4):680-682. doi: 10.1536/ihj.18-410.
5. Vincenza Spallone. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. 2019 Feb;43(1):3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
6. Nnenaya Agochukwu-Mmonu, Rodica Pop-Busui, Hunter Wessells et al. Autonomic neuropathy and urologic complications in diabetes. 2020 Dec;229:102736. doi: 10.1016/j.autneu.2020.102736.
7. Velandai Srikanth, Alan J Sinclair, Felicia Hill-Briggs et al. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction-towards effective management of both comorbidities. 2020 Jun;8(6):535-545. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30118-2.
8. Posner H. B. et al. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function //Neurology. – 2002. Т. 58. №. 8. С. 1175-1181. doi: 10.1212/wnl.58.8.1175.
9. Calliope Holingue, Alexandra Wennberg, Slava Berger et al. Disturbed sleep and diabetes: A potential nexus of dementia risk. Metabolism. 2018 Jul;84:85-93. doi: 10.1016/j.metabol.2018.01.021.
10. Акарачкова Е.С., Громова О.А., Дулаева М.С. Медикаментозная терапия инсомнии: за и против. // ПМЖ. 2016. Т. 24. № 13. С. 860-864. [Akarachkova E.S., Gromova O.A., Dulaeva M.S. Drug therapy for insomnia: pros and cons. RMJ. 2016. T. 24. No. 13. P. 860-864].
11. Rachel P Ogilvie, Sanjay R Patel. The Epidemiology of Sleep and Diabetes. Curr Diab Rep. 2018 Aug 17;18(10):82. doi: 10.1007/s11892-018-1055-8.
12. Shaun Wen Huey Lee, Khuen Yen Ng, Weng Khong Chin. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. 2017 Feb;31:91-101. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.001.
13. Sirimon Reutrakul, Eve Van Cauter. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. 2018 Jul;84:56-66. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.010.
14. Yuan S, Larsson SC. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study. Diabetologia. 2020;63(11):2359–2371. doi: 10.1007/s00125-020-05253-x.
15. Javaheri S, Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. Chest. 2017;152(2):435-444. doi: 10.1016/j.chest.2017.01.026.
16. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, Nirantharakumar K, Tahrani A. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol. 2021 Dec 13;252(2):125-141. doi: 10.1530/JOE-21-0155.
17. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A., et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. Am J Psychiatry. 2004; 161(11):2126-8. doi: 10.1176/appi.ajp.161.11.2126.
18. Головатюк А.О., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Полуэтов М.Г. Инсомния как коморбидное расстройство. // Терапия. 2023; 9(2): 126-133. [Golovatyuk A.O., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Poluektov M.G. Insomnia as a comorbid disorder. Therapy. 2023; 9(2): 126–133].
19. Sommer I, Brühl A, Delsignore A, Weidt S. Insomnia in the general practitioner's office: from diagnosis to initial interventions // Praxis (Bern 1994). 2014 May 21;103(11):649-56. doi: 10.1024/1661-8157/a001672.
20. Grandner MA, Jackson NJ, Pak VM, Gehrman PR. Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders. // J Sleep Res. 2012 Aug;21(4):427-33. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00990.x.
21. Стрыгин К. Н., Полуэтов М. Г., Левин Я. И. Формы инсомнии и возможности ее медикаментозного лечения // Эффективная фармакотерапия. 2012. №. 3. С. 38-43. [Strygin K.N., Poluektov M.G., Levin Ya.I. Forms of insomnia and the possibilities of its drug treatment // Effective pharmacotherapy. 2012. No. 3. pp. 38-43].
22. Ramar K, Olson EJ. Management of common sleep disorders. // Am Fam Physician. 2013 Aug 15;88(4):231-8.
23. Cheryl M Paradis, Lawrence A Siegel, Stuart B Kleinman. Two Cases of Zolpidem-Associated Homicide. Prim Care Companion CNS Disord. 2012; 14(4): PCC.12br01363. Published online 2012 August 23. doi: 10.4088/PCC.12br01363.
24. Стрыгин К.Н. Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2018; № 4; 73-82. [Strygin K.N. The role of central histamine receptor blockers in the treatment of insomnia. Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakova, 2018; No. 4; 73-82].

25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Донормил ®. РУ: ЛП-№(001263)-(РГ-РУ).
26. Левин Я.И. Доксиламин (Донормил) в лечении инсомнии. // РМЖ. 2006;9:704. [Levin Ya.I. Doxylamine (Donormil) in the treatment of insomnia. RMJ. 2006;9:704].
27. Мадаева И.М., и др. Применение доксиламина при инсомнии у пациентов с артериальной гипертензией // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 9. С. 69-72. [Madaeva I.M., et al. The use of doxylamine for insomnia in patients with arterial hypertension // Consilium Medicum. 2009. T. 11. No. 9. pp. 69-72].
28. Спектор Е.Д., Полуэктов М.Г. Транзиторная инсомния: нозологическая самостоятельность и тактика ведения пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2021 Т. 17. № 33. С. 30-34. [Spektor E.D., Poluektov M.G. Transient insomnia: nosological independence and tactics of patient management // Effective pharmacotherapy. 2021 T. 17 No. 33 P. 30-34].
29. Ковров Г.В., Воробьева О.В. Нарушение сна: от жалобы к диагностике и лечению // РМЖ. 2006. Том 14. № 6. С. 439-444. [Kovrov G.V., Vorobyova O.V. Sleep disturbance: from complaint to diagnosis and treatment // Breast Cancer. 2006. Volume 14. No. 6. P. 439-444].

Отношения и деятельность: нет.

*Акарачкова Е. С. – д.м.н., президент АНО «Международное общество «Стресс под контролем»; 115573, Россия, г. Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40; заместитель главного врача реабилитационного центра Rehaline 143581, Россия, Московская область, Истринский район, с. Павловская слобода, ул. Лесная, д. 8. ORCID iD 0000-0002-7629-3773,

Котова О. В. – к.м.н., врач-невролог, психиатр, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; вице-президент АНО «Международное общество «Стресс под контролем»; 115573, Россия, г. Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40; ORCID iD 0000-0002-3908-0381,

Климов Л. В. – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10; мануальный терапевт, невролог, остеопат, рефлексотерапевт, детский невролог, главный врач ООО «Клиника Интегритас»; 109240, Россия, г. Москва, ул. Верхняя Радищевская, д. 12/19, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-1314-3388,

Лебедева Д. И. – к.м.н., доц. каф. амбулаторно-поликлинической и профилактической медицины института НПР ФГБОУ УВО ТГМУ, главный врач ГАУЗ ТО ОЛРЦ. Г. 625023, Тюменская обл., г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 ORCID iD 0000-0003-2478-9619.

*Автор, ответственный за переписку: nevrogus@mail.ru

Рукопись получена 18.10.2023 Рецензия получена 30.11.2023 Принята к публикации 12.12.2023

Relationships and Activities: none.

*Elena S. Akarachkova – Dr. Sc. (Med.), President of the International Society of Stress "Stress Under Control"; 40, Musa Jalil str., Moscow, 115573, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7629-3773,

Olga V. Kotova – C. Sc. (Med.), neurologist, psychiatrist, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology of the Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; Vice-President of the International Society of Stress "Stress under Control"; 40, Musa Jalil str., Moscow, 115573, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3908-0381,

Leonid V. Klimov – C. Sc. (Med.), Senior Researcher, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency; 1 bld. 10, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; chiropractor, neurologist, osteopath, reflexologist, pediatric neurologist, Chief Medical Officer of Integritas Clinic LLC; 12/19 bld. 1, Verkhnyaya Radishchevskaya str., Moscow, 109240, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1314-3388,

Jinna I. Lebedeva – MD, C. Sc. (Med.), associate professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia. ORCID iD 0000-0003-2478-9619.

*Corresponding author: nevrogus@mail.ru

Received: 18.10.2023 Revision Received: 30.11.2023 Accepted: 12.12.2023



Преимущества агонистов глюкагоноподобного пептида в свете профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений

Демидова Т. Ю., Титова В. В., Скуридина Д. В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) доказали свои преимущества в стойком снижении гликемии и HbA1c и достижении целевого контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) как монотерапия или в комбинации с другими лекарственными препаратами. Эти препараты также проявляют высокую эффективность в снижении массы тела как для пациентов с СД2, так и без него.

Результаты исследований говорят о потенциале арГПП-1 в снижении сердечно-сосудистых событий, особенно у пациентов с ранее имевшими атеросклеротическими заболеваниями. Хотя при низком риске сердечно-сосудистых заболеваний подобные эффекты могут быть менее очевидны.

Наличие побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), высокая стоимость и низкая доступность препаратов могут быть ограничением для их использования. Кроме того, преимущества в отношении возможной профилактики поздних осложнений СД2 внутри группы неоднородны, при наличии у пациента факторов риска преимущества могут иметь препараты с доказанным влиянием на сердечно-сосудистые и почечные исходы. Таким образом, в некоторых случаях пациентам может понадобиться смена препарата внутри данного класса. При этом важно осуществлять плавный переход между препаратами для оптимизации лечения сахарного диабета и минимизации побочных эффектов.

Ключевые слова: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые исходы.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Титова В. В., Скуридина Д. В. Преимущества агонистов глюкагоноподобного пептида в свете профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 18–25. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-23

Advantages of glucagon-like peptide agonists in the light of prevention of cardiovascular and renal complications

Tatiana Yu Demidova, Victoria V Titova, Daria V Skuridina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (arGPP-1) have proven their advantages in persistent reduction of glycemia and HbA1c and achieving targeted control in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) as monotherapy or in combination with other medications. These drugs are also highly effective in reducing body weight for both patients with and without DM2.

The research results indicate the potential of arGPP-1 in reducing cardiovascular events, especially in patients with pre-existing atherosclerotic diseases. Although with a low risk of cardiovascular disease, such effects may be less obvious.

The presence of side effects, especially from the gastrointestinal tract (GI tract), the high cost and low availability of drugs may be a limitation for their use. In addition, the advantages in relation to the possible prevention of late complications of DM2 within the group are heterogeneous, if the patient has risk factors, drugs with proven effects on cardiovascular and renal outcomes may have advantages. Thus, in some cases, patients may need to change the drug within this class. At the same time, it is important to make a smooth transition between drugs to optimize the treatment of diabetes mellitus and minimize side effects.

Keywords: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular outcomes.

For citation: Tatiana Yu Demidova, Victoria V Titova, Daria V Skuridina. Advantages of glucagon-like peptide agonists in the light of prevention of cardiovascular and renal complications. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 18–25. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-23

Введение

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются классом инкретиновых препаратов, применяемых для контроля гипергликемии

и снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Эти препараты оказывают воздействие на различные физиологические механизмы, связанные с патогенезом диабета

2 типа: они стимулируют секрецию инсулина в ответ на гипергликемию и подавляют секрецию глюкагона, что способствует контролю уровня глюкозы в крови. Кроме того, они замедляют процесс опорожнения желудка, уменьшают аппетит и способствуют снижению веса, что способствует метаболическим улучшениям [1]. Препараты короткого действия (эксенатид дважды в день, ликсисенатид) более эффективны в отношении уровня постпрандиальной глюкозы, а арГПП-1 длительного действия (лираглутид, эксенатид 1 раз в неделю, дулаглутид и семаглутид) оказывают более выраженное влияние на уровень глюкозы в плазме в ночное время и натощак, а также уровень HbA1c [2]. Снижение веса и низкий риск эпизодов гипогликемии делают арГПП-1 предпочтительным классом в качестве первой инъекционной терапии СД2 до начала инсулинотерапии.

Согласно консенсусным рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA)/Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Американской ассоциации клинических эндокринологов/Американского колледжа эндокринологии, а также российским алгоритмам, агонисты рецептора арГПП-1 следует рассматривать как препарат второй линии для лечения пациентов с СД2, при недостаточном контроле гликемии с помощью метформина. Для пациентов с диабетом 2 типа, страдающими атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или хронической болезнью почек, агонисты рецептора арГПП-1 или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) рекомендуются в качестве первой линии терапии для снижения сердечно-сосудистого риска [3–5].

Различия арГПП-1 внутри класса

АрГПП-1 можно разделить на соединения на основе экзендина 4 — эксенатид и ликсисенатид, и аналоги ГПП-1 человека — лираглутид, дулаглутид и семаглутид (1). Препараты на основе ГПП-1 человека имеют большую гомологию последовательности с нативным ГПП-1, чем таковые на основе экзендина 4, что, вероятно, позволяет им лучше имитировать функции эндогенного ГПП-1. Производные экзендина-4 короткого действия ингибируют опорожнение желудка и оказывают выраженное постпрандиальное гипогликемическое действие, в то время как производные эндогенного ГПП-1 длительного действия — лираглутид, дулаглутид и семаглутид, и эксенатид пролонгированного действия обеспечивают стабильную активацию рГПП-1, что приводит к большему снижению уровня глюкозы плазмы натощак [1].

Эффективность арГПП-1 в отношении контроля уровня глюкозы в плазме натощак и HbA1c различалась (рис. 1). По данным крупных сравнительных исследований динамика глюкозы и HbA1c более выражена при использовании соединений длительного

действия [6]. Аналогичные выводы были получены в результате 4 параллельных клинических исследований, сравнивающих арГПП-1 короткого и длительного действия [7]. В исследованиях по эффективности и безопасности арГПП-1 в сравнении с плацебо продемонстрировали снижение HbA1c от 0,55% до 1,8% от исходного уровня: семаглутид 0,5 мг и 1 мг снизили среднее значение HbA1c от исходного уровня на 1,45% (95% ДИ; 1,65–1,26) и 1,55% (95% ДИ; 1,74–1,36) соответственно, дулаглутид снизил HbA1c на 1,21% (95% ДИ, 1,05–1,36), лираглутид на 1,15% (95% ДИ; 1,03–1,27), эксенатид 1 раз в неделю 1,08% (95% ДИ; 0,89–1,27), эксенатид короткого действия на 0,70% (95% ДИ; 0,59–0,81) и ликсисенатид на 0,55% (95% ДИ; 0,42–0,68) [8–13].

В отношении снижения массы тела (рис. 1) и систолического артериального давления наибольшую эффективность показали семаглутид подкожно, пероральный семаглутид, эксенатид короткого действия и лираглутид [14]. Действие арГПП-1 на массу тела происходит за счет снижения аппетита и повышения чувства сытости, что уменьшает потребление калорий. Эти эффекты связаны с взаимодействием препаратов с рецепторами ГПП-1 в определенных областях мозга и взаимодействием с нервными цепями ЦНС, участвующими в гомеостатической или гедонической регуляции потребления энергии и пищи. Данные исследований семаглутида и лираглутида на грызунах указывают на роль дугообразного ядра в гипоталамусе, *area postrema* и ядра одиночного тракта во влиянии арГПП-1 на аппетит, насыщение, потребление калорий и снижении массы тела. Эффективность препарата в снижении массы тела растет с увеличением дозы, так лираглутид в дозировке 3,0 мг/сут зарегистрирован для лечения ожирения у пациентов без СД2 [15].

Влияние арГПП-1 на сердечно-сосудистые исходы

Оценка сердечно-сосудистой безопасности арГПП-1 проводилась в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. В исследовании ELIXA применение ликсисенатида на 6068 пациентах с СД2 и острым коронарным синдромом не показало изменений в риске сердечно-сосудистых событий (отношение рисков (ОР) 1,02; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,89–1,17, $p=0,81$) [13]. В исследовании EXSCEL с эксенатидом на 14 752 пациентах с СД2, среди которых 73% имели сердечно-сосудистые заболевания, статистически значимого снижения комбинированного показателя MACE по сравнению с плацебо не было достигнуто (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–1,00, $p=0,06$) [11].

В исследовании LEADER на 9340 пациентах с высоким риском сердечно-сосудистых событий лираглутид уменьшил риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,78–0,97, $p=0,01$) [13], госпитализации из-

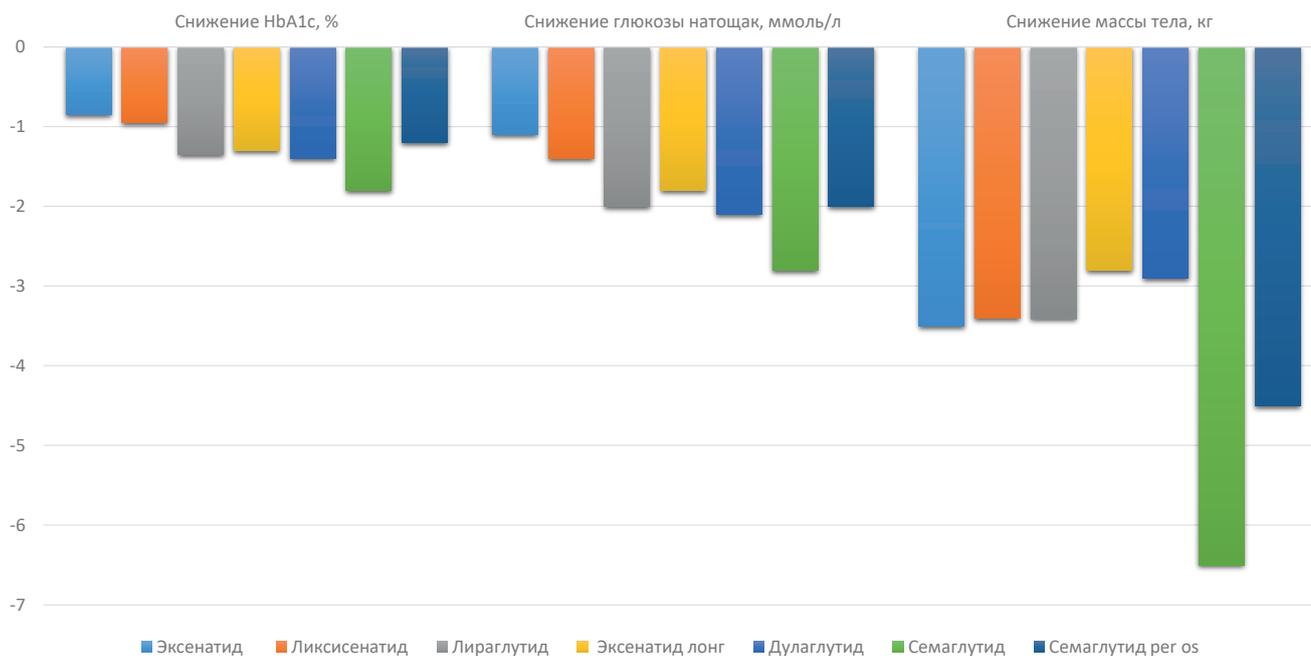


Рис. 1. Сравнение арГПП-1 с точки зрения их эффективности в снижении HbA1C, глюкозы в плазме натощак и массы тела [15].

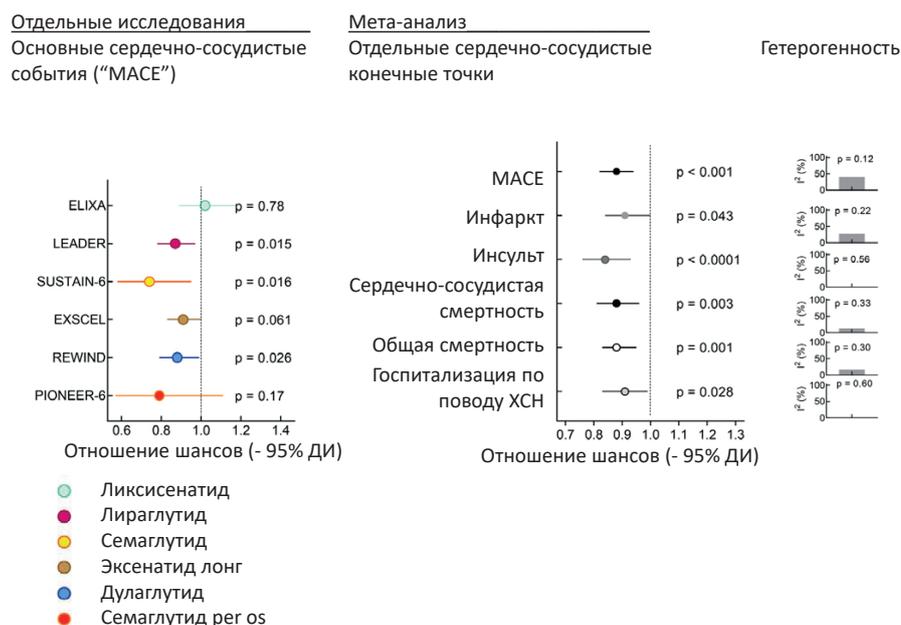


Рис. 2. Результаты исследований сердечно-сосудистых исходов, сравнивающих арГПП-1 с плацебо на фоне стандартного лечения. Снижение частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE: время до первого события) в опубликованных отдельных клинических исследованиях. Результаты опубликованного метаанализа, анализирующего различные сердечно-сосудистые конечные точки во всех клинических исследованиях [15].

за сердечной недостаточности при использовании лираглутида не отличались статистически от плацебо (ОР 0,87; 95% ДИ 0,73–1,05) [16–17]. Исследование SUSTAIN-6 на 3297 пациентах с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (61% с установленным заболеванием коронарных артерий) также показало снижение времени до серьезных сердечно-сосудистых осложнений при использовании семаглутида (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95, $p=0,02$) [8]. В исследовании REWIND на долгосрочном проме-

жутке дулаглутид значительно снижал риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у тех, у кого были факторы риска, но не было диагностированного заболевания (ОР 0,88, 95% ДИ 0,79–0,99; $p=0,026$) [9].

Различия в результатах исследований сердечно-сосудистой безопасности могут быть связаны с фармакологическими особенностями препаратов, а именно с продолжительностью действия. Однако, результаты могут также зависеть от дизайна исследования. На-

пример, ELIXA включала только пациентов с острым коронарным синдромом, что представляло высокий риск последующих сердечно-сосудистых событий, SUSTAIN-6 включал 83% пациентов с сердечно-сосудистой и/или почечной патологией, а исследование REWIND включало пациентов с близкой к реальной клинической практике характеристикой (среднее значение HbA1c составляло 7,3%, множественные факторы риска ССЗ у 69% пациентов, 31% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Метаанализ исследований арГПП-1 у пациентов с СД 2 типа показал снижение MACE (на 14% (ОР 0,86 [95% ДИ 0,80–0,93]; $p < 0,0001$)) и его компонентов независимо от структурной основы арГПП-1, подтверждая потенциал арГПП-1 в снижении сердечно-сосудистого риска [18]. Применение арГПП-1 сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,87 [95% ДИ 0,80–0,94]; $p = 0,0010$), инфаркта миокарда (0,90 [95% ДИ 0,83–0,98]; $p = 0,020$), инсульта (0,83 [0,76–0,92]; $p = 0,0002$) по сравнению с плацебо [19]. Также применение арГПП-1 снижало риск смерти от любой причины на 12% (ОР 0,88 [95% ДИ 0,82–0,94]; $p = 0,0001$) и риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 11% (ОР 0,89 [0,82–0,98]; $p = 0,013$) по сравнению с плацебо (рис. 2) [19]. В зависимости от наличия ССЗ на исходном уровне лечение арГПП-1 ассоциировалось со снижением риска MACE на 14% и 6% у пациентов с предшествующим сердечно-сосудистым заболеванием или без него [8].

Кардиопротективные свойства арГПП-1 могут быть связаны с их влиянием на уровень HbA1c, артериальное давление, снижение массы тела, холестерин ЛПНП и триглицериды и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Дополнительные механизмы включают противовоспалительные, антифибротические, антиатеросклеротические, сосудорасширяющие и другие гемодинамические эффекты. В исследованиях на животных и экспериментах с использованием клеток человека агонисты рецепторы ГПП-1 влияют на прогрессию атеросклероза. Они снижают выработку активных форм кислорода (АФК), снижают активацию моноцитов и макрофагов, увеличивают экспрессию синтазы азота (eNOS), подавляют образование пенистых клеток, замедляют апоптоз и уменьшают кровоизлияние в бляшки. GLP-1 также уменьшает пролиферацию гладких мышц, поддерживает целостность эндотелиальных клеток и предотвращает разрыв бляшек. В целом это приводит к снижению прогрессирования и стабилизации бляшек. Эффекты наблюдаются на животных моделях и частично подтверждены в исследованиях на людях [15].

Эндогенный ГПП-1 улучшает функцию эндотелия, сократительную способность миокарда желудочков и способствует усвоению миокардом глюкозы. Он

также оказывает цитопротекторное и метаболическое воздействие на кровеносные сосуды и кардиомиоциты, снижает артериальное давление и агрегацию тромбоцитов. Пептиды ГПП-1 (9–36) и (28–36) воздействуют на цитоплазматические и митохондриальные пути, что приводит к снижению уровня активных форм кислорода в клетках печени, эндотелия и кардиомиоцитах. Они активируют киназы выживания кардиомиоцитов и клеток сосудов через механизмы, связанные с образованием аденилатциклазы и цАМФ в изолированных кардиомиоцитах *ex vivo*. Рецепторы ГПП-1 и альтернативные цАМФ-опосредованные пути, активируемые укороченными пептидами, могут способствовать защите кардиомиоцитов и сосудов [21]. Исследования, проведенные с внутривенным введением ГПП-1 в фармакологических дозах, показали улучшение функции левого желудочка, максимального потребления кислорода и физической работоспособности у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [22]. Подобно этому, введение эксенатида внутривенно улучшало сердечный индекс и давление заклинивания легочных капилляров и снижало уровень предсердного натрийуретического пептида [23]. Хотя *in vitro* эксенатид улучшал сократимость миокарда предсердий, но не желудочков [24].

Влияние арГПП-1 на прогрессирование нефропатии

В нескольких исследованиях было отмечено, что арГПП-1 снижают частоту комбинированных почечных исходов [25–30]. Однако, этот эффект был обусловлен в основном снижением альбуминурии [18]. В исследовании AWARD-7 дулаглутид замедлял снижение функции почек по сравнению с инсулином гларгином ($-0,7$ мл/мин/ $1,73$ м² против $-3,3$ мл/мин/ $1,73$ м²), особенно у пациентов с макроальбуминурией ($-5,5$ мл/мин/ $1,73$ м² в группе, получавшей инсулин гларгин, по сравнению с $-0,7$ мл/мин/ $1,73$ м² и $-0,5$ мл/мин/ $1,73$ м² в группах дулаглутид $0,75$ мг и $1,5$ мг) [25]. Исследование REWIND показало, что дулаглутид оказывает защитное действие на почки у пациентов без диабетической нефропатии или на ранней ее стадии. Отношения рисков для комбинированной почечной точки (развитие микроальбуминурии, снижение рСКФ на 30% и более и начало заместительной почечной терапии) составило 0,85 (95% ДИ 0,77–0,93; $p = 0,0004$) в группе дулаглутид по сравнению с плацебо [26]. Исследование LEADER отметило, что лечение лираглутидом связано с уменьшением прогрессирования нефропатии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (ОР 0,78 (0,67–0,92), $p = 0,003$) [10], хотя LIRA-RENAL не показало положительного эффекта в снижении снижения функции почек [27]. Исследование SUSTAIN-6 показало, что семаглутид при диабете 2 типа был более эффективен для снижения возникновения или прогрессирования

нефропатии по сравнению с плацебо (ОР 0,64, 95% ДИ 0,46–0,88; $P = 0,005$). Применение семаглутида связано с уменьшением альбуминурии, особенно у пациентов с микро- и макроальбуминурией [28].

Применение ликсисенатида (ЕLIXА) связано со снижением риска макроальбуминурии и прогрессирования альбуминурии у пациентов с макроальбуминурией [13]. Анализ использования эксенатида в исследовании EXSCEL показал значительное снижение почечных осложнений, включая снижение скорости клубочковой фильтрации на 40%, почечную смерть, терминальную почечную недостаточность и риск развития новых случаев макроальбуминурии. Эксенатид также снижал уровень альбумина в моче и стабилизировал скорость снижения скорости клубочковой фильтрации, особенно у пациентов с высоким исходным уровнем альбумина в моче [29].

Недавний метаанализ показал снижение комбинированного почечного исхода (развитие впервые возникшей макроальбуминурии, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации [или повышение уровня креатинина], прогрессирование до терминальной стадии заболевания почек или смерть, связанная с почечными причинами) на 17% (0,83, 0,78–0,89; $p < 0,0001$), главным образом за счет снижения экскреции альбумина с мочой. Прогрессирование снижения функции почек снизилось на 13%, но этот результат не был значимым (ОР 0,87, 0,73–1,03, $p = 0,098$) [30].

Наблюдаемое снижение риска комбинированного почечного исхода возможно свидетельствует о том, что арГПП-1 также могут оказывать благотворное действие на эндотелий и микрососудистое русло. Защитное действие инкретиновой терапии на почки может включать несколько основных путей – преимущественно улучшение гликемического контроля и ингибирование иммунных и воспалительных реакций. Кроме того, арГПП-1 модулируют натрийурез и диурез, тем самым влияя на гомеостаз натрия в почках. Инкретины уменьшают окислительный стресс, воспаление и фиброз на моделях мышей с СД, блокируя активацию системы мононуклеарных фагоцитов и уменьшая инфильтрацию воспалительных клеток, а также уменьшая выработку провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и профибротических сигналов, а также изменяя циркулирующие биомаркеры, такие как С-реактивный белок. ГПП-1 и эксенатид уменьшают пролиферацию иммунных клеток и модулируют воспаление у мышей и людей. Они подавляют активацию сигнальных путей MAPK, уменьшают выработку супероксида, провоспалительных цитокинов и хемокинов и индуцируют поляризацию макрофагов в направлении противовоспалительного фенотипа. Лечение эксенатидом, лираглутидом и ингибиторами ДПП-4 снижает уровень провоспалительных цитокинов и повышает уровень противовоспалительных цитокинов у пациентов с диабетом

и на животных моделях, а также модулирует функцию макрофагов и увеличивает количество регуляторных Т-клеток.

АрГПП-1 усиливают натрийурез и диурез, что сопровождается усилением кровотока и снижением сосудистого сопротивления в почках из-за увеличения местной выработки оксида азота. Это достигается за счет ингибирования натрий-водородного обменника 3 (NHE3) и приводит к снижению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, и активации механизма тубулогломерулярной обратной связи, который может защитить почки за счет снижения внутриклубочковой гиперfiltrации и давления [31].

Нежелательные явления

Наиболее частыми побочными эффектами арГПП-1 являются тошнота, рвота и диарея. Желудочно-кишечные нежелательные явления, вызванные арГПП-1, часто возникают в течение первого месяца лечения и имеют тенденцию к уменьшению в течение нескольких недель, а постепенная титрация позволяет нивелировать данный эффект.

По сравнению с плацебо, пероральный семаглутид (ОР 3,58 [95% ДИ: 2,02, 6,35]), инъекционный семаглутид (ОР 3,43 [95% ДИ: 1,58, 7,45]), лираглутид (ОР 3,04 [95% ДИ: 1,77, 5,21]), и эксенатид короткого действия (ОР 2,51 [95% ДИ: 1,16, 5,45]) были связаны с повышенным риском отмены из-за нежелательных явлений [32].

Перевод с одного препарата арГПП-1 на другой

Учитывая различия между препаратами класса арГПП-1, такие как структура, молекулярный размер, фармакодинамика, эффективность, выраженность побочных эффектов и негликемические эффекты, а также доступность и стоимость, пациенты в некоторых ситуациях могут менять один препарат из данной группы на другой. Препараты длительного действия могут быть предпочтительны для пациентов ввиду удобства терапии и повышения комплаентности к терапии, с другой стороны, нуждающимся в базальной терапии могут быть показаны комбинированные препараты – ликсисенатид+инсулин гларгин 100 ЕД/мл и лираглутид+инсулин деглудек. Различия во влиянии арГПП-1 на глюкозу, HbA1c и на массу тела позволяют заменить препарат при недостижении целей лечения на более эффективный в рамках одного класса, имеющиеся данные говорят о большей эффективности препаратов длительного действия [33, 34]. Для пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском обоснован переход на арГПП-1 с доказанной сердечно-сосудистой пользой, независимо от HbA1c [35].

Все арГПП-1 потенциально могут вызывать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота и диарея, часто возникают в течение первого месяца лечения и имеют

тенденцию к уменьшению в течение нескольких недель, а постепенная титрация позволяет нивелировать данный эффект. Предположительно, тошнота ослабевает быстрее при использовании арГПП-1 длительного действия, чем при использовании препаратов короткого действия, из-за их менее выраженного воздействия на моторику желудка. Интересно, что метаанализ исследований сердечно-сосудистой безопасности арГПП-1 опроверг опасения по поводу риска панкреатита и рака поджелудочной железы, а также не было отмечено увеличения риска тяжелой гипогликемии или рака щитовидной железы. Общего увеличения неблагоприятных исходов со стороны прогрессии ретинопатии, которое отмечалось среди лечившихся семаглутидом пациентов, метаанализ не выявил [36].

Снижение доступности арГПП-1 в нашей стране, связанное с нарушением поставок, также заставляло пациентов искать альтернативные варианты лечения, меняя препараты внутри данного класса или переходя на другие сахароснижающие лекарственные средства. Разработка отечественных биоаналогов арГПП-1 позволила улучшить доступность лечения и исключить влияние внешних обстоятельств на выбор терапевтических возможностей. Недавно в России был зарегистрирован препарат Семавик® от компании ГЕРОФАРМ, который заменит ныне недоступный оригинальный семаглутид. Рандомизированное клиническое исследование препарата Семавик® в срав-

нении с оригинальным семаглутидом доказало их биоэквивалентность и одинаковую безопасность [37].

При переводе между арГПП-1 рекомендуется придерживаться рекомендованной дозировки с постепенным увеличением дозы до терапевтической для снижения побочных эффектов на желудочно-кишечный тракт (таб. 1). Переход с препарата короткого действия на арГПП-1 длительного действия может привести к умеренному увеличению глюкозы на тощак, учитывая старт с низких доз. Для компенсации нецелевых значений гликемии могут быть использованы изменение питания и временная коррекция других сахароснижающих препаратов до проявления полной эффективности препарата. При смене терапии с ежедневного приема на еженедельный, препарат вводится на следующий день после последнего приема предыдущего, при замене препарата недельного действия на аналогичный первая инъекция вводится через 7 дней от последней инъекции отмененного арГПП-1. Переход с инъекционного арГПП-1 на пероральную форму отличается от такового между инъекционными формами. Если пациент, получающий семаглутид 0,5 мг подкожно один раз в неделю, должен быть переведен на пероральный прием семаглутида один раз в день, ему следует начать прием дозы 7 мг или 14 мг в течение 1–7 дней после последней инъекции. И наоборот, пациенты, получающие семаглутид перорально в дозе 14 мг один раз в день, могут перейти на подкожное введение семаглутида в дозе 0,5 мг один

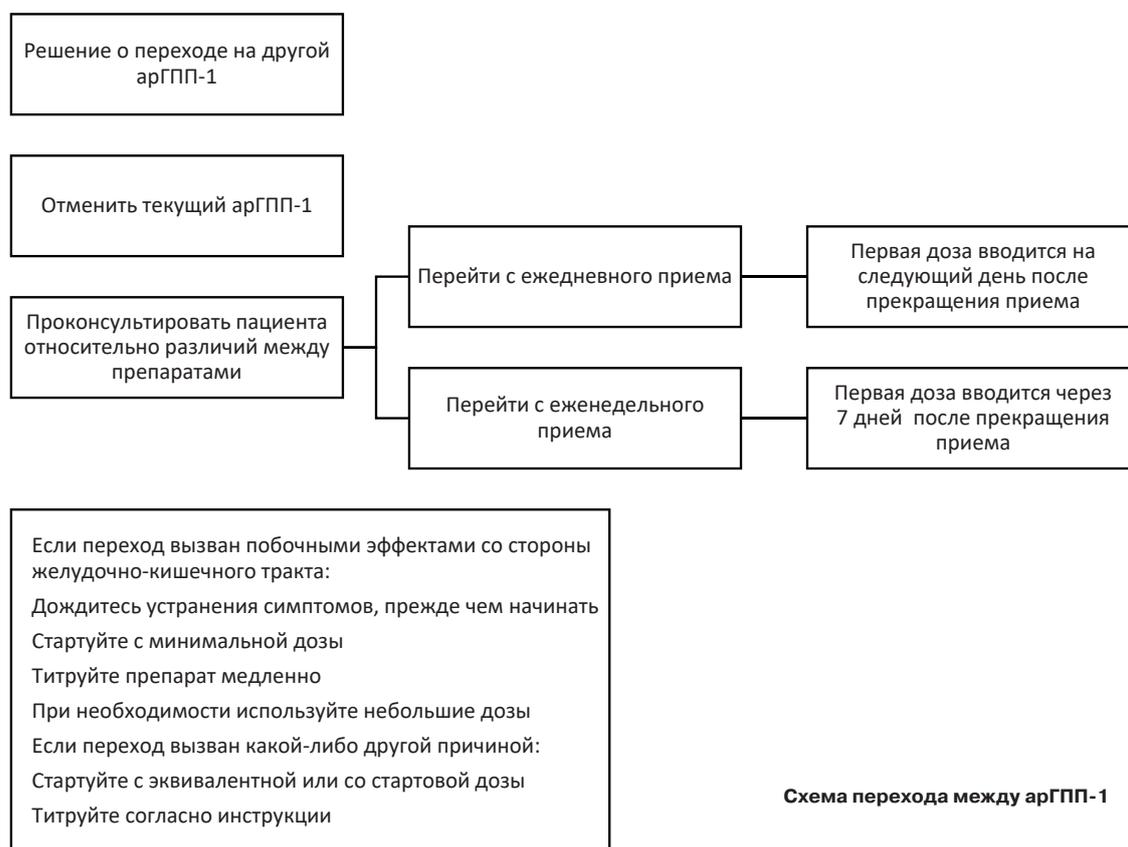


Схема перехода между арГПП-1

раз в неделю на следующий день после приема последней пероральной дозы.

Таблица 1
Эквивалентные дозы арГПП-1 при смене препарата внутри класса

Препарат	Кратность введения	Эквивалентная доза			
Эксенатид длит.	1 р/нед.			2 мг	
Дулаглутид	1 р/нед.		0,75 мг	1,5 мг	
Семаглутид	1 р/нед.		0,25 мг	0,5 мг	1 мг
Лираглутид	1 р/д	0,6 мг	1,2 мг	1,8 мг	
Ликсисенатид	1 р/д	10 мкг	20 мкг		
Семаглутид таб	1 р/д	3 мг	7 мг	14 мг	
Эксенатид кор.	2 р/д	5 мкг	10 мкг		

Смена терапии пациенту должна проводиться под регулярным наблюдением лечащего врача. Необходимо объяснить пациентам особенности изменения в дозировке и режиме приема препарата, в том числе информацию о времени приема пищи, контроле пропущенных доз, а также рекомендации по использованию устройств для инъекций и хранении. Пациентам следует предоставлять информацию о возможных побочных эффектах на желудочно-кишечный тракт при переходе на новый арГПП-1. Они должны ожидать снижения этих эффектов со временем, но также должны знать, что при серьезных или продолжительных побочных эффектах им следует обратиться к врачу для рассмотрения корректировки дозы, прекращения лечения или поиска альтернативных методов. Через 2–3 месяца после перехода необходимо оценить эф-

фективность терапии, необходимость титрации арГПП-1 и других препаратов для достижения целевого контроля глюкозы [38].

Заключение

В клинических исследованиях использование арГПП-1 у пациентов с СД2 продемонстрировало хороший уровень контроля гликемии и способствовало потере массы тела. Препараты этого класса эффективны как самостоятельная терапия и в сочетании с различными препаратами для снижения уровня глюкозы крови. Кроме того, лечение арГПП-1 связано со снижением вероятности возникновения сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с СД2, что является важным аспектом возможностей профилактики макро- и микрососудистых осложнений СД2 и влияет на выбор сахароснижающей терапии.

Оптимизация терапии с использованием агонистов рецепторов арГПП-1 требует индивидуального подхода к выбору препарата, с учетом его эффективности, безопасности и потенциала снижения рисков сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с СД2. При этом основные факторы, влияющие на замену одного препарата арГПП-1 другим, включают эффективность лечения, индивидуальные особенности пациента и его переносимость препаратов, а также удобство применения, так, препараты арГПП-1, применяемые раз в неделю, обладают большей удобностью использования, что делает их предпочтительным выбором для пациентов и способствует повышению соблюдения ими режима лечения.

Литература/References

- Trujillo JM, Nuffer W. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: recent developments and emerging agents. *Pharmacotherapy*. 2014;34(11):1174–1186. doi: 10.1002/phar.1507.
- Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):524–536. doi: 10.1111/dom.12849.
- American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2023;46(suppl 1): S1–S298.
- American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2023 Update Samson, Susan L. et al. *Endocrine Practice*, Volume 29, Issue 5, 305–340.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.: 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Huthmacher JA, Meier JJ. MAN Efficacy and safety of short- and long-acting GLP-1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis.
- Nauck MA, Meier JJ. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6): R211–R234. doi: 10.1530/EJE-19-0566.
- 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):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228–1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
- R.A. DeFronzo, R. E. Ratner, J. Han, D. D. Kim, M. S. Fineman, A. D. Baron, Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin treated patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care* 28 (5) (2005) 1092–1100.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
- Tsapas, A., Karagiannis, T., Kakotrichi, P., Avgerinos, I., Mantsiou, C., Tousinas, G., ... Bekiari, E. (2021). Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(9), 2116–2124. doi: 10.1111/dom.14451.
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
- Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316:500–508. doi: 10.1001/jama.2016.10260.
- Margulies KB, Anstrom KJ, Hernandez AF, Redfield MM, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP; Heart Failure Clinical Research Network. GLP-1 agonist therapy for advanced heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for the functional impact of GLP-1 for heart failure treatment study. *Circ Heart Fail*. 2014; 7:673–679. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.000346.
- Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653–662. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
- Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(11):2576–2580. doi: 10.1111/dom.13847.
- Nauck M.A., Meier J. J., Cavender M. A., Abd El Aziz M., Drucker D. J. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor

- agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017;136:849–870.
21. Pujadas G, Drucker DJ. Vascular biology of glucagon receptor superfamily peptides: complexity, controversy, and clinical relevance. *Endocr Rev*. 2016; er20161078.
 22. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2006; 12:694–699. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.08.211.
 23. Nathanson D, Frick M, Ullman B, Nyström T. Exenatide infusion decreases atrial natriuretic peptide levels by reducing cardiac filling pressures in type 2 diabetes patients with decompensated congestive heart failure. *Diabetol Metab Syndr*. 2016; 8:5. doi: 10.1186/s13098-015-0116-2.
 24. Wallner M, Kolesnik E, Ablasser K, Khafaga M, Wakula P, Ljubojevic S, Thon-Gutsch EM, Sourij H, Kapl M, Edmunds NJ, Kuzmiski JB, Griffith DA, Knez I, Pieske B, von Lewinski D. Exenatide exerts a PKA-dependent positive inotropic effect in human atrial myocardium: GLP-1R mediated effects in human myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. 2015; 89(Pt B):365–375. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.09.018.
 25. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):605–617. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9.
 26. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):131–138. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X.
 27. Davies, M. J. et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 39, 222–230 (2016).
 28. Mann, J. F. E. et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the SUSTAIN 1–7 randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 8, 880–893 (2020).
 29. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Renal outcomes in the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCCEL). *Diabetes*. 2018;67. (Suppl1):522–P. doi:10.2337/db18-522-P.
 30. Kristensen, S. L., Rørth, R., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Sattar, N., Preiss, D., ... McMurray, J. J. V. (2019). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. doi:10.1016/s2213-8587(19)30249-9.
 31. Шамхалова М.Ш., Скляник И. А., Шестакова М. В. Нефропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):56–64 [Shamkhalova M. S., Sklyanik I. A., Shestakova M. V. Nephroprotective potential of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1):56–64. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM12379>.
 32. Xia, L., Shen, T., Dong, W., Su, F., Wang, J., Wang, Q., ... Fang, Y. (2021). Comparative efficacy and safety of 8 GLP-1RAs in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 177, 108904. doi:10.1016/j.diabres.2021.108904.
 33. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):216–227. doi:10.1111/dom.12804.
 34. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):524–536. doi:10.1111/dom.12849.
 35. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487–493.
 36. Gentilella R, Pechter V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35: e3070.
 37. Арефьева А.А., Банко В. В., Садовских М. О., Носков С. М. Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики. *Медицинский Совет*. 2023;(16):77–82. [Arefeva A. N., Banko V. V., Sadovskikh M. O., Noskov S. M. Pharmacokinetics of first semaglutid drug in Russian Federation: results of open-label randomized clinical trial. *Meditsinskiy soviet = Medical Council*. 2023;(16):77–82. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/ms2023-312>.
 38. Jaime P. Almandoz, Javier Morales, Carlos Campos; Switching Between Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Rationale and Practical Guidance. *Clin Diabetes* 1 October 2020; 38 (4): 390–402. <https://doi.org/10.2337/cd19-0100>.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ORCID: <https://ORCID.org/0000-0001-6385-540X>,

*Титова В. В. — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910,

Скуридина Д. В. — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-6899-4457; e-mail: shurpesha@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку: meteora-vica@mail.ru

Рукопись получена 25.10.2023 Рецензия получена 20.11.2023 Принята к публикации 05.12.2023

Relationships and Activities: none.

Tatiana Yu Demidova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. e-mail: t.y.demidova@gmail.com,

*Victoria V Titova — assistant of Endocrinology Department; Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru,

Daria V Skuridina — assistant of Endocrinology Department; Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-6899-4457; e-mail: shurpesha@mail.ru

*Corresponding author: meteora-vica@mail.ru

Received: 25.10.2023 Revision Received: 20.11.2023 Accepted: 05.12.2023



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта¹

ВЕЛМЕТИЯ® (метформин + ситаглиптин) Противопоказания. Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из вспомогательных веществ препарата Велметия®, сахарный диабет 1 типа, почечная недостаточность или нарушение функции почек (рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²), острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания); диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии, печеночная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, беременность, период грудного вскармливания, лактоацидоз, применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипопалорийной диеты, возраст до 18 лет. **С осторожностью.** У пациентов с нарушением функции почек с рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м²; у пожилых пациентов; у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе; при одновременном применении с дигоксином. **Особые указания.** В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Велметия® и других потенциально опасных лекарственных препаратов. Лактоацидоз – редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся чаще всего при острой почечной недостаточности, сепсисе или патологии легких и сердца; при острой почечной недостаточности происходит накопление метформина, что повышает риск развития лактоацидоза; пациенты и/или ухаживающие за ними лица должны быть осведомлены о риске лактоацидоза. Мониторинг функции почек: рСКФ, клиренс креатинина следует оценивать до начала терапии и регулярно, не реже 1 раза в год, на фоне приема препарата; при возникновении состояний, повышающих вероятность ухудшения функции почек прием препарата следует временно прекратить. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Велметия®, оценить другие возможные причины развития НР и назначить другую гипогликемическую терапию. В случае подозрения на буллезный пемфигоид прекратить прием препарата Велметия®. Применение препарата Велметия® следует прекратить на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией, а также до или во время исследования, сопровождающегося введением йодсодержащих контрастных препаратов; терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 ч после операции или исследования при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной. При развитии ацидоза любой этиологии следует немедленно отменить прием препарата Велметия® и принять другие соответствующие корректирующие меры. **Побочные эффекты.** Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях (НР), включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. НР, зарегистрированные в клинических исследованиях монопрепаратов ситаглиптина и метформина, а также в пострегистрационном периоде применения препарата Велметия®: часто – гипогликемия, тошнота, рвота, метеоризм; нечасто – сонливость, диарея, запор, боль в верхней части живота, зуд; редко – тромбоцитопения; частота не установлена – реакция гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, артропатия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Некоторые НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другими сахароснижающими препаратами, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптином и метформином. Они включали гипогликемию (частота: часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и инсулином), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевины), периферический отек (часто при применении в сочетании с пиоглитазоном), головная боль и сухость во рту (нередко при комбинации с инсулином). В исследованиях монотерапии ситаглиптином в дозе 100 мг 1р/сут в сравнении с плацебо сообщалось о таких НР, как головная боль, гипогликемия, запор и головокружение. В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина очень часто сообщалось о симптомах со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, чаще всего возникающих в начале терапии и в большинстве случаев спонтанно разрешающихся. Дополнительные НР, связанные с метформином, включают металлический привкус во рту (часто); лактоацидоз, нарушения функции печени, гепатит, крапивница, эритема и зуд (очень редко). Уменьшение абсорбции витамина В12, связанное с длительным применением метформина, в свою очередь в очень редких случаях может приводить к клинически значимому дефициту витамина В12. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше. В монотерапии в качестве стартовой терапии у пациентов с СД2 для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и соблюдения режима физических нагрузок; в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформином или ситаглиптином, либо у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию этими двумя препаратами. В комбинированной терапии для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам: с производным сульфонилмочевины у пациентов, ранее, получающих терапию производными сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного гликемического контроля; с тиазолидиндионами у пациентов, ранее получавших терапию тиазолидиндионами и метформином без достижения адекватного гликемического контроля; с инсулином у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля. **Способ применения и дозы.** Принимать внутрь. Режим дозирования препарата Велметия® должен подбираться индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости, но не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг и метформина 2000 мг. Препарат Велметия® следует принимать 2 р/сут во время еды, целиком, не разжевывая с постепенным увеличением дозы метформина при необходимости с целью минимизации возможных НР со стороны желудочно-кишечного тракта характерных для метформина. Рекомендуемая начальная доза препарата Велметия® для пациентов, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии максимальной переносимой дозой метформина, должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/сут плюс текущая доза метформина. При переходе от комбинированной терапии метформином и ситаглиптином в виде монопрепаратов доза препарата Велметия® должна соответствовать принимаемым дозам монопрепаратов метформина и ситаглиптина. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: отпускают по рецепту.

РЕКЛАМА

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

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547.
 Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547.
 Дата последнего утверждения/пересмотра: 13.12.2023. Информация для специалистов здравоохранения.



Связь нейроэндокринных заболеваний с нарушениями сна

Мисникова И.В.

ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»

Большинство физиологических функций организма, включая секрецию гормонов имеет отличия в период сна и бодрствования. Циркадный ритм и гомеостатическое давление сна являются определяющими факторами при засыпании и поддержании сна. Колебания в уровне гормонов во многом определяются циркадными ритмами. Центральные биологические часы, расположенные в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, синхронизируются с внешними сигналами, и во многом определяют суточные ритмы секреции гормонов. Многие гормоны могут влиять на дыхательную функцию во время сна, усугубляя апноэ сна при избытке или дефиците их секреции. Нарушения сна могут отмечаться при целом ряде нейроэндокринных заболеваний, ухудшая качество жизни пациентов и, в ряде случаев, способствуя развитию угрожающих жизни осложнений. Скрининг на нарушения сна, в частности активное выявление апноэ сна при акромегалии, гипотиреозе и гиперкортицизме, может значительно снизить риск осложнений при своевременном назначении лечения.

Ключевые слова: сон, циркадные ритмы, нейроэндокринные заболевания, апноэ сна

Для цитирования: Мисникова И.В. Связь нейроэндокринных заболеваний с нарушениями сна. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 27-33. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-24

The connection of neuroendocrine diseases with sleep disorders

Misnikova I.V.

Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI")

Most of the physiological functions of the body, including hormone secretion, differ during sleep and wakefulness. Circadian rhythm and homeostatic sleep pressure are the determining factors in falling asleep and maintaining sleep. Fluctuations in hormone levels are largely determined by circadian rhythms. The central biological clock located in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus is synchronized with external signals, and largely determines the daily rhythms of hormone secretion. Many hormones can affect respiratory function during sleep, exacerbating sleep apnea when their secretion is excessive or deficient. Sleep disorders can occur in a number of neuroendocrine diseases, worsening the quality of life of patients and, in some cases, contributing to the development of life-threatening complications. Screening for sleep disorders, in particular the active detection of sleep apnea in acromegaly, hypothyroidism and hypercorticism, can significantly reduce the risk of complications with timely treatment.

Keywords: sleep, circadian rhythms, neuroendocrine diseases, sleep apnea

For citation: Misnikova I.V. The connection of neuroendocrine diseases with sleep disorders. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 27-33. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-24

Введение

Сон и бодрствование определяют два базовых состояния человека. Регуляция сна и бодрствования происходит на разных уровнях: функциональном, пространственном и временном; и включает в себя как экспрессию специальных генов, активацию нейронных сетей, активность глиальных клеток, так и сложные поведенческие паттерны.

Циркадный ритм и гомеостатическое давление сна являются определяющими факторами при засыпании и поддержании сна.

Циркадная регуляция синтеза гормонов

Организм подчиняется циркадным ритмам благодаря влиянию экзогенных сигналов, которые называются зейтгеберы, в переводе с немецкого «дающие время». Основным зейтгебером является степень освещенности (смена светлого и темного времени суток), а также определенным потенциалом в этом плане обладают температура окружающей среды, еда, физические упражнения, социальное взаимодействие, лекарства и обучение. Циркадными ритмами управляют внутренние биологические часы организма,

представляющие из себя скоординированную систему обратной связи, осуществляющую контроль над экспрессией мРНК, стабильностью белка, состоянием хроматина, а также синтеза и действия метаболитов для обеспечения колебания физиологических функций. Центральные биологические часы находятся в супрахиазматических ядрах гипоталамуса (СХЯГ), периферические – в клетках тканей, представляя из себя определенные группы молекул. Работа биологических часов в гипоталамусе не только управляет суточным ритмом сна/бодрствования, но также осуществляет прямой контроль за работой целого ряда эндокринных осей и секрецией гормонов. Эти сложные связи между биологическими часами и нейроэндокринной системой обеспечивают координацию поведенческих, эндокринных и метаболических функций, что адаптирует организм к текущему времени суток [1]. Хотя отдельные нейроны СХЯГ являются автономными генераторами, они должны функционировать в разветвленной нейронной сети, чтобы транслировать циркадный ритм для всего организма. Сигналы, генерируемые СХЯГ, передаются в другие отделы гипоталамуса, влияя на секрецию релизинг-гормонов и на активацию различных эндокринных осей. Молекулярный механизм функционирования сетевой структуры СХЯГ, по-видимому, основан на экспрессии ряда генов и их связи с секрецией нейромедиаторов. К таким нейромедиаторам относят вазопрессин (ВП) и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)[2].

Наряду с хорошо известными эффектами ВП в качестве гормона по реабсорбции водно-электролитного баланса в организме, оказалось, что ВП играет важную роль в качестве нейромедиатора в регуляции циркадных ритмов. В СХЯГ присутствует выраженный суточный ритм синтеза ВА. Высвобождение ВП усиливает экспрессию гена *c-fos* и часовых генов периода (*per1* и *per2*).

Как уже было указано выше, центральные биологические часы в СХЯГ регулируются степенью освещенности: фоточувствительные ганглиозные клетки сетчатки под воздействием света выделяют фермент меланопсин, сигнал передается в СХЯГ. ВИП опосредует световой сигнал от ретино-гипоталамического тракта к нейронам, секретирующим ВП. Обнаружено, что ухудшение ритмов сна/бодрствования при старении и депрессии коррелирует со снижением уровня ВП в СХЯГ. Кроме того, передача сигналов ВП модулирует период и фазу циркадных ритмов [3].

Кроме СХЯГ вазопрессин продуцируется магнотеллюлярными нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса (ПВЯГ) и супраоптического ядра гипоталамуса (СОЯГ). В ПВА также вырабатываются окситоцин и кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ). КРГ регулирует секрецию аденокортикотропного гормона (АКТГ) передней долей гипофиза,

таким образом влияя на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО). Парвоцеллюлярные нейроны наряду с КРГ коэкспрессируют ВП, который действует как второй «высвобождающий фактор» для АКТГ наряду с КРГ. Близость ВП-содержащих нервных окончаний СХЯ к КРГ позволило высказать гипотезу, о том, что благодаря этому циркадная информация передается на ГГНО. Следовательно, изменения в циркадных ритмах неминуемо отражаются на работе ГГНО. Повышение секреции ВП в СХЯ гипоталамуса в ранние утренние часы у грызунов сигнализирует о приближении фазы покоя (сна) и настраивает их физиологию путем снижения секреции кортикостерона, снижения репродуктивной функции и двигательной активности [4]. ВП является важным, но не единственным регулятором циркадной активности ГГНО.

Ритмы секреции глюкокортикоидов

В основе циркадного ритма глюкокортикоидов (ГК) наряду с классической нейроэндокринной регуляцией имеют место и другие регуляторные механизмы. Иерархически организованная циркадная система с центральным регулятором в СХЯГ и локальными осцилляторами в периферических тканях, включая надпочечники, опосредует периодичность физиологических процессов у млекопитающих и человека.

Надпочечник имеет свой собственный циркадный часовой механизм, который характеризуется клеточно-автономной и самоподдерживающейся природой. Экспрессия часовых генов надпочечников, по-видимому, не зависит от чувствительных к стрессу гуморальных активаторов ГГНО, но зависит от активации вегетативного пути СХЯГ – надпочечники. Циркадная секреция ГК в основном находится под контролем СХЯГ [5]. Циркулирующий АКТГ демонстрирует циркадный профиль, аналогичный циркулирующему ритму ГК, но обычно имеет относительно меньшую амплитуду, чем амплитуда ритма ГК.

Нормальный ритм секреции кортизола характеризуется максимальным подъемом в утренние часы (06:00–10:00), снижением в течение дня, низкими концентрациями в ночной период с 24:00 до 02:00 ч). Подобный 24-часовой ритм кортизола, наблюдается уже в возрасте шести месяцев и сохраняется на протяжении всей взрослой жизни до глубокой старости. Во время поверхностного сна отмечаются более высокие уровни, в то время как глубокий сон связан с более низким уровнем кортизола (рис. 1)

В настоящее время существует гипотеза, что кортизол играет гармонизирующую роль в циркадных ритмах, синхронизируя локальные осцилляторы и/или непосредственно управляя ритмической экспрессией широкого спектра ГК-чувствительных генов в тканях-мишенях. Это мнение подтверждается

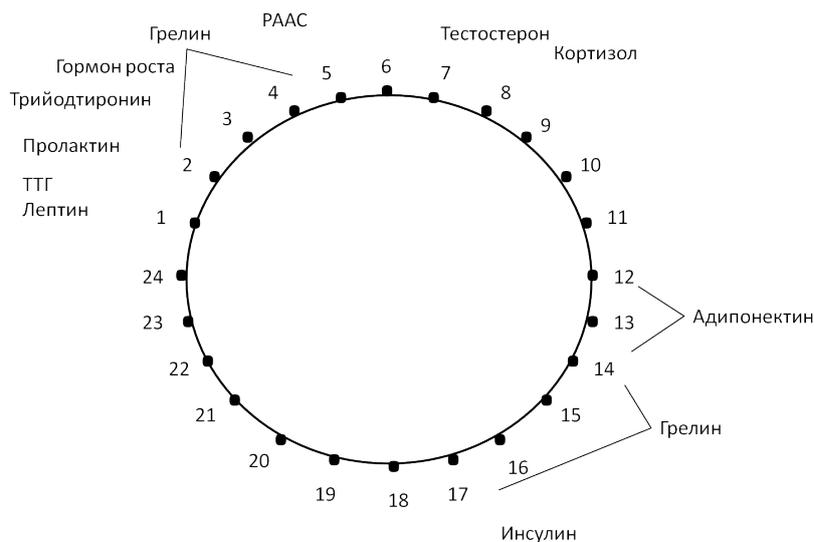


Рис. 1. Пиковые концентрации гормонов в зависимости от времени суток

данными о том, что ритмическая экспрессия многих генов печени в большей степени зависит от передачи сигналов надпочечников и ГК, чем от осциллятора печени [6]. Периодическая экспрессия часовых генов в определенных участках мозга также требует ритмичной передачи сигналов кортизола, подразумевая, что ритм надпочечников может влиять на процессы познание и эмоции [7].

Таким образом, ритмическая секреция ГК и их способность сдвигать фазы периферийных часов делает их вероятными кандидатами сигналов, устанавливающих связь между СХЯГ и периферийными генераторами ритма.

Суточная секреция гормона роста

Секреция ГР, другое название соматотропин, имеет пульсирующий характер и достигает максимальной амплитуды во время фазы глубокого сна. Это высвобождение происходит под влиянием соматотропин релизинг гормона (СРГ), секретирующегося в гипоталамусе. Интересно, что в эксперименте введение СРГ молодым мужчинам приводило к увеличению продолжительности фазы глубокого сна (ФГС), что свидетельствует о потенцирующей роли СРГ в возникновении ФГС [8].

Секреция гормона роста (ГР) ацидофильными клетками передней доли гипофиза (соматотрофами), в норме подчинена как циркадным, так и ультрадианным колебаниям. В период сна она примерно втрое превышает таковую во время бодрствования и особенно выражена в фазу глубокого сна [9]. Таким образом, примерно 70% ГР секретируется во время сна.

Синтез и секрецию гормона роста стимулирует гипоталамический нейропептид соматолиберин (СЛ). СЛ и соматостатин (СС) оказывают фазовое воздействие на ГР, определяя его суточный тип секреции. У здоровых пожилых мужчин в/в. введе-

ние соматостатина уменьшало продолжительность медленно-волнового сна, и не оказывало влияния на молодых здоровых мужчин [10]. Вероятно, это было исходно более низкими концентрациями ГР у пожилых мужчин.

ГР оказывает специфическое и сильное влияние на метаболизм, при этом его эффекты во многом противоположны действию инсулина. ГР способствует снижению утилизации глюкозы на периферии, увеличивает липолиз. Также имеются гендерные особенности в пиках секреции ГР. У женщин ГР характеризуется частыми недискретными пиками с более равномерной амплитудой в течение дня и с повышенной средней секрецией во время ночного сна. У мужчин ГР секретируется более редкими дискретными импульсами в течение дня, опять же с максимальной пиковой амплитудой ночью.

Секреция тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы

Имеются определенные суточные колебания в уровне тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы. Уровень ТТГ начинает повышаться во второй половине дня и достигает максимальных уровней в поздние вечерние часы. Во время сна уровень постепенно снижается до минимума в ранние утренние часы. Секреция тиреотропина низкая в течение дня и повышается ночью. Суточный ритм ТТГ устанавливается после второго месяца жизни и остается стабильным на протяжении детства и полового созревания. У пожилых ритм ТТГ сохраняется, но ночной подъем наступает на 1–1,5 ч раньше. Имеется определенная индивидуальная вариабельность в суточной амплитуде секреции ТТГ [11]. У пациентов с гипотиреозом, находящихся на заместительной гормонотерапии, циркадный ритм секреции ТТГ сохраняется.

Ритм секреции пролактина

У пролактина отмечается пульсирующая секреция, при этом максимальный подъем отмечается в полночь, а минимальный уровень около полудня. Уровень пролактина повышался при продолжительном отсутствии света (14 часов в постели в полной темноте), а фрагментация сна связана с более низким ночным уровнем пролактина.

Влияние гормонов на дыхание во время сна

Ряд гормонов участвуют в физиологической регуляции дыхания и их избыток и недостаток могут потенцировать нарушение дыхания во сне при различных заболеваниях. Помимо центрального действия, некоторые гормоны также контролируют дыхание, изменяя активность периферических хеморецепторов. Кроме того, они могут оказывать локальное воздействие на легкие и дыхательные пути. Тестостерон может предрасполагать к развитию апноэ сна. Соматостатин, дофамин и нейропептид Y оказывают угнетающее действие на дыхание. Эстроген и прогестерон, по-видимому, защищают от нарушений дыхания во сне [12].

Целый ряд заболеваний, связанных с изменениями в работе нейроэндокринной системы, сопровождаются развитием нарушений сна, которые в свою очередь могут способствовать развитию метаболических и сосудистых осложнений. Нарушения сна, к которым относятся инсомния, апноэ сна, сдвиг циркадного ритма или сознательная депривация сна из-за образа жизни могут способствовать развитию целого ряда серьезных хронических заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, а также нейродегенеративные болезни [13]. Поэтому в настоящее время они рассматриваются как самостоятельный фактор риска развития метаболических нарушений.

Оказалось, что изменение в секреции ряда гормонов ассоциировано с нарушениями дыхания во сне, и в свою очередь, апноэ сна существенно влияет на гормональный профиль пациента.

Гиперкортицизм

Нарушение регуляции секреции ГК связано с различными патологическими состояниями из-за их воздействия на широкий спектр биологических процессов. При синдроме Иценко-Кушинга вследствие аденомы надпочечников или при эктопической секреции АКТГ, циркадные колебания в уровне кортизола исчезают, в то время как при болезни Кушинга, это циркадное изменение могут сохраняться. При синдроме Иценко-Кушинга отмечаются нарушение сна, усталость в течение дня, аффективные расстройства и когнитивные нарушения, что свидетельствуют о том, что ослабленный циркадный ритм кортизола сам по себе может провоцировать развитие ряда симптомов [14].

Риск апноэ сна повышен у пациентов с гиперкортицизмом. В исследовании J. E. Shipley и соавт. с участием 22 пациентов с гиперкортицизмом в 32% наблюдений диагностировано апноэ сна, при этом у 18% апноэ сна было среднетяжелой и тяжелой степени (ИАГ > 17,5 соб/час) [15]. Вместе с тем у пациентов с гиперкортицизмом с апноэ сна и без него не было существенных различий по степени ожирения или особенностям строения черепа. У пациентов с гиперкортицизмом без апноэ сна отмечено уменьшение продолжительности сна, сокращение латенции к REM-фазе сна.

Надпочечниковая недостаточность

Нарушение циркадного ритма ГК встречается и при патологических состояниях, связанных с недостаточностью ГК. Ритм секреции кортизола сохранен у пациентов с надпочечниковой недостаточностью, однако отмечается существенное снижение амплитуды суточных колебаний кортизола.

При лечении хронической надпочечниковой недостаточности следует моделировать нормальный физиологический ритм секреции кортизола, поэтому при заместительной терапии самая высокая доза ГК должна назначаться утром после пробуждения, следующая — днем при 2-х кратном режиме, либо в полдень и днем при 3-х кратном режиме [16].

Дефицит гормона роста

Дефицит гормона роста ((ДГР) приводит к развитию низкорослости у детей, карликовости. У взрослых ДГР связан с изменениями липидного профиля, состава тела, нарушением когнитивных функций, остеопорозом.

Дефицит гормона роста гипоталамического или гипофизарного происхождения, ведет к изменению нормальной структуры сна, что частично может объяснить утомляемость, отмечаемую у этих людей [17]. Расстройства сна, такие как нарколепсия, при которой люди ненормально впадают в сон с быстрым движением глаз (БДГ) в начале сна, также связаны с измененным циркадным ритмом СРГ и аномальной секрецией гормона роста. Новые данные свидетельствуют о гипоталамической связи между нарколепсией и секрецией гормона роста. Опубликованы единичные работы, посвященные распространенности апноэ сна при дефиците СТГ. При обследовании 19 пациентов с СТГ-недостаточностью апноэ сна было выявлено у 12 (в 63% случаев) [18]. Влияние СТГ-недостаточности на риск апноэ сна в настоящее время не изучено.

Вместе с тем у людей с апноэ сна отмечено относительное снижение секреции СТГ [19], так как гормон роста секретруется ночью преимущественно в фазу медленно-волнового сна, продолжительность которой значительно сокращена у больных с апноэ сна. Гормон роста оказывает большое влияние на метаболизм

углеводов, жиров и белков, поэтому снижение его секреции может в определенной степени объяснить метаболические нарушения при апноэ сна. CPAP-терапия у больных апноэ сна увеличивает общую и пульсовую секрецию гормона роста, а также секрецию инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) [20].

Акромегалия

Акромегалия – редкое заболевание, вызванное гиперсекрецией гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). В большинстве случаев причиной является аденома гипофиза. Развитие акромегалии обусловлено избыточной продукцией соматотропного гормона (СТГ) преимущественно вследствие опухоли гипофиза. К основным клиническим проявлениям акромегалии относят укрупнение (огрубение) черт лица, увеличение размеров кистей и стоп, головную боль, мышечную слабость. Из-за роста клеточной массы происходит нарушение в функционировании внутренних органов. У пациентов с акромегалией наблюдается повышенная заболеваемость и смертность, преимущественно из-за сопутствующих сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний [21]. При акромегалии респираторные осложнения часто проявляются в виде дыхательной недостаточности и обструктивного апноэ во сне (СОАС). Поэтому наиболее угрожаемым и частым заболеванием, связанным со сном при акромегалии, является СОАС. Многие авторы отмечают наличие избыточной дневной сонливости у пациентов с акромегалией. Сегодня это обычно связывают с наличием у них апноэ сна, тем не менее не исключен и другой – нереспираторный – генез, заключающийся в прямом влиянии СТГ на увеличение продолжительности сна. При оценке характеристик сна у пациентов с акромегалией было отмечено ухудшение субъективного качества сна, увеличение латентного периода сна и ухудшение самочувствия в дневные часы по сравнению с контрольной группой [22].

Проведено много исследований, доказывающих высокую распространенность апноэ сна при акромегалии, которая составляет 50–87% [23]. Патогенез нарушений дыхания во сне при акромегалии сложен и еще недостаточно изучен. Неконтролируемое высвобождение СТГ после закрытия эпифизарных зон роста приводит к асимметричному росту органов и тканей, в частности, отеку и гипертрофии слизистой оболочки верхних дыхательных путей, росту хрящей глотки и гортани, развитию носовых полипов и макроглоссии, что может способствовать возникновению СОАС вследствие сужения просвета верхних дыхательных путей. При этом у некоторых пациентов с акромегалией выявляется центральное апноэ сна. По всей видимости, это сопряжено с целым рядом патологических процессов, ведущим к нарушениям в центральной регуляции дыхания [24]. Установле-

но наличие прямой корреляции между гиперсекрецией гормона роста и центральным апноэ сна. При этом уровни СТГ и ИФР-1 у больных акромегалией с центральным апноэ сна были выше по сравнению с больными акромегалией с СОАС. Выдвинуто предположение, что гиперпродукция гормона роста может влиять на регуляцию дыхательного центра напрямую или опосредованно через нарушения в метаболизме. Наряду с гиперсекрецией СТГ у части пациентов с акромегалией апноэ сна может быть вызвано другими причинами (старение, изменение гормонального фона и пр.), так как распространенность СОАС в популяции достаточно велика.

Смертность от респираторных и кардиальных нарушений у больных с акромегалией значительно превышает популяционную. Сердечно-сосудистые осложнения при акромегалии включают концентрическую бивентрикулярную гипертрофию и кардиомиопатию, артериальную гипертензию, порок сердца, аритмии. При этом развитие нарушения обмена веществ (сахарный диабет, дислипидемия) дополнительно увеличивает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Нелеченное апноэ сна может способствовать прогрессированию сердечно-сосудистой дисфункции у больных акромегалией [25]. У пациентов, как с акромегалией, так и с апноэ сна, гораздо чаще по сравнению с популяцией встречается артериальная гипертензия. При СОАС повышение артериального давления обусловлено выбросом адреналина и развитием эндотелиальной дисфункции на фоне гипоксемии. При акромегалии в результате гиперсекреции СТГ происходит задержка натрия и воды и повышение сосудистого тонуса.

Лечение акромегалии аналогами соматостатина ассоциировано со снижением степени тяжести апноэ сна [26]. Вместе с тем, в некоторых исследованиях не было отмечено изменений в тяжести апноэ сна у пациентов с акромегалией после операций на гипофизе. В литературе практически отсутствуют данные проспективных исследований о течении СОАС и центрального апноэ сна у пациентов после лечения акромегалии.

У пациентов с акромегалией проведение терапии апноэ сна постоянным положительным давлением в дыхательных путях (continuous positive airway pressure – CPAP) может приводить к повышению чувствительности к инсулину, что подтверждает связь апноэ сна с нарушениями углеводного обмена [27].

Пролактинома

Пациенты с пролактиномами отмечают хорошее качество сна, что связано с увеличением продолжительности глубокого (медленного) сна при повышенной секреции пролактина [28]. Распространенность СОАС у пациентов с пролактиномами коррелирует с индексом массы тела, окружностью талии и объемом

висцерального жира, но не с уровнем пролактина, и не изменяется после лечения пролактиномы [29]. Напротив, апноэ сна ассоциировано с уменьшением частоты пульсовой секреции пролактина.

Гипотиреоз

Избыточная сонливость – хорошо известный симптом гипотиреоза. Ее причиной может быть как апноэ сна, так и центральный эффект. Апноэ сна встречается у пациентов с гипотиреозом в 30% случаев [30].

Механизм развития апноэ сна при гипотиреозе не ясен. Предполагается, что к обструкции верхних дыхательных путей может привести микседематозный отек, обусловленный отложением мукополисахаридов и экстравазацией белков в тканях языка и глотки. Сочетание гипотиреоза и СОАС ассоциировано с большей частотой и тяжестью легочной гипертензии [31].

По данным ряда авторов, апноэ сна при гипотиреозе чаще всего обусловлено самим гипотиреозом и поэтому может иметь обратное развитие при назначении заместительной терапии тиреоидными гормонами. Тем не менее у больных с СОАС достижение эутиреоза на фоне терапии тироксином часто не ведет к исчезновению дыхательных расстройств и таким больным требуется назначение СРАР-терапии [32].

Гипотиреоз достаточно редко выявляется у пациентов с СОАС (4,7%) [33]. В популяции распространенность гипотиреоза несколько выше и достигает 10–12%, при этом данный показатель выше среди женщин. СОАС, напротив, чаще выявляется у мужчин. Возможно, эти гендерные различия объясняют относительно низкую распространенность гипотиреоза среди пациентов с СОАС. Именно поэтому обязательный скрининг на гипотиреоз у пациентов с апноэ сна нецелесообразен. В тоже время скрининг на апноэ сна у пациентов с гипотиреозом позволит выявить опасное осложнение, повышающее риск сердечно-сосудистых осложнений. Также у пациентов с яв-

ленным апноэ сна на фоне гипотиреоза обязателен контроль показателей дыхания во время сна в динамике после назначения заместительной терапией тироксином, так как в ряде случаев апноэ сна может сохраняться и это требует назначения СРАР-терапии. Не было обнаружено существенной разницы в уровне тиреотропного гормона, трийодтиронина, свободного тироксина в зависимости от степени тяжести апноэ сна [34].

Заключение

Секреция гормонов во многом зависит от времени суток и базового состояния сознания: периода сна\бодрствования. Суточные ритмы секреции гормонов во многом определяются биологическими часами, синхронизирующимися с внешними стимулами и определяющими функциональную активность организма в соответствии с циркадными ритмами. Фазовый сдвиг циркадных ритмов может существенно влиять на ритмы секреции гормонов, ведя к дисфункции и развитию нарушений здоровья. Многие гормоны могут влиять на дыхательную функцию во время сна, усугубляя апноэ сна при избытке и дефиците в их секреции. Сочетание апноэ сна с нейроэндокринными заболеваниями увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и респираторных осложнений, а следовательно, снижает продолжительность жизни пациентов. Среди стационарных пациентов с различной эндокринологической патологией выявляется высокий процент апноэ сна, что подтверждено в одном из наших исследований с применением кардиореспираторного мониторинга, когда СОАС был выявлен у 84% пациентов, в том числе, тяжелая степень апноэ зарегистрирована у 38,2%. Наиболее высокий риск апноэ сна отмечался при акромегалии и гиперкортицизме [35]. Необходима разработка алгоритмов выявления и лечения нарушений дыхания во сне у пациентов с акромегалией, гипотиреозом, гиперкортицизмом.

Литература/References

- Kalsbeek A, Fliers E. Daily regulation of hormone profiles. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;(217):185–226. doi: 10.1007/978-3-642-25950-0_8. PMID: 23604480.
- Reghunandan V. Vasopressin in circadian function of SCN. *J Biosci*. 2020;45:140. PMID: 33361631.
- Bedont JL, Rohr KE, Bathini A, Hattar S, Blackshaw S, Sehgal, A and Evans JA 2018 Asymmetric vasopressin signaling spatially organizes the master circadian clock. *J. Comp. Neurol*. 526:2048–2067
- Buijs RM, Hurtado-Alvarado G, Soto-Tinoco E. Vasopressin: An output signal from the suprachiasmatic nucleus to prepare physiology and behaviour for the resting phase. *J Neuroendocrinol*. 2021 Jul;33(7): e12998. doi: 10.1111/jne.12998. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34189788.
- Buijs RM, Kalsbeek A, van der Woude TP, van Heerikhuizen JJ, Shinn S Suprachiasmatic nucleus lesion increases corticosterone secretion. *Am J Physiol*. 1993 Jun; 264(6 Pt 2): R1186–92.
- Reddy AB, Maywood ES, Karp NA, King VM, Inoue Y, Gonzalez FJ, Lilley KS, Kyriacou CP, Hastings MH Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome. *Hepatology*. 2007 Jun; 45(6): 1478–88.
- Gilhooley MJ, Pinnock SB, Herbert J. Rhythmic expression of per1 in the dentate gyrus is suppressed by corticosterone: implications for neurogenesis. *Neurosci Lett*. 2011;489(3):177–181.
- Steiger A, Guldner J, Hemmeter U, Rothe B, Wiedemann K, Holsboer F. Effects of growth hormone-releasing hormone and somatostatin on sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male controls. *Neuroendocrinology*. 1992;56(4):566–73.
- Ковальзон В. М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование-сон» / В. М. Ковальзон. – 3-е изд. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 239 с.
- Steiger A. Sleep and endocrinology. *J Intern Med*. 2003 Jul;254(1):13–22. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01175.
- Joel Ehrenkranz, Phillip R Bach, Gregory L Snow Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex *Thyroid*. 2015 Aug;25(8):954–61 doi: 10.1089/thy.2014.0589.
- Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest*. 2002 Dec;122(6):2165–82. doi: 10.1378/chest.122.6.2165.
- Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 Mar-Apr;77:59–69. doi: 10.1016/j.pcad.2023.02.005. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36841492.
- Gi Hoon Son,1 Hyo Kyeong Cha,1 Sooyoung Chung,2 and Kyungjin Kim3,4 Multimodal Regulation of Circadian Glucocorticoid Rhythm by Central and Adrenal Clocks *J Endocr Soc*. 2018 May 1; 2(5): 444–459
- Shibley JE, Schteingart DE, Tandon R, Starkman MN. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep* 15:514–18, 1992.
- Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Юкина М. Ю. 6 платонова Н. М., Бельцевич Д. Г. Клинические рекомендации Российской ассоциации

- эндокринологов по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект) CONSILIUM MEDICUM Том: 19 Номер: 4 Год: 2017 Страницы: 8–19
17. Gohil A, Eugster E. Growth Hormone Deficiency and Excessive Sleepiness: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2019 Sep;17(1):41–46. doi: 10.17458/per.vol17.2019.ge.ghdeficiencyandsleepiness. PMID: 31599135; PMCID: PMC7262958.
 18. Peker Y1, Svensson J, Hedner J, Grote L, Johannsson G. Sleep apnoea and quality of life in growth hormone (GH)-deficient adults before and after 6 months of GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Jul;65(1):98–105
 19. Liu PY, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR. Sleep apnea and neuroendocrine function. *Sleep Med Clin.* 2007;2:225–36.
 20. Hoyos CM, Killick R, Keenan DM et al Continuous Positive Airway Pressure Increases Pulsatile Growth Hormone Secretion and Circulating Insulin-like Growth Factor-1 in a Time-Dependent Manner in Men With Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Sham-Controlled Study. *Sleep.* 2014 Apr 1; 37(4): 733–741
 21. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary.* 2017;20(1):46–62.
 22. Zhang Y, Guo X, Guo J, Wang L, Zhao H, Wang Y, Wang J, Sun X, Jiang W, Liu G, Xiao Z, Cong N, Qi J, Han S, Wang Z, Gao L, Bao X, Feng M, Yao Y, Deng K, Lian W, Xing B. Sleep quality in acromegaly and changes after transsphenoidal surgery: a prospective longitudinal study. *Sleep Med.* 2020 Mar;67:164–170. doi: 10.1016/j.sleep.2019.11.1256.
 23. Akkoyunlu ME1, Ilhan MM, Bayram M et al Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? *Respir Med.* 2013 Nov;107(11):1803–9.
 24. Мисникова И. В. Апноэ сна при эндокринной патологии. Альманах клинической медицины. 2016 Апрель-май; 44 (4): 493–500
 25. Gurnell M1, Powlson AS. Cardiovascular Disease and Sleep Disordered Breathing in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2015 Jul 28.
 26. Akkoyunlu ME1, Ilhan MM, Bayram M et al Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? *Respir Med.* 2013 Nov;107(11):1803–9. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.043. Epub 2013 Sep 11
 27. Duarte FH1, Jallad RS, Amaro AC et al The impact of sleep apnea treatment on carbohydrate metabolism in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2013 Sep; 16(3):341–50.
 28. Frieboes RM, Murck H, Stalla GK, et al. Enhanced slow wave sleep in patients with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998. 83: 2706–10.
 29. Barbosa FR, Silva CM, Lima GA et al Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Pituitary.* 2014 Oct;17(5):441–9.
 30. Jha A, Sharma SK, Tandon N et al Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism. *Sleep Med.* 2006 Jan;7(1):55–61.
 31. Araz O, Yilmazel Ucar E, Yalcin A et al The incidence and severity of pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea with hypothyroidism. *Med Sci Monit.* 2013 Oct 23;19:883–7. doi: 10.12659/MSM.889619.
 32. Фадеева М. И., Савельева Л. В., Фадеев В. В. Синдром обструктивного апноэ сна в практике врача-эндокринолога // Ожирен. и метабол. – 2010. – № 1. – С. 3–4.
 33. Bielicki P, Przybyłowski T, Kumor M, Thyroid Hormone Levels and TSH Activity in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2016;878:67–71.
 34. Takeuchi S, Kitamura T, Ohbuchi T Relationship between sleep apnea and thyroid function. *Sleep Breath.* 2015 Mar;19(1):85–9. doi: 10.1007/s11325-014-0966-0.
 35. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А., Климина Н.А. Риск апноэ сна у стационарных больных с различной эндокринной патологией по результатам заполнения опросников Альманах клинической медицины 2019; 47 (2): 126–137. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-023

Отношения и деятельность: нет.

*Мисникова И. В. - д.м.н., профессор, кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Адрес 129110, г Москва, ул Щепкина 61\2, ORCID: 0000-0003-1668-8711.
Автор, ответственный за переписку: inna-misnikova@mail.ru

Рукопись получена 18.09.2023 Рецензия получена 26.10.2023 Принята к публикации 06.11.2023

Relationships and Activities: none.

*Misnikova I.V. – Dr. Sc. (Med.), Professor, Department of Endocrinology, Federal Institution of Education, State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky", Address 129110, Moscow, Shchepkina str. 61\2. ORCID: 0000-0003-1668-8711.
*Corresponding author: inna-misnikova@mail.ru

Received: 18.09.2023 Revision Received: 26.10.2023 Accepted: 06.11.2023



Комплексное понимание рисков инсульта и его прогноза при сахарном диабете 2 типа. Есть ли профилактическая стратегия?

Демидова Т.Ю., Титова В. В., Ушанова Ф. О.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Инсульт – серьезное и инвалидизирующее заболевание с высокой смертностью, которое становится все более распространенным в мире, создавая серьезную угрозу здоровью и качеству жизни пациентов. Особую роль в увеличении риска инсульта играет сахарный диабет 2 типа, который не только увеличивает вероятность развития инсульта, но также негативно влияет на исход и возможность повторных инсультов.

С целью предотвращения инсульта необходима систематическая профилактика, включая коррекцию факторов риска и использование эффективных лекарственных средств. Одним из таких препаратов является пиоглитазон. Многие исследования подтверждают его эффективность в снижении вероятности сердечно-сосудистых событий, включая инсульт, как для вторичной, так и для первичной профилактики.

Пиоглитазон может оказаться особенно полезным для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и тем, у кого в анамнезе имеется ишемическое поражение головного мозга. Несмотря на известные побочные эффекты, его преимущества в профилактике инсульта превышают возможные недостатки.

Данный обзор предоставляет важные аспекты роли сахарного диабета 2 типа в увеличении риска инсульта и обсуждает перспективы использования пиоглитазона в качестве лекарственной терапии, влияющей на риски инсульта и его прогноз.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсульт, инсулинорезистентность, пиоглитазон, тиазолидиндионы

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Титова В.В., Ушанова Ф.О. Комплексное понимание рисков инсульта и его прогноза при сахарном диабете 2 типа. Есть ли профилактическая стратегия? *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 34-41. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-25

Comprehensive understanding of stroke risk, prognosis, and preventive strategies for type 2 diabetes

Tatiana Yu Demidova, Victoria V Titova, Fatima O. Ushanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Stroke is a serious and disabling disease with a high mortality rate that is becoming increasingly common worldwide, posing a serious threat to the health and quality of life of patients. Type 2 diabetes plays a special role in increasing the risk of stroke, which not only increases the risk of developing a stroke, but also negatively affects the outcome and the possibility of recurrent strokes.

In order to prevent stroke, systematic action is necessary, including the correction of risk factors and the use of effective medications. One such drug is pioglitazone. Many studies support its effectiveness in reducing the risk of cardiovascular events, including stroke, for both secondary and primary prevention.

Pioglitazone may be particularly beneficial for patients at high risk of cardiovascular disease and those with a history of ischemic brain damage. Despite the known side effects, its benefits in preventing stroke outweigh the possible disadvantages.

This review provides important aspects of the role of type 2 diabetes mellitus in increasing the risk of stroke and discusses the prospects for the use of pioglitazone as a drug therapy affecting stroke risk and prognosis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, stroke, insulin resistance, pioglitazone, thiazolidinediones

For citation: Tatiana Yu Demidova, Victoria V Titova, Fatima O. Ushanova. Comprehensive understanding of stroke risk, prognosis, and preventive strategies for type 2 diabetes. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 34-41. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-25

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой серьезную проблему мирового здравоохранения, от которой страдают миллионы людей и число пациентов с СД2 неуклонно увеличивается. По данным Международной диабетической федерации, предполагаемая суммарная распространенность диабета среди людей в возрасте 20–79 лет выросла со 151 миллиона (4,6% мирового населения) в 2000 году до 536,6 миллионов (10,5%) в 2021 году [1]. СД2 значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт, который является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности [2]. СД2 часто сосуществует с другими кардиометаболическими факторами риска, которые независимо увеличивают риск инсульта [3]. У людей с диабетом риск инсульта увеличивается примерно в два раза по сравнению с общей популяцией с поправкой на возраст [4]. Кроме того, пациенты с СД2 имеют худшие исходы после инсульта и более высокий риск повторного инсульта по сравнению с пациентами без диабета [4].

Возможные меры профилактики инсульта включают влияние на факторы риска, такие как уровень гликемии, липидный спектр, артериальное давление (АД), уровень физической активности, антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий, а также использование сахароснижающих препаратов, влияющих на сосудистые исходы.

Эпидемиология

Все больше данных демонстрирует, что СД является независимым предиктором инсульта, особенно ишемического. Частота развития ишемического инсульта у пациентов с диабетом почти в 2 раза выше [5]. Мета-анализ 102 проспективных исследований с периодом наблюдения около 8,5 миллионов человеко-лет, проведенный организацией Emerging Risk Factors Collaboration, показал, что диабет увеличивает риск ишемического и геморрагического инсульта в 2,27 раза и 1,56 раза соответственно [2]. Риск ишемического инсульта у пациентов с СД2 связан с атеросклеротическим поражением церебральных артерий, интересно, что для таких пациентов более характерны лакунарные инсульты в результате поражения небольших артерий с маленькими участками инфаркта мозга (<1,5 см). Такие инсульты характеризуются тяжелым течением в связи с расположением близко к основным двигательным путям (хвостатое ядро, внутренняя капсула, таламус и мост). Также для лакунарного инсульта характерны высокий риск повторного инсульта, когнитивных нарушений и деменции [6]. Относительный риск инсульта увеличивается в 1,15 раз (95% доверительный интервал (ДИ): 1,08–1,23) с каждым 1% увеличением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [7]. В Шведском национальном диабетическом регистре, включавшем 271 174 челове-

ка, инсульт коррелировал с уровнем HbA1c в большей степени, чем инфаркт миокарда, при этом повышение риска начиналось с уровня HbA1c около 7% [8]. Аналогично, в 7,3-летнем исследовании, включавшем 406 271 человека с СД2 из Шведского регистра и 2086 440 человек без диабета в среднем возрасте 64 лет, инсульт был диагностирован у 6,5% больных СД2 против 4,4% в контрольной группе. Риск инсульта, а также смертность от инсульта возрастали линейно по мере увеличения уровня HbA1c [9].

Интересно, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт, увеличивается у пациентов с СД2, заболевших в более молодом возрасте (<45 лет). Длительное течение СД2 также играет роль, каждый год диабета увеличивает риск инсульта на 3%, а при продолжительности заболевания более 10 лет увеличивается в 3 раза по сравнению с лицами без диабета [10]. Кроме того, пациенты с диабетом имеют худшие исходы после инсульта и более высокий риск рецидива инсульта по сравнению с пациентами без диабета [6, 11]. Эндovasкулярная тромбоэмболия у пациентов с СД2 характеризуется меньшей успешностью по сравнению с популяцией без диабета – 35% против 50–55% имеют хороший неврологический исход через 3 месяца [6]. Наличие СД2 увеличивает риски повторного инсульта у пациентов с ишемическим инсультом в 1,5 раза (95% ДИ: 1.36–1.65) [11]. При этом риски повторного инсульта и худшие исходы связаны с длительностью СД2 >8 лет [12], на что важно обратить внимание в отношении раннего вмешательства и стратегии профилактики.

Факторы риска

Инсульт представляет собой гетерогенную группу сосудистых патологий, повышенному риску которых способствуют такие факторы, как фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия и стеноз сонных артерий. У пациентов с СД2 наибольшее значение в увеличении риска инсульта имеют гипергликемия, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, повышение тромбообразования, нарушенный коллатеральный кровоток, иммунная дисрегуляция, а также снижение выживаемости клеток мозга и восстановление после инсульта [13]. Связь между плохим гликемическим контролем и инсультом была продемонстрирована у людей с СД2 в недавнем метаанализе, включившем данные 532 779 участников; наличие сахарного диабета (HbA1c \geq 6,5%) было связано с повышенным риском первого инсульта со средним в 2,15 раз (95% ДИ: 1,76–2,63), тогда как предиабет (диапазон HbA1c 5,7–6,5%) не был (ОР 1,19; 95% ДИ: 0,87–1,62). На каждый 1% прироста HbA1c средняя ОР (95% ДИ) для первого инсульта составляла 1,12 (0,91–1,39) для первого инсульта составляла 1,12 (0,91–1,39) в когортах без сахарного диабета и 1,17 (1,09–1,25)

в когортах с сахарным диабетом. На каждый 1% прирост HbA1c как в группах, не страдающих сахарным диабетом, так и в когортах с сахарным диабетом наблюдался более высокий риск первого в истории ишемического инсульта со средним ОР 1,49 (95% ДИ: 1,32–1,69) и 1,24 (95% ДИ: 1,11–1,39), соответственно [14]. С другой стороны, в шведской когорте пациентов было показано, что у лиц с СД2, у которых основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (повышенный уровень HbA1c, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), альбуминурия, курение и повышенное АД) находились в пределах целевого диапазона, не наблюдалось повышенного риска смерти (ОР 1,06; 95% ДИ: 1,00–1,12), инфаркта миокарда (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,75–0,93) или инсульта (ОР 0,95; 95% ДИ: 0,84–1,07) по сравнению с общей популяцией. Среди пациентов с диабетом 2 типа избыточный риск исходов постепенно снижался для каждой переменной фактора риска в пределах целевого диапазона, а уровень HbA1c за пределами целевого диапазона был самым сильным предиктором инсульта и острого инфаркта миокарда, курение было самым сильным предиктором смерти. [8]. Однако исследования, изучавшие влияние строгого гликемического контроля на исходы СД2, не показали какой-либо связи такового и риском инсульта [15]. У пациентов с СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском, рандомизированных в группу интенсивного гликемического контроля в течение в среднем 3,7 лет в исследовании ACCORD, не наблюдалось снижения частоты инсультов в среднем за 8,8 лет наблюдения, исследования ADVANCE и VADT также не показали снижения частоты инсультов при интенсивном гликемическом контроле в течение 6 и 15 лет наблюдения соответственно [16].

Повторный инсульт, тяжесть СД и гликированный гемоглобин (HbA1c) независимо влияли на выраженность постинсультных когнитивных нарушений у пациентов с СД2 [17]. Имеются убедительные доказательства того, что гипергликемия при развитии инсульта является маркером риска как плохого функционального исхода, так и смертности [18]. В нескольких исследованиях рассматривался вопрос влияния улучшения контроля гликемии на риски и исходы инсульта. В рандомизированное клиническое исследование Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) включались взрослые пациенты с установленным диабетом, у которых уровень глюкозы в крови превышал 6,1 ммоль/л, а также пациенты, у которых ранее не было выявлено диабета с уровнем глюкозы более 8,3 ммоль/л; строгий контроль гликемии повлиял на исходы инсульта, увеличив частоту тяжелой гипогликемии (глюкоза <2,2 ммоль/л), которая возникла у 2,6% группы вмешательства [19]. Три мета-анализа аналогичным образом показали отсутствие

положительного результата и увеличение частоты гипогликемии при интенсивном снижении уровня глюкозы [20–22].

Патофизиологические механизмы развития инсульта при СД2

Диабет повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, способствуя системным метаболическим и воспалительным изменениям, приводящим к нарушению структуры и функции кровеносных сосудов, что со временем приводит к увеличению их жесткости и сужению. Это приводит к ускорению атеросклероза и тромбогенеза, нарушая важнейшие процессы естественной нейрорезистентности и восстановления, такие как церебральная вазореактивность, проницаемость гематоэнцефалического барьера, нейропластичность и нейровоспаление.

Эндотелиальная дисфункция и выраженность воспаления усугубляются с возрастом, при этом их последствия ускоряются и усиливаются при диабете. Функциональные МРТ-исследования с участием пациентов с диабетом выявили снижение мозгового кровотока, особенно в подкорковых областях, питаемых мелкими сосудами. Кроме того, эндотелиальная дисфункция и воспаление повышают уязвимость гематоэнцефалического барьера к повреждению, способствуя более высокому риску геморрагической трансформации, реперфузионного повреждения и отека мозга после инсульта. У пациентов с диабетом также наблюдается измененная церебральная вазореактивность, которая ограничивает ауторегляторный контроль мозгового кровотока и препятствует развитию коллатерального кровоснабжения, тем самым увеличивая зону ишемии. Наконец, воспалительные процессы, связанные с диабетом, противодействуют пластичности нейронов, необходимой для оптимального восстановления после инсульта.

Острая гипергликемия

Модели инсульта на животных и модели ишемической культуры тканей продемонстрировали связь между гипергликемией во время инфаркта мозга и повышенной гибелью клеток, дисфункцией гематоэнцефалического барьера и нарушением фибринолиза. При наличии гипергликемии при ишемии головного мозга усиливается выработка молочной кислоты, усугубляющая тканевой ацидоз. Кроме того, образование конечных продуктов гликирования (AGE) и активных форм кислорода (АФК) способствует проницаемости гематоэнцефалического барьера. Примечательно, что острая гипергликемия также нарушает церебральную ауторегуляцию, которая служит важнейшим компенсаторным механизмом, предотвращающим расширение зоны инфаркта в ишемизированных тканях в зоне полутени. Иссле-

дования пациентов с инсультом с использованием серийных МРТ показали большее распространение инфаркта у людей с гипергликемией и/или диабетом.

Эндотелиальная дисфункция

Диабет и резистентность к инсулину влияют на эндотелиальные клетки и внеклеточный матрикс в микроциркуляторном русле, вызывая изменения эндотелиальных сигнальных путей, что приводит к нарушению регуляции защитных сосудистых сигналов, таких как оксид азота (NO) и простагландин. Эти нарушения приводят к нарушению регуляции тонуса сосудов и усилению адгезии и образования тромбов.

Окислительный стресс играет ключевую роль в эндотелиальной дисфункции, противодействуя передаче сигналов NO, что приводит к снижению вазорегуляторных реакций и нарушению формирования коллатеральных сосудов, атеросклерозу и агрегации тромбоцитов. Повышенные концентрации глюкозы и свободных жирных кислот вызывают выработку супероксида, который реагирует с NO с образованием пероксинитрита, что еще больше снижает синтез NO и способствует дисфункции эндотелия. Хроническая гипергликемия при диабете приводит к увеличению выработки активных форм кислорода (АФК) в митохондриях, что способствует окислительному стрессу и развитию воспаления. Избыточная продукция АФК нарушает клеточную регуляцию аденозинмонофосфат(АМФ)-киназы, снижает чувствительность к инсулину, снижает активацию Akt, нарушает биогенез и деление/слияние митохондрий, регулируемые 1 α -коактиватором активатора γ - рецепторов пролифератора пероксисом (PPAR- γ) и нуклеарного респираторного фактора-1, которые зависят от биодоступности эндотелиальной NO-синтазы и NO. Активация АФК протеинкиназы С активирует провоспалительный фактор транскрипции NF- κ B, что приводит к развитию диабетических осложнений.

Иммунная дисфункция и воспаление

Системная и локальная секреция провоспалительных цитокинов приводит к нарушению эндотелиальной функции. Гипергликемия и избыточный поток питательных веществ активируют врожденную иммунную систему, включая Toll-подобные рецепторы (TLR), что приводит к выработке провоспалительных цитокинов. Провоспалительная среда в сочетании с эндотелиальной дисфункцией повышает риск инсульта, увеличивая формирование тромботических бляшек, и нарушает механизмы восстановления и пластичности нервной ткани.

Диабет связан с повышенной активностью провоспалительного фактора транскрипции NF- κ B, который регулирует воспалительные сигналы и способствует образованию атеросклеротических поражений. AGE

и активация пути митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) в свою очередь усиливают провоспалительные сигналы. Провоспалительные сигналы стимулируют слияние молекул адгезии и рекрутирование Т-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов, которые способствуют ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса, гиперплазии интимы, трансформации пенных клеток и развитию атеросклеротического поражения. Пролиферация гладкомышечных клеток способствует формированию бляшки и образованию фиброзной капсулы. Секрета макрофагами протеаз разрушает фиброзную капсулу, приводя к разрыву бляшки, вызывая тромбоз, который может привести к инсульту.

Воспалительные сигналы, такие как NF- κ B, играют роль как в атерогенезе, так и в постинсультной иммунной дисфункции и дегенерации нейронов. Избыточная активация TLR4 и передача сигналов NF- κ B при диабете приводят к усилению воспалительных реакций и ухудшают повреждение и нарушают восстановление нейронов.

Недостаточное коллатеральное кровообращение

Плохое коллатеральное кровообращение у пациентов с инсультом приводит к более крупным очагам инфаркта и снижает эффективность тромболитической реперфузионной терапии. Лептоменингеальные коллатеральные сосуды, анатомические соединения между ветвями средней, передней и задней мозговых артерий, играют важнейшую роль в поддержании притока крови к ишемической полутени. На них влияют возраст, гипертония и метаболические нарушения. Диабет негативно влияет на коллатеральное кровообращение головного мозга, что приводит к нарушению развития коллатералей и влияет на степень ишемического повреждения.

Реперфузионное кровотечение и повреждение клеток после восстановления притока крови к инфарктным и ишемизированным тканям связаны с высокой тяжестью и смертностью. Неблагоприятные результаты эндоваскулярной тромбэктомии у пациентов с диабетом могут быть связаны с усилением микрососудистой дисфункции и склонностью к развитию феномена «no-reflow», что означает отсутствие перфузии ткани, несмотря на реканализацию крупного сосуда, из-за констрикции ишемизированных перичитов. Дисфункция перичитов при диабете не только способствует ишемии нейронов и сосудистой дисфункции, но и приводит к постинсультной нейронной дегенерации, усугубляя дисфункцию ГЭБ, нейровоспаление и патологию тау-белка.

Снижение нейропластичности

Диабет ухудшает восстановление после инсульта, снижает когнитивные функции и повышает риск развития постинсультной деменции, возможно, из-за

ранее существовавших мозговых микрососудистых поражений и нарушения пластичности коры у пациентов с диабетическим инсультом. Диабет влияет на связь областей мозга и восстановление после поражения, подавляя процессы пластичности мозга, такие как нейрогенез, синаптогенез и прорастание аксонов. Нарушение нейропластичности при диабете может быть вызвано дисфункцией эндотелиальных клеток, которая влияет на высвобождение нейротрофического фактора мозга (BDNF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которые должны улучшать привлечение новых нейронов, рост аксонов и синаптогенез. Статины, обычно назначаемые после инсульта, не только полезны для сосудов, но и способствуют нейрогенезу и пластичности нейронов, увеличивая экспрессию VEGF, VEGFR2 и BDNF, что потенциально полезно для пациентов с диабетом, перенесших инсульт.

Инсулинорезистентность

Помимо влияния на клеточный метаболизм и регулирование поступления питательных веществ, инсулин оказывает влияние на когнитивные функции и нейропластичность. Активация сигнальных путей рецептора инсулина и инсулиноподобного фактора роста (ИФР) улучшает восстановление после повреждения головного мозга за счет активации антиоксидантной защиты нейронов и задействования механизмов синаптической пластичности. Резистентность к инсулину в мозге нарушают данные процессы восстановления и устойчивости к нейродегенерации. Эксперименты на животных указывают на то, что резистентность к инсулину также влияет на исход инсульта.

Воспаление

Воспаление играет ключевую роль в связи между диабетом, метаболическим синдромом и нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера. Показатели воспаления, связанные с активностью AD, обнаружены как в крови, так и в участках инфаркта мозга пациентов, перенесших инсульт, даже спустя несколько месяцев или более года после инсульта. Обнаружена патология, сходная с болезнью Альцгеймера, у выживших после инсульта с нарушением когнитивных функций, что указывает на пересечение механизмов воспаления при диабете, постинсультной деменции и болезни Альцгеймера.

Маркеры воспаления и цитокины, активируемые при инсульте или нейродегенеративных заболеваниях, оказывают как положительное, так и отрицательное воздействие на восстановление после инсульта. Активированные макрофаги или микроглия способствуют восстановлению мозга, очищая ткани от поврежденных и стимулируя трофические факто-

ры, однако в патологических состояниях эти клетки могут вызывать повреждение нейронов и затруднять восстановление [6].

Возможности терапии влиять на риски инсульта

Хотя важным фактором риска для развития инсульта является гипергликемия, взаимосвязи со строгим ее контролем выявлено не было. Однако сахароснижающие препараты, которые могут влиять не только на гликемический контроль, но и на другие факторы риска, такие как инсулинорезистентность, липиды крови, провоспалительный статус и др. могут быть эффективны в профилактике инсультов. Тиазолидиндионы (ТЗД) снижают резистентность к инсулину непосредственно за счет активации рецептора PPAR γ , ядерного рецептора, который регулирует транскрипцию различных генов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов [23]. Активация рецепторов PPAR γ способствует дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты, способствует липогенезу в периферических адипоцитах, снижает уровень печеночных и периферических триглицеридов, что заметно снижает резистентность к инсулину [24]. Препарат из этой группы пиоглитазон также обладает рядом других доказанных преимуществ, включая сохранение функции бета-клеток, длительный гликемический контроль и снижение стеатоза печени, что делает его привлекательным вариантом лечения многих пациентов с СД2, особенно тех, кто подвержен риску сердечно-сосудистых событий [25].

Пиоглитазон повышает чувствительность к инсулину и эффективно снижает уровень глюкозы в плазме и уровень HbA1c, одновременно снижая артериальное давление и оказывая благоприятное влияние на липидный профиль плазмы, включая снижение уровня триглицеридов и свободных жирных кислот (СЖК), повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и превращение мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в более крупные и менее атерогенные. Препарат также способствует перемещению жировых отложений из висцеральных депо брюшной полости, из печени и скелетных мышц в подкожные депо брюшной полости, тем самым уменьшая липотоксичность [25]. Он нормализует секрецию адипоцитокінов, особенно адипонектина, который оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффекты, повышает чувствительность к инсулину, а также положительно влияет на липиды плазмы крови. Пиоглитазон снижает эндотелиальную дисфункцию и концентрацию в крови прокоагулянтного ингибитора активатора плазминогена-1 и провоспалительного медиатора С-реактивного белка (СРБ) [25]. Считается, что множественные эффекты коррекции дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, пода-

вления воспаления и прокоагулянтного состояния, а также повышение уровня адипонектина обеспечивают некоторые потенциальные преимущества для сердечно-сосудистой системы. ТЗД также приводит к усилению экспрессии эндотелиальной NO синтазы и снижению продукции АФК в тканях-мишенях, способствуют неоваскуляризации.

Было показано, что лечение ТЗД уменьшает нейровоспаление и улучшает выживаемость нейронов и глиальных клеток. Терапия ТЗД предотвращает или смягчает прогрессирование толщины интимы-медиа сонных артерий, фактора риска ишемического инсульта [25]. Учитывая это свойство, возникало предположение, что ТЗД обладают потенциалом защитного действия на цереброваскулярную систему.

В проспективном РКИ с участием 5238 пациентов с СД2, у которых в анамнезе были макрососудистые заболевания (PROactive), лечение пиоглитазоном не снижало первичную комбинированную конечную точку, которая представляла собой совокупность смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, острой коронарной недостаточности, вмешательства на коронарных артериях или артериях ног и ампутация выше лодыжки (ОР 0,90, 95% ДИ 0,80–1,02). Пиоглитазон также не снижал частоту инсультов, являющуюся отдельным компонентом первичной конечной точки (ОР 0,81, 95% ДИ 0,61–1,07). При этом оценка вторичной конечной точки показала снижение на 16% совокупного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с СД2 с высоким риском макрососудистых событий (ОР 0,84, 95% ДИ 0,72–0,98) [23]. При анализе подгрупп пациентов, ранее перенесших инсульт в исследовании PROactive, частота фатальных или несмертельных событий инсульта была значительно ниже в группе пиоглитазона, чем в группе плацебо (ОР 0,53; частота событий 5,6% в группе пиоглитазона против 10,2% в группе плацебо, 95% ДИ 0,34–0,85; число, необходимое для лечения = 22). В обзоре РКИ, в которых сравнивались ТЗД с плацебо для вторичной профилактики инсульта и связанных с ним сосудистых событий у людей, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, лечение ТЗД снижало частоту рецидивов инсульта по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,52, 95% ДИ 0,34–0,80) [26].

В исследовании IRIS проводилась оценка возможного влияния пиоглитазона на вероятность инсульта или инфаркта миокарда у инсулинорезистентных пациентов с высоким риском. В исследование были включены 3876 пациентов без диабета, которые недавно пережили ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку и имели резистентность к инсулину. Лечение пиоглитазоном снижало частоту смертельных или несмертельных случаев повторного инсульта или инфаркта миокарда (ОР 0,76, частота

событий 9,0% в группе пиоглитазона против 11,8% в группе плацебо, 95% ДИ 0,62–0,93). В последующем отчете этого исследования пиоглитазон снижал риск любого инсульта на 25% ($p = 0,01$) и снижал риск острого коронарного синдрома на 29% ($p = 0,02$), причем наибольшее влияние он оказывал на развитие спонтанного ИМ (ОР = 0,62, $p = 0,03$), особенно на крупные инфаркты (ОР = 0,44, $p = 0,02$). Отмечалось значительное снижение прогрессии предиабета в СД2 (ОР 0,18; 95% ДИ: 0,10–0,33) [27]. Ретроспективное исследование, проведенное в Великобритании с использованием данных исследований клинической практики (CPRD), выявило снижение смертности от всех причин на 31–39% в зависимости от модели скорректированного анализа (ОР 0,69; 95% ДИ: 0,49–0,98, $p = 0,024$; ОР 0,61; 95% ДИ: 0,47–0,80, $p = 0,0003$) по сравнению с метформином [28]. В соответствии с исследованием IRIS, другое ретроспективное исследование, проведенное в Великобритании с использованием данных CPRD, выявило ОР 0,63 (95% ДИ: 0,404–0,972) во время приема терапии и ОР 0,640 (0,485–0,843) в период наблюдения для инсульта у пациентов с СД2, принимавших пиоглитазон, по сравнению с другими сахароснижающими препаратами в когорте, начавшей прием новой терапии при включении в исследование, и ОР 0,516 (0,336–0,794) в период приема пиоглитазона и 0,773 (0,611–0,978) в периоде наблюдения в когорте получавшей прежнее лечение [29].

Исследование TOSCA.IT с участием пациентов в возрасте 50–75 лет с неадекватно контролируемым СД 2 типа с помощью монотерапии метформином сравнивало добавление к терапии пиоглитазона или препаратов сульфонилмочевины (ПСМ). Исходно только у 11% пациентов было сердечно-сосудистое заболевание, а у 1–2% пациентов ранее был инсульт. Частота сердечно-сосудистых событий, включая несмертельный инсульт, была аналогична таковой при приеме ПСМ и пиоглитазона в качестве дополнительного лечения к метформину. Учитывая большую гетерогенность пациентов с СД 2 типа и необходимость персонализированного подхода, недавний апостериорный анализ TOSCA.IT выявил, что у мужчин с соотношением альбумин/креатинин в моче более 9 мг/г и индексом массы тела > 28,8 кг/м² продемонстрировал преимущества пиоглитазона при ОР 0,48 (95% ДИ: 0,25–0,76) по сравнению с ПСМ [30].

В когортном анализе базы данных о здоровье и смертности из трех европейских стран: Финляндии, Швеции и Великобритании проводилась сравнительная оценка 31133 пациентов с СД2, получавших пиоглитазон, с точно соответствующим по таким параметрам, как длительность лечения, история диабета, осложнения диабета и сердечно-сосудистые заболевания, а также год включения в когорту пациентами контроля. Среднее время на-

блюдения составило 2,60 (SD 2,00) и 2,69 (SD 2,31) года в группах, принимавших и не принимавших пиоглитазон, соответственно. Общий уровень смертности был ниже в группе, принимавшей пиоглитазон, ОР в группе пиоглилизона составили 0,58 (95% ДИ: 0,52–0,63) и 0,63 (95% ДИ: 0,58–0,68) для сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертности соответственно. Наблюдалось статистически значимое снижение смертности от конкретных причин ИМ, инсульта и сердечной недостаточности, ОР 0,61 (95% ДИ: 0,55–0,69), 0,48 (95% ДИ: 0,38–0,62) и 0,60 (95% ДИ: 0,42–0,86) соответственно. Снижение риска смертности от ИМ, связанное с применением пиоглилизона, было более выраженным у пациентов, не имеющих в анамнезе макрососудистых заболеваний, и у пациентов, не имевших в анамнезе диабетических осложнений [31].

Метаанализ 26 РКИ (n = 19 645), проведенный на пациентах с СД2 или с предиабетом подтвердили снижение риска МАСЕ на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,71–0,89) для пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Аналогичное снижение риска наблюдалось для двух отдельных компонентов МАСЕ: нефатального инфаркта миокарда (ОР 0,80, 95% ДИ: 0,64–0,95) и нефатального инсульта (ОР 0,81, 95% ДИ: 0,67–0,94) [32].

В ретроспективном исследовании пациентов из Тайваня с впервые выявленным СД2 с имеющимися сердечно-сосудистыми факторами риска прием пиоглилизона был связан с более низким риском развития ишемического инсульта (ОР 0,78; 95% ДИ: 0,62–0,95), причем при увеличении дозы пиоглилизона наблюдалась значительная тенденция снижения риска ишемического инсульта (p = 0,04) [33]. В похожем исследовании в Корее на пациентах с впервые выявленным СД2, проводившемся в течение 15 лет, использование пиоглилизона было связано со снижением риска впервые возникшего ишемического инсульта (ОР 0,69, 95% ДИ: 0,60–0,80), применение пиоглилизона имело дозозависимую связь со снижением частоты возникновения ишемического инсульта и более выраженное снижение риска было обнаружено у пациентов, принимавших пиоглитазон более 2 лет и у людей с продолжительностью СД более 10 лет. Использование пиоглилизона имело больший защитный эффект у пациентов с такими факторами риска инсульта, как гипертензия, ожирение и курение. Кроме того, использование пиоглилизона было связано со снижением риска деменции у пациентов с СД2 (ОР = 0,84, 95% ДИ: 0,75–0,95); снижение риска деменции было выше среди пациентов с ИБС или инсультом в анамнезе до начала СД (ОР = 0,46, 95% ДИ: 0,24–0,90; ОР = 0,57, 95% ДИ: 0,38–0,86 соответственно). Частота инсультов также снижалась в данном исследовании при использовании пиоглилизона (ОР = 0,81, 95% ДИ 0,66–1,00) [34].

Побочные эффекты пиоглилизона

Существуют опасения по поводу побочных эффектов пиоглилизона, таких как повышенная задержка жидкости, сердечная недостаточность, увеличение веса, увеличение риска периферических переломов и риска рака мочевого пузыря [35].

Пиоглитазон может усугублять СН, особенно у пациентов с множественными факторами риска и/или страдающих субклинической СН. Преобладающим механизмом может быть увеличение объема вследствие задержки натрия и жидкости в почках без изменений в функции или структуре сердца [23]. Следует с осторожностью применять пиоглитазон у пациентов с симптоматической СН или с риском острой декомпенсации СН.

Увеличение массы тела [23, 30] при приеме пиоглилизона связано с увеличением массы подкожного жира без изменения или с небольшим уменьшением массы висцерального жира, задержкой жидкости и положительным балансом калорий из-за снижения инсулинорезистентности и улучшения гликемического контроля.

Еще одним серьезным осложнением терапии ТЗД является повышение риска переломов костей, вероятно, за счет превращения остеобластов в адипоциты [23].

Повышенный риск рака мочевого пузыря при приеме пиоглилизона подтверждается наблюдательными исследованиями [35]. Следует избегать его назначения при наличии в семейном анамнезе рака мочевого пузыря и курении. В качестве контроля рекомендуется ежегодный анализ мочи для выявления гематурии.

Несмотря на возможные побочные эффекты, преимущества пиоглилизона в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и профилактики инсульта превышают риски. Недавние исследования показали, что их можно свести к минимуму за счет снижения дозировки или с помощью комбинированной терапии с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера-2 или агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1 [25].

Заключение

СД2 является значимым фактором риска развития инсульта и ухудшает его прогноз. Риски инсульта увеличиваются с ростом выраженности гипергликемии, хотя доказательства снижения риска при интенсивном контроле глюкозы отсутствуют. Острая гипергликемия во время инсульта связана с худшим исходом, при этом интенсивная сахароснижающая терапия во время инсульта не улучшает исход. Среди возможных мер профилактики инсульта представлены влияние на факторы риска такие как АГ, дислипидемия, антиагрегантная терапия при ФП. Множество исследований подтверждают, что пиоглитазон может быть эффективным средством в снижении риска инсульта у пациентов с СД2. Несмотря на известные побочные эффекты, препарат демонстрирует значительные преимущества в предотвращении инсульта, особенно у пациентов с высоким риском.

Литература/References

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215–2222
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337.
- Sun Y, Toh MP. Impact of diabetes mellitus (DM) on the health-care utilization and clinical outcomes of patients with stroke in Singapore. *Value Health* 2009; 12 Suppl 3: S101-S105.
- Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care.* 1999;22:1077–1083.
- Krinock MJ, Singhal NS. Diabetes, stroke, and neuroresilience: looking beyond hyperglycemia. *Ann NY Acad Sci.* 2021;1495(1):78–98. doi:10.1111/nyas.14583
- Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168:2070–2080.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018; 379: 633–644.
- Zabala A, Darsalia V, Holzmann MJ, et al. Risk of first stroke in people with type 2 diabetes and its relation to glycaemic control: a nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22: 182–190.
- Zhao, M., Song, L., Sun, L., Wang, M., Wang, C., Yao, S., Li, Y., Yun, C., Zhang, S., Sun, Y., Hou, Z., Wu, S., & Xue, H. (2021). Associations of Type 2 Diabetes Onset Age With Cardiovascular Disease and Mortality: The Kailuan Study. *Diabetes care,* 44(6), 1426–1432. <https://doi.org/10.2337/dc20-2375>
- Li Zhang, Xianqi Li, Charles D. A. Wolfe, Matthew D. L. O'Connell, Yanzhong Wang; Diabetes As an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Ischemic Stroke Patients: An Updated Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 9 December 2021; 55 (6): 427–435.
- Zhang, Y., Jin, A., Meng, X., Wang, M., Li, H., Pan, Y., & Wang, Y. (2022). Association between diabetes duration and 1-year prognosis of stroke: A national registry study. *Brain and behavior,* 12(9), e2725. <https://doi.org/10.1002/brb3.2725>
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1113–1132.
- Mitsios JP, Ekinci EI, Mitsios GP, Churilov L, Thijs V. Relationship between glycated hemoglobin and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11). pii: e007858. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007858>.
- 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;17:150.
- Kelly, T. N. (2009). Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine,* 151(6), 394. doi:10.7326/0003-4819-151-6-200909150-00137
- Ma ZY, Wu YY, Cui HY, Yao GY, Bian H. Factors Influencing Post-Stroke Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Interv Aging.* 2022;17:653–664. Published 2022 Apr 29. doi:10.2147/CIA.S355242
- Tsigvoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Association of baseline hyperglycemia with outcomes of patients with and without diabetes with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a propensity score-matched analysis from the SITS-ISTR registry. *Diabetes.* 2019; 68: 1861–1869.
- Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: the SHINE randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 326: 326–335.
- Zhang C, Zhou YH, Xu CL, Chi FL, Ju HN. Efficacy of intensive control of glucose in stroke prevention: a meta-analysis of data from 59,197 participants in 9 randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013; 8: e54465.
- Bellolo MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; CD005346.
- Zheng C, Zhao X. Intensive versus standard glucose control in patients with ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Neurosurg.* 2020; 136: e487-e495.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279–1289.
- Lebovitz HE, Banerji MA. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:265–294.
- DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2019;16(2):133–143. doi:10.1177/1479164118825376
- Liu J, Wang LN. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD010693. 29;(10).
- Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, et al. Pioglitazone prevents stroke in patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke: a planned secondary analysis of the IRIS trial (insulin resistance intervention after stroke). *Circulation* 2018; 137: 455–463.
- Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339: b4731.
- Morgan CL, Inzucchi SE, Puelles J, Jenkins-Jones S, Currie CJ. Impact of treatment with pioglitazone on stroke outcomes: A real-world database analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(9):2140–2147. doi:10.1111/dom.13344
- Vaccaro O, Lucisano G, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Rivellese AA, TOSCA. IT Investigators et al. Cardiovascular effects of pioglitazone or sulfonylureas according to pretreatment risk: moving toward personalized care. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:3296–3302. doi: 10.1210/je.2019-00361.
- Strongman H, Christopher S, Majak M, et al Pioglitazone and cause-specific risk of mortality in patients with type 2 diabetes: extended analysis from a European multidatabase cohort study *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2018;6: e000481. doi: 10.1136/bmjdc-2017-000481
- Zhou Y, Huang Y, Ji X, Wang X, Shen L, Wang Y. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 doi: 10.1210/clinem/dg2252.
- Hung YC, Chiu LT, Huang HY, Bau DT. Pioglitazone for primary stroke prevention in Asian patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors: a retrospective study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):94. Published 2020 Jun 20. doi:10.1186/s12933-020-01056-x
- Ha J, Choi DW, Kim KJ, Kim KY, Nam CM, Kim E. Pioglitazone Use and Reduced Risk of Dementia in Patients With Diabetes Mellitus With a History of Ischemic Stroke. *Neurology.* 2023;100(17): e1799-e1811. doi:10.1212/WNL.000000000000207069
- Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, Winter ML, Porte D, Semenkovich CF, Smith S, Young LH, Kahn R. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A Consensus Statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation.* 2003;108:2941–2948.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ORCID: <https://ORCID.org/0000-0001-6385-540X>,

*Титова В. В. – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910,

Ушанова Ф. О. – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, ORCID: 0000-0001-5512-6899; eLibrary SPIN: 3361-8564; e-mail: fati_2526@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку: meteora-vica@mail.ru

Рукопись получена 17.11.2023 Рецензия получена 11.12.2023 Принята к публикации 18.12.2023

Relationships and Activities: none.

Tatiana Yu Demidova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. e-mail: t.y.demidova@gmail.com,

*Victoria V Titova – assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru,

Fatima O. Ushanova – Cand. Sci. (Med.), assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5512-6899; eLibrary SPIN: 3361-8564; e-mail: fati_2526@mail.ru

*Corresponding author: meteora-vica@mail.ru

Received: 17.11.2023 Revision Received: 11.12.2023 Accepted: 18.12.2023



Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров и мозг

Антонова К. В., Танащян М. М., Лагода О. В., Шишкина Т. С., Ловчев И. М.

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80.

Сахарный диабет (СД) ассоциирован с повышенным риском инсульта и когнитивных нарушений. Проблема профилактики церебральных нарушений при СД не решена. В обзоре представлены современные данные о месте и роли натрий-глюкозных котранспортеров (НГЛТ) в головном мозге, рецепторы которых играют важную роль при ишемически-реперфузионном повреждении головного мозга и нейродегенеративных изменениях. Представлены и обобщены современные исследования, посвященные церебропротекторным эффектам сахароснижающих препаратов – ингибиторов НГЛТ.

Ключевые слова: сахарный диабет, головной мозг, инсульт, когнитивные нарушения, натрий-глюкозные котранспортеры.

Для цитирования: Антонова К. В., Танащян М. М., Лагода О. В., Шишкина Т. С., Ловчев И. М. Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров и мозг. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 42–50. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-26

Sodium-glucose cotransporter inhibitors and the brain

Antonova K. V., Tanashyan M. M., Lagoda O. V., Shishkina T. S., Lovchev I. M.

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Diabetes mellitus (DM) is associated with an increased risk of stroke and cognitive impairment. The problem of preventing cerebral disorders in diabetes has not been solved. The review presents current data on the place and role of sodium-glucose cotransporters (SGLTs) in the brain, whose receptors play an important role in ischemia-reperfusion injury of the brain and neurodegenerative changes. Modern studies on the cerebroprotective effects of hypoglycemic drugs – SGLT inhibitors – are presented and summarized.

Key words: diabetes mellitus, brain, stroke, cognitive impairment, sodium-glucose cotransporters.

For citation: Antonova K.V., Tanashyan M. M., Lagoda O.V., Shishkina T.S., Lovchev I.M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and the brain. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 42-50. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-26

В России ведущей причиной смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) являются болезни системы кровообращения, в том числе инсульт, доля которого в структуре причин летальных исходов больных существенно превышает вклад острого инфаркта миокарда: 10,0% против 3,7%, соответственно [1]. Риск инсульта при наличии СД увеличивается более чем в 2 раза [2]. В 1989 г. Сент-Винсентская декларация поставила цель, которая на настоящий момент не достигнута: снизить заболеваемость инсультом среди больных СД до уровня, характерного для людей без диабета [3].

*Сахарный диабет, инсульт
и антигипергликемическая терапия*

СД и постинсультная гипергликемия ухудшают течение нарушений мозгового кровообращения (НМК), увеличивая распространение инфаркта мозга, повышая риск геморрагической трансформации и уровень смертности, в целом ухудшая функциональное восстановление. Более того, гипергликемия влияет на

эффективность тромболизиса и тромбэктомии за счет усиления прокоагуляционного состояния и снижению фибринолитической активности [4, 5]. В этой связи встает вопрос эффектов сахароснижающих средств, подавляющее большинство из которых не позволяет снизить риск развития инсульта [6]. Наибольший интерес представляют инновационные лекарственные средства. Позитивные результаты показали исследования таких препаратов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), как семаглутид и дулаглутид. Терапия семаглутидом в течение 2-х лет у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (большинство включенных в исследование пациентов имели ССЗ в анамнезе) статистически значимо снизила риск нефатального инсульта (относительный риск (ОР) 0.61; 95% ДИ, 0.38–0.99; $p=0.04$). Применение дулаглутида в течение 5,4 лет привело к снижению риска развития инсульта в рамках как первичной, так и вторичной профилактики (ОР 0,76, 95% ДИ 0,62–0,94; $p=0.010$), но не позво-

лило повлиять на риск геморрагического инсульта и функциональный исход [7]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2) показали неоднозначные эффекты на риск развития инсульта.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера и инсульта

Все большее внимание обращено к классу НГЛТ-2, раскрытию потенциала и расширению возможностей применения за пределами гликемического контроля. Первоначальная гипотеза создания иНГЛТ-2 заключалась в том, чтобы воспользоваться преимуществами управления уровнем глюкозы в почках за счет уменьшения опосредованной НГЛТ-2 реабсорбции глюкозы из проксимальных почечных канальцев, вызывая глюкозурию и контролируя гипергликемию [8]. Канаглифлозин был первым из иНГЛТ-2, разрешенных для снижения уровня глюкозы в крови у людей с СД 2 типа в сочетании с диетой и физическими упражнениями [9].

Эффектам иНГЛТ-2 при цереброваскулярной патологии был посвящен ряд исследований. Однако в настоящее время клинические данные пока противоречат тому, чтобы сделать существенные выводы относительно положительного воздействия класса ингибиторов НГЛТ-2 в целом [10]: в исследовании EMPA-REG OUTCOME обнаружена тенденция к увеличению риска инсульта в группе, получавшей эмпаглифлозин, что связывают с повышением гематокрита у этих пациентов [11]. Эти неутешительные результаты не были подтверждены в исследовании CANVAS [12], где наблюдалась тенденция к снижению риска инсульта. Общие эффекты по результатам мета-анализа исследований 38 723 пациентов (7020 из EMPA-REG OUTCOME, 17 160 из DECLARE-TIMI-58, 10 142 из CANVAS Program, и 4401 из CREDENCE) вместе взятых были следующими: тотальный инсульт (ОР объединенный, 0,96 [95% ДИ, 0,82–1,12]), ишемический инсульт (ОР объединенный, 1,01 [95% ДИ, 0,89–1,14]), геморрагический инсульт (ОР объединенный, 0,50 [95% ДИ, 0,30–0,83]) – достоверное снижение риска на 57%, неопределенный инсульт (ОР объединенный, 0,86 [95% ДИ, 0,49–1,51]). Полученные данные в значимой степени опирались на результаты исследования CANVAS (ОР 0,43 [95% ДИ, 0,20–0,89]). Имелись доказательства того, что влияние иНГЛТ-2 на инсульт варьировалось в зависимости от исходной расчетной скорости клубочковой фильтрации ($p = 0,01$), с защитой в подгруппе с самой низкой расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) (<45 мл/мин/1,73 м²) (HR_{pooled}, 0,50 [95% ДИ, 0,31–0,79]), с опорой на исследования с использованием канаглифлозина CANVAS (ОР 0,32, 95% ДИ, 0,11–0,96), и CREDENCE (ОР 0,46, 95% ДИ, 0,24–0,87) достоверное снижение риска нефатального инсульта [13]. Показано, что имеют место различные

эффекты иНГЛТ-2 на риск инсульта в зависимости от функции почек; продемонстрирована возможная польза у лиц со значительно сниженной функцией почек; обнаружена возможность снижения риска при геморрагическом инсульте и фибрилляции предсердий, что требует дальнейшего изучения.

По данным мета-анализа, 6 независимых исследований включали 57553 пациентов с СД 2 типа (средний возраст $64,6 \pm 7,9$ лет). В целом, иНГЛТ-2 значительно снижали риск неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов, но не оказывали существенного влияния на риск фатального и нефатального инсульта по сравнению с плацебо (ОР, 0,92; 95% ДИ, 0,77–1,10; $p=0,36$; I²=63). Агенты с клинически значимым ингибирующим действием НГЛТ-1 (сотаглифлозин, канаглифлозин) значительно снижали риск инсульта (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,94) по сравнению с плацебо, тогда как препараты с высокой селективностью к НГЛТ-2 этого не продемонстрировали (ОР 1,06; 95% ДИ 0,92–1,22), что указывает на значимое взаимодействие ($p=0,018$). Разница также была статистически значимой у пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² ($p=0,047$). Мета-регрессия показала, что более низкое соотношение фармакологической селективности НГЛТ-2: НГЛТ-1 было связано с более низким риском инсульта (коэффициент детерминации псевдо-R² = 78%; $p = 0,011$), что было очевидно даже после поправки на исходные значения рСКФ ($p = 0,047$). Фармакологическая селективность ингибиторов НГЛТ-2 не оказала существенного влияния на другие оцениваемые клинические исходы, включая госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и смерть от всех причин [14]. Эти результаты показывают, что нацеливание на НГЛТ-1 в дополнение к ингибированию НГЛТ-2 может представлять собой новый путь снижения риска инсульта у пациентов с СД 2 типа.

Ингибирование НГЛТ-2, симпатическая нервная система и инсулинорезистентность

Ингибирование НГЛТ-2 может снизить ИР жировой ткани через симпатическую нервную систему (СНС). При ИР важную роль играет деятельность нервной системы. Ингибиторы НГЛТ-2 активируют эфферентные симпатические нервы, ведущие к жировой ткани, и эфферентный блуждающий нерв, идущий к печени (ось печень-мозг-жировая ткань), что приводит к усилению липолиза и снижению выработки глюкозы в печени, что ослабляет ИР. Жировая ткань иннервируется только симпатическими и чувствительными нервными волокнами, что делает ее важным регулятором мобилизации жира [15]. Норадреналин связывается с β_3 -адренергическими рецепторами, стимулирует гормон-чувствительную липазу и способствует распаду накопленных триглицеридов на свободные жирные кислоты. Центральная

симпатическая активация напрямую стимулирует липолиз адипоцитов путем связывания β -адренергических рецепторов в белой жировой ткани и активации цАМФ-зависимых путей для транслокации инактивированных липаз, в то время как активация α -адренергических рецепторов ингибирует липолиз [16]. Дапаглифлозин показал воздействие на регуляцию межорганной нейронной сети, состоящей из вагусных ветвей и симпатических нервов [17]. Канаглифлозин усиливал симпатическую иннервацию и секрецию норэпинефрина в жировой ткани через сигнальный путь цАМФ-протеинкиназа А, что, в свою очередь, снижало ИР у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров [18]. Таким образом, в настоящее время предполагается, что иНГЛТ-2 активирует ось мозг-жировая ткань и вызывает потерю жировой массы, уменьшая инсулинорезистентность [19].

Натрий-глюкозные котранспортеры: в фокусе вещество и функции мозга

Эффекты ингибиторов НГЛТ-2 с учетом полиорганной представленности переносчиков существенно шире традиционных не только гликемических, но и активно обсуждаемых кардиоренальных эффектов. Натрий-калиевый аденозинтрифосфатный насос активно поддерживает градиент натрия, а НГЛТ играют роль в поступлении глюкозы в клетки через этот градиент. Эти переносчики представляют собой семейство трансмембранных белков, которые играют решающую роль в транспорте глюкозы и ионов натрия через клеточные мембраны. НГЛТ экспрессируются в различных тканях, включая тонкий кишечник, почечные канальцы и сердце. Семейство генов *SLC5A* кодирует НГЛТ и другие переносчики. Существует три семейства переносчиков (кодируемые *SLC2A*, *SLC5A*, *SLC50A*). У человека НГЛТ кодируются *SLC5A*. Существует 12 генов *SLC5A*, каждый из которых имеет специфическое распределение и функцию и обнаруживаются в разных тканях.

НГЛТ-1 в первую очередь экспрессируется в тонком кишечнике, где он играет решающую роль в абсорбции глюкозы из просвета кишечника [20]. Он также присутствует в проксимальных канальцах почек, где способствует реабсорбции глюкозы из фильтрата. НГЛТ-1 представляет собой транспортер с высоким сродством и низкой пропускной способностью, который переносит глюкозу и галактозу в соотношении 1:1 с ионами натрия. Это вторично активный переносчик, который использует электрохимический градиент ионов натрия для управления транспортировкой глюкозы против градиента ее концентрации. Активность НГЛТ-1 регулируется различными факторами, включая инсулин, ГПП-1 и ионы натрия [21].

НГЛТ-2 в основном экспрессируется в проксимальных канальцах почек, где он отвечает за реабсорбцию около 90% отфильтрованной глюкозы. Это вы-

сокопроизводительный переносчик, который транспортирует глюкозу и другие моносахариды в соотношении 1:1 с ионами натрия. НГЛТ-2 также является вторично активным переносчиком, который использует электрохимический градиент ионов натрия для управления транспортом глюкозы против градиента ее концентрации [22]. Активность НГЛТ-2 регулируется различными факторами, включая инсулин, глюкагон и ионы натрия [23]. НГЛТ-1 переносит 2 иона натрия, НГЛТ-2 — один, что потенциально важно для развития отека и гибели клеток, в т.ч. нейронов [21].

В головном мозге НГЛТ широко экспрессируются, особенно в мозжечке, гиппокампе, лобной коре, хвостатом ядре, скорлупе, миндалевидном теле, теменной коре и паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Однако они, по-видимому, слабо представлены в стволе мозга [24]. Из семейства *SLC5A* в человеческом мозге идентифицировано несколько членов: *SMIT1 (SLC5A3)*, *SGLT3 (SLC5A4)*, *SGLT4 (SLC5A9)*, *SGLT6*, теперь известный как *SMIT2 (SLC5A11)*, *SMVT (SLC5A6)*, *CHT1 (SLC5A7)*, *SMCT1 (SLC5A8)* и *SMCT2 (SLC5A12)* [25]. Эти биологически важные переносчики в головном мозге делают их потенциальной мишенью при лечении многих заболеваний центральной нервной системы [26].

Переносчики глюкозы ГЛЮТ облегчают транспорт глюкозы внутри клеток, тогда как НГЛТ транспортируют глюкозу, модулируя свою активность в ответ на изменения внеклеточной глюкозы, служа, таким образом, сенсорами глюкозы, используя трансмембранный градиент натрия [27]. В целом, НГЛТ могут играть важную роль в выживании нейронов, особенно при низких уровнях глюкозы или при аноксии, например, при инсульте и ишемии, за которой, по-видимому, следует значительное увеличение экспрессии НГЛТ-1 и НГЛТ-2. Так, посмертные исследования поврежденной ткани головного мозга выявили значительное увеличение НГЛТ-1 и НГЛТ-2 [28, 29].

Мозговая экспрессия НГЛТ-2 ниже, чем НГЛТ-1. Не все НГЛТ головного мозга изучены, но особое распределение и совместное присутствие НГЛТ-1/НГЛТ-2 в ЦНС может указывать на их возможную роль в мозге и когнитивной активности [30].

НГЛТ-1 можно обнаружить во многих областях центральной нервной системы в нескольких изоформах. НГЛТ-1 присутствуют в пирамидных клетках коры головного мозга, клетках Пуркинье мозжечка, пирамидных и гранулярных клетках гиппокампа [31]. Они также были обнаружены в глиальных клетках вентромедиального гипоталамуса [32]. Интересно, что участки мозга, где присутствуют НГЛТ, отвечают за процессы обучения, потребление пищи, гомеостаз энергии и глюкозы, а также центральную сердечно-сосудистую и вегетативную регуляцию [33, 34]. Возможно, что рецепторы НГЛТ-2 также оказывают кардиопротекторное действие через центральные



Инвокана® канаглифлозин

Инвокана® – инГЛТ-2 с дополнительным ингибированием инГЛТ-1

инГЛТ-1

инГЛТ-2

**Единственный инГЛТ-2,
снижающий риск
нефатального инсульта
и нефатального
инфаркта миокарда****



**Более эффективное
снижение гликемии
и веса**

Дополнительная защита:

- Почек
- Печени

**Две дозировки – два шага
титрации – для максимального
эффекта в классе инГЛТ-2**

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 «летельные» 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 пациенты, если же препарат ранее не назначался, то начинать его прием не следует. **Побочное действие.** К частым и очень частым нежелательным реакциям относятся: баланит или баланопостит, инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит и уросепсис описаны в ходе пострегистрационного применения); гипогликемия в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины; запор, жажда, тошнота; полиурия или поллажурия; 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 тяжелым 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 промочности (гангрена Фурье):** сообщения о некротическом фасциите промочности, 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 канаглифлозина, 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 объема 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 баланопостита у мужчин (см. раздел «Побочное действие»). **Инфекции мочевыводящих путей:** у пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей следует рассмотреть временную приостановку приема канаглифлозина. **Сердечная недостаточность:** опыт применения препарата при III функциональном классе по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) ограничен, а опыт применения канаглифлозина 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 дефицит 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. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58.

* Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции действительна с 12.01.2023 (CCDS 17.0).

** В составе комбинированной точки MACE

инГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, ХБП — хроническая болезнь почек.

**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-00407

MERCK

механизмы, непосредственно влияя на сердечно-сосудистую регуляцию и вегетативные пути, включая паравентрикулярное ядро гипоталамуса, ядра солитарного тракта и околососудистое серое вещество [35].

Острые НМК связаны с нарушением регуляции гомеостаза глюкозы в мозге. Ишемия характеризуется анаэробным гликолизом, который в отсутствие O_2 продолжает производить аденозинтрифосфат (АТФ), хотя и неэффективно, из запасов глюкозы и гликогена, что приводит к нарушению функций клеток. Гипергликемия усугубляет эту ситуацию за счет усиления анаэробного метаболизма и, как следствие, накопления лактата и тканевого ацидоза пропорционально уровню глюкозы в крови [36]. В эксперименте на животных моделях было показано, что эмпаглифлозин оказывает несколько нейропротекторных эффектов на модели церебральной ишемии/реперфузии у гипергликемических крыс при внутрибрюшинном введении через 1 и 24 часа после реперфузии, уменьшая окислительный стресс, воспаление и уровень маркеров апоптоза, а также улучшение неврологических функций и гистопатологических изменений [37].

Рецепторы НГЛТ играют важную роль при ишемически-реперфузионном повреждении головного мозга. Как показано на мышинной модели подкоркового инфаркта белого вещества с когнитивными нарушениями, нокаут рецептора НГЛТ-1 был связан с более низкой экспрессией провоспалительных цитокинов и улучшением когнитивных функций [38]. Рецепторы НГЛТ-1 опосредуют приток натрия, который вызывает деполяризацию и способствует гибели нейронов во время ишемии. По данным Yamazaki Y. et al., увеличение притока натрия через рецептор НГЛТ-1 было связано с более выраженным повреждением нейронов, чего не наблюдалось у мышей с нокаутом НГЛТ-1 [39]. Также на моделях было показано, что ингибирование или подавление НГЛТ-1 в головном мозге может быть полезным для нейропротекции и раннего лечения мозгового повреждения с целью уменьшения неврологических нарушений и инвалидизации [40]. Среди широко используемых ингибиторов НГЛТ-2 канаглифлозин обладает наибольшим потенциалом ингибирования рецепторов НГЛТ-1. Напротив, эмпаглифлозин и эртуглифлозин наиболее селективны в отношении НГЛТ-2 и имеют самый низкий потенциал взаимодействия с НГЛТ-1 [41]. Таким образом, высказывается мнение, что теоретически для достижения нейропротекторного эффекта, связанного с ингибированием НГЛТ-1, у пациентов с СД следует отдать предпочтение сотаглифлозину и канаглифлозину перед другими препаратами [35].

Ингибиторы НГЛТ-2 могут сохранять когнитивные функции у пациентов с СД2, предотвращая нейрососудистое ремоделирование и снижая известные факторы риска инсульта. Они также могут принести

пользу пациентам после инсульта, уменьшая воспаление и приток натрия.

Когнитивные нарушения при сахарном диабете и НГЛТ

Представленность и роль НГЛТ в мозге определяет необходимость оценки их потенциальной роли в аспектах, связанных с нарушенными когнитивными функциями, характерными для СД. Изменения функции ЦНС и когнитивные нарушения (КН) рассматриваются как прямое следствие хронической гипергликемии за счет повышения внутриклеточного окислительного стресса и дальнейшего негативного воздействия, вызванного развитием атеросклероза головного мозга. Кроме того, ключевыми факторами являются нарушение передачи сигналов инсулина, нейровоспалительные пути, митохондриальный метаболизм, ось рецептора (SIRT-PGC-1 α) и накопление тау-протина. В частности, церебральная инсулинорезистентность (ИР) может оказывать негативное влияние на внутриклеточную концентрацию некоторых нейротрансмиттеров, играющих роль в формировании и функционировании памяти, таких как ацетилхолин, норадреналин и адреналин, а также способствуя накоплению рецепторов гамма-аминомасляной кислоты ГАМК(A) на постсинаптических мембранах [42]. В целом, хроническое нарушение чувствительности мозга к инсулину в совокупности с гипергликемией могут привести к ухудшению памяти и синаптической пластичности в гиппокампе, что ведет к снижению когнитивных функций [43].

Доклинические исследования показали потенциальные положительные эффекты новых сахароснижающих препаратов, включая ингибиторы дипептидилпептидазы (ДПП)-4, арГПП-1 и НГЛТ-2, потенциально защищающие людей от снижения **когнитивных функций и деменции**. В частности, по данным мета-анализа, в который были включены три исследования показали, что у больных, принимавших НГЛТ-2, был меньший риск развития деменции всех причин, чем у людей, не принимавших НГЛТ-2 (ОР 0,62; 95% ДИ 0,39–0,97) [44].

Ингибиторы НГЛТ: механизмы нейропротекции

Ингибиторы НГЛТ являются жирорастворимыми и проникают через гематоэнцефалический барьер [45]. Они обладают способностью напрямую влиять на свою мишень, поскольку корцепторы НГЛТ-1 и НГЛТ-2 экспрессируются в центральной нервной системе человека.

В недавних исследованиях было показано, что НГЛТ-2 улучшают когнитивные функции у крыс с ожирением и СД2; снижают проявления окислительного стресса и окислительного повреждения головного мозга у мышей db/db, что сопровождается снижени-

ем как церебральной НАДФН-оксидазы, так и церебрального супероксида [46]. Кроме того, иНГЛТ-2 увеличивают выработку нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), регулятора синаптогенеза и синаптической пластичности, который и часто снижается при СД2 [36]. Также было продемонстрировано, что иНГЛТ-2 повышают чувствительность к инсулину в мозге крыс с ожирением за счет уменьшения воспаления, апоптоза и окислительного стресса. Это имеет дополнительное преимущество, заключающееся в улучшении функции митохондрий мозга и значительном повышении синаптической пластичности гиппокампа [47, 48].

Снижение когнитивных функций у больных СД может быть ассоциировано с развитием болезни Альцгеймера (БА), которая и характеризуется повышенным синтезом и накоплением тау- и β -амилоидных белков. Церебральный метаболизм глюкозы состоит из транспорта глюкозы и внутриклеточного окислительного катаболизма, влияя на эти процессы, ИР способствует появлению метаболических нарушений, выявляемых в головном мозге пациентов с БА. В этой связи ведется поиск механизмов развития мозгового повреждения при СД и путей их коррекции.

Появляется все больше доказательств того, что иНГЛТ-2 могут влиять на патогномичные механизмы деменции, такие как потеря холинергических нейронов, внеклеточное и внутриклеточное накопление бета-амилоида и нейрофибрилярных клубков в головном мозге, а также гиперактивация пути мишени рапамицина (mTOR) у млекопитающих в дополнение к их прямому эффекту воздействие на ЦНС [49].

Мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) представляет собой серин/треониновую киназу, обнаруженную в двух функционально различных комплексах, mTORC1 и mTORC2, которые по-разному регулируются большим количеством питательных веществ, таких как глюкоза и аминокислоты, энергия (кислород и содержание АТФ/АМФ), факторы роста, гормоны, и нейромедиаторы. mTOR контролирует многие основные клеточные функции, такие как синтез белка, энергетический обмен, размер клеток, липидный обмен, аутофагия, митохондрии и биогенез лизосом. Кроме того, сигнальные пути, контролируемые mTOR, регулируют многие интегрированные физиологические функции нервной системы, включая развитие нейронов, синаптическую пластичность, хранение памяти и познание. Таким образом, неудивительно, что нарушение регуляции передачи сигналов mTOR связано со многими неврологическими расстройствами.

Хроническая активация mTOR может быть ответственна за эндолизосомальные, митохондриальные и метаболические дисфункции при БА. Высокое потребление глюкозы вызывает гиперактивацию mTOR с аномальной передачей сигналов инсули-

на, сопровождающуюся ускоренным прогрессированием и симптомами, сходными с БА. У больных СД2 и БА наблюдаются: ИР, усиление оксидативного стресса, воспаления, когнитивного дефицита. НГЛТ2-опосредованное ингибирование mTOR за счет постоянной потери глюкозы с мочой обычно восстанавливает надежное состояние катаболического голодания в течение ночи у пожилых, неактивных людей и восстанавливает преимущества, связанные с циркадным катаболическим/анаболическим метаболизмом (например, реактивация эндосомно-лизосомального пути за счет ингибирования mTOR), удаление и замену дисфункциональных органелл/белков и снижение артериального давления за счет mTOR-опосредованной модуляции симпатического тонуса. Неограниченная хроническая активация mTOR может быть ответственна за поддержание метаболической и митохондриальной дисфункции при БА, приводя к повреждению гематоэнцефалического барьера через дисфункцию эндотелиальных клеток, а также за гиперфосфорилирование тау и образование амилоидных бляшек [50].

Доклинические и предварительные клинические исследования показывают, что ингибирование mTORC может быть полезным при некоторых патологических состояниях [51]. Ингибиторы НГЛТ-2 могут восстанавливать передачу сигналов mTOR и, таким образом, потенциально предотвращать прогрессирование БА [52]. Кроме того, НГЛТ-2 физиологически повышает уровень кетонных тел в крови, таких как β -гидроксибутират [53], которые могут модулировать передачу сигналов NLRP3-инфламасома-IL-1 β [54], ключевого патологического пути при БА. Гиперактивация mTOR вызывает быструю потерю функции мозга у крыс, способствуя обширному отложению амилоидных бляшек, увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и гиперфосфорилированию тау-белка. В этом случае НГЛТ-2 могут восстановить активность mTOR до нормального уровня, остановив начало или прогрессирование БА. Таким образом, иНГЛТ оказывают положительное влияние на восстановление анаболического/катаболического цикла и представляют перспективные направления в поиске путей для лечения когнитивных расстройств альцгеймеровского типа (Рис. 1) [55].

Потенциал действия иНГЛТ-2 включает не только улучшение функции мозга, синаптическую пластичность, регуляцию пути mTOR в мозге, а также активность ацетилхолинэстеразы и уменьшают образование амилоидных бляшек, что уменьшает повреждение мозга и снижение когнитивных функций [25]. У пациентов с БА снижено количество нейротрансмиттеров ацетилхолина в головном мозге, и для повышения уровня ацетилхолина и улучшения когнитивных функций обычно используются инги-

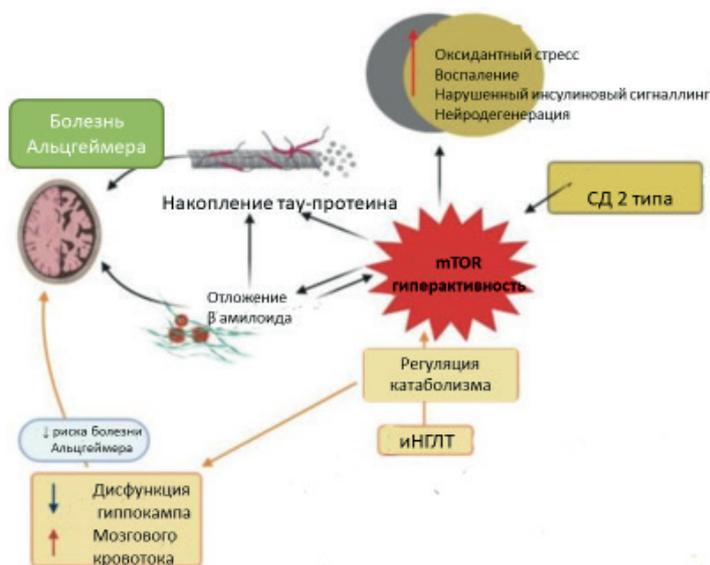


Рис. 1. Гиперактивность пути mTOR при сахарном диабете 2 типа и эффекты иНГЛТ. Адаптировано по Stanciu GD, Rusu RN, Bild V, Filipciuc LE, Tamba BI, Ababei DC. Systemic Actions of SGLT2 Inhibition on Chronic mTOR Activation as a Shared Pathogenic Mechanism between Alzheimer's Disease and Diabetes. *Biomedicines*. 2021 May 19;9(5):576. doi: 10.3390/biomedicines9050576

биторы ацетилхолинэстеразы. На модели когнитивных нарушений, вызванных скополамином, канаглифлозин, как и галантамин, снижал активность АХЭ, повышал уровень рецептора ацетилхолина M1 (M1-mAChR) и моноаминов. Это также улучшило когнитивные функции [56]. Канаглифлозин даже называли «двойным ингибитором SGLT2 и ацетилхолинэстеразы», поскольку его расчетная константа ингибирования K_i (т.е. концентрация, необходимая для достижения полумаксимального ингибирования) ацетилхолинэстеразы составляла 0,12859 мкМ [57]. Это клинически значимо, поскольку у пациентов, принимающих канаглифлозин, концентрация препарата в сыворотке достигает 10 мкМ, а соотношение канаглифлозина в мозге/сыворотке составляет 0,3. Следовательно, количества канаглифлозина, проникающего в мозг (3 мкМ), достаточно для ингибирования АХЭ [45]. Канаглифлозин обладает наибольшим потенциалом ингибирования АХЭ и может быть предпочтительным решением для пациентов с СД2, которым также будет полезно ингибирование ацетилхолинэстеразы [34].

Помимо того, имеются доказательства *in vivo* экспрессии белка НГЛТ в эпителиальных клетках сосудистого сплетения и эндимальных клетках головного мозга человека [58]. Это важная информация, указывающая на то, что иНГЛТ-2 может оказывать влияние на состав спинномозговой жидкости, роль которой в патологии нейродегенеративных расстройств открывает новое направление исследований и требует дальнейшего изучения [59]. Недавние исследования показали, что иНГЛТ2 могут оказывать нейропротекторное действие и таких при хронических заболеваниях головного мозга, таких как болезнь Паркинсона [60]. На мышинной модели

эпилепсии было обнаружено, что иНГЛТ-2 снижают потребление глюкозы в нейронах, снижая возбудимость мембран и деполяризацию [42]. Дапаглифлозин, в частности, значительно снижает клинические и электроэнцефалографические признаки судорожной активности головного мозга [61; 62]. Кроме того, дапаглифлозин ингибировал вызванную активными формами кислорода гибель нейронов и повышал экспрессию нейротрофического фактора глиального происхождения [63]; уменьшал нейровоспаление за счет ингибирования активации пути NF- κ B и снижения уровня TNF [62].

Сахарный диабет – провоспалительное состояние, что имеет первостепенное значение в развитии спектра состояний, ассоциированных с СД, в частности, для церебральных нарушений. Фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкин (ИЛ)1, ИЛ6, ИЛ18, ИЛ8, молекулы внутриклеточной и сосудистой клеточной адгезии, матриксные металлопротеиназы и моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 повышаются при СД и связаны с осложнениями. Поскольку воспалительные реакции играют значительную роль в периферической ИР и СД, восстановление воспалительной среды до нормального физиологического состояния является относительно новой целью лечения СД [64]. На многочисленных моделях воспаления было обнаружено, что канаглифлозин обладает противовоспалительными свойствами. Снижение уровня рецептора ФНО1, IL-6, матриксной металлопротеиназы 7 (ММП7) и фибронектина-1 означает, что канаглифлозин способствует обращению вспять воспаления, обновлению внеклеточного матрикса и молекулярным процессам фиброза [65]. Канаглифлозин ингибирует внутриклеточный метаболизм глюкозы и способствует аутофагии в иммун-

ных клетках, что приводит к противовоспалительному действию [66].

Канаглифлозин замедляет прогрессирование атеросклероза, уменьшая гиперлипидемию и гипергликемию и воспалительный процесс за счет снижения экспрессии воспалительных молекул, таких как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) и васкулярная молекула клеточной адгезии 1 (VCAM-1). Более того, было обнаружено, что канаглифлозин повышает стабильность атеросклеротических бляшек за счет увеличения экспрессии соотношения тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) /матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2). [67]. Было показано, что процесс контроля роста эндотелия играет ключевую роль в ингибировании атерогенеза. Антипролиферативное дозозависимое действие канаглифлозина наблюдалось в эндотелиоцитах, полученных из артериального кровообращения мыши, а также эндотелиоцитах артериального и венозного кровообращения человека, которые были более чувствительны к ингибирующему росту действию канаглифлозина. [68]. Этот эффект может быть специфичным для соединения, поскольку фармакологически значимые концентрации других иНГЛТ-2, таких как эмпаглифлозин и дапаглифлозин, не влияли на пролиферацию эндотелиоцитов [69, 70].

Данные систематического обзора и мета-анализа 160 исследований, из которых 134 касались инсульта, 19 – когнитивных нарушений, 4 – эпилепсии и 4 – двигательных расстройств, охватывая диапазон от систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований до биоинформатических исследований и исследований на животных, показали нейропротекторное воздействие иНГЛТ-2, которые демонстрируют многообещающий потенциал для лечения неврологических заболеваний, от острого инсульта до хронических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, эпилепсия и болезнь Паркинсона. Большинство исследований на животных продемонстрировали значительное улучшение поведенческих и неврологических нарушений, что отразилось в благоприятных изменениях в нейрососудистых единицах, синаптогенезе, уровнях нейротрансмиттеров. Было показано, что иНГЛТ-2 могут оказывать неврологическое воздействие посредством трех механизмов: снижения сердечно-сосудистых факторов риска, усиления кетогенеза и противовоспалительных путей. [61].

Таким образом, иНГЛТ-2 широко изучаются на предмет эффективности в предотвращении или защите от некоторых неврологических заболеваний. В настоящее время есть основания полагать, что иНГЛТ снижают такие переменные риска инсульта, как гликемия, ИР, уровень триглицеридов и жировая масса, кроме того, оказывают нейропротекторное

действие за счет антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических процессов, уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера и снижает нагрузку на микроглию и влияют на уровни ацетилхолинэстеразы [61]. Как предполагается в большинстве экспериментальных исследований [71], помимо известной решающей роли в лечении пациентов с СД2, использование иНГЛТ-2, по-видимому, потенциально представляет собой действенную стратегию для борьбы с КН, вызванных диабетом.

Заключение

Сахарный диабет 2 типа связан с цереброваскулярными заболеваниями и когнитивными нарушениями, и процессы, лежащие в основе этих изменений, недостаточно изучены. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что КН у людей с СД могут быть результатом сочетания сосудистых и нейродегенеративных повреждений, на которые могут влиять нарушения внутриклеточной передачи сигналов, метаболизма митохондрий, оксидантного стресса и чувствительности рецепторов к инсулину. Было обнаружено, что иНГЛТ-2, обладают потенциальными нейропротекторными свойствами из-за присутствия НГЛТ 1 и 2 в центральной нервной системе. За счет большей представленности НГЛТ-1 в головном мозге и переносе ими 2 ионов натрия, и по результатам метаанализов двойные/неселективные ингибиторы НГЛТ-1/2 вероятно имеют нейропротективный потенциал, что требует дальнейшего изучения. Было показано, что иНГЛТ-2 положительно влияют на когнитивные функции как на животных моделях, так и на людях с диабетом.

Потенциальное нейропротекторное действие иНГЛТ-2 может быть прямым и косвенным: с одной стороны, уменьшение повреждения головного мозга и снижение когнитивных функций за счет улучшения функции митохондрий, синаптической пластичности, изменения активности ацетилхолинэстеразы, торможения накопления бета-амилоида и нейрофибрилярных клубков и регуляция пути mTOR, с другой стороны, снижение сосудистых рисков за счет уменьшения окислительного стресса, воспаления, ИР, пролиферации эндотелиальных клеток.

Только оценка клинической эффективности позволит существенно ответить на вопрос, могут ли препараты, влияющие на передачу НГЛТ-2, эффективно помочь в лечении заболеваний, связанных с поражением вещества головного мозга. Собранные данные представляют собой шаг к пониманию этого многофакторного процесса нейропротекции. Терапия больных СД 2 типа с использованием канаглифлозина может рассматриваться в качестве меры профилактики церебральной сосудистой катастрофы – инсульта.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М. В., Викулова О. К., et al. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. Diabetes mellitus. 2023;26(2):104–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
3. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010 Jun 26;375(9733):2215–22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
4. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. Diabet Med. 1990 May;7(4):360. PMID: 2140091.
5. Tsvigoulis G., Katsanos A. H., Mavridis D., et al. Association of baseline hyperglycemia with outcomes of patients with and without diabetes with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a propensity score-matched analysis from the SITS-ISTR registry. Diabetes. 2019; 68:1861–1869.
6. Танашян М.М., Антонова К. В., Лагода О. В., Шабалина А. А. Решенные и нерешенные вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2021. Т. 15. № 3. С. 5–14. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.1. Tanashyan M. M., Antonova K. V., Lagoda O. V., Shabalina A. A. Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus // Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2021; 15(3): 5–14. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.1
7. Bonnet F., Scheen A. J. Impact of glucose-lowering therapies on risk of stroke in type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2017 Sep;43(4):299–313. doi: 10.1016/j.diabet.2017.04.004. Epub 2017 May 15. PMID: 28522196.
8. Gerstein H.C., Hart R., Colhoun H. M., et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Feb;8(2):106–114. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1.
9. Gallo L.A., Wright E. M., Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. Diabetes Vasc. Dis. Res. 2015; 12:78–89. doi: 10.1177/1479164114561992.
10. Kaushal S., Singh H., Thangaraju P., Singh J. Canagliflozin: A Novel SGLT2 Inhibitor for Type 2 Diabetes Mellitus. N. Am. J. Med. Sci. 2014; 6:107–113.
11. Al Hamed FA, Elewa H. Potential Therapeutic Effects of Sodium Glucose-linked Cotransporter 2 Inhibitors in Stroke. Clin Ther. 2020 Nov;42(11): e242-e249. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.09.008.
12. Imprialos K.P., Boutari C., Stavropoulos K., et al. Stroke paradox with SGLT-2 inhibitors: a play of chance or a viscosity-mediated reality? Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2017;88:249–253.
13. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K. W., et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
14. Zhou Z., Jardine M. J., Li Q., et al.; CRENDENCE Trial Investigators*. Effect of SGLT2 Inhibitors on Stroke and Atrial Fibrillation in Diabetic Kidney Disease: Results From the CRENDENCE Trial and Meta-Analysis. Stroke. 2021 May;52(5):1545–1556. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031623.
15. Saylor A.A., Olah A., Ruppert M., et al., Pharmacological selectivity of SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis, European Heart Journal, 2022; 43 (2), ehac544.2688, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2688>.
16. Bartness T.J., Shrestha Y. B., Vaughan C. H., et al. Sensory and sympathetic nervous system control of white adipose tissue lipolysis. Mol Cell Endocrinol. 2010; 318:34–43. doi: 10.1016/j.mce.2009.08.031.
17. Cypess A.M., Weiner L. S., Roberts-Toler C, et al. Activation of human brown adipose tissue by a beta 3-adrenergic receptor agonist. Cell Metab. 2015; 21:33–38. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.009.
18. Chiba Y, Yamada T, Tsukita S, et al. Dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, acutely reduces energy expenditure in BAT via neural signals in mice. PLoS One. 2016;11: e0150756. doi: 10.1371/journal.pone.0150756.
19. Yang X, Liu Q, Li Y, et al. Inhibition of the sodium-glucose co-transporter SGLT2 by canagliflozin ameliorates diet-induced obesity by increasing intra-adipose sympathetic innervation. Br J Pharmacol. 2021;178:1756–1771. doi: 10.1111/bph.15381.
20. Dong M., Chen H., Wen S., et al. The Neuronal and Non-Neuronal Pathways of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor on Body Weight-Loss and Insulin Resistance. Diabetes Metab Syndr Obes. 2023 Feb 14;16:425–435. doi: 10.2147/DMSO.S399367.
21. Rieg T., Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. Diabetologia. 2018; 61:2079–2086. doi: 10.1007/s00125-018-4654-7.
22. Wright E.M., Loo D. D., Hirayama B. A. Biology of human sodium glucose transporters. Physiol. Rev. 2011; 91:733–794. doi: 10.1152/physrev.00055.2009.
23. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. Annu. Rev. Med. 2015; 66:255–270. doi: 10.1146/annurev-med-051013-110046.
24. Saisho Y. SGLT2 Inhibitors: The Star in the Treatment of Type 2 Diabetes? Diseases. 2020; 8:14. doi: 10.3390/diseases8020014.
25. Erdogan M.A., Yusuf D., Christy J., et al. Highly selective SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces seizure activity in pentylenetetrazol-induced murine model of epilepsy. BMC Neurol. 2018; 18:81. doi: 10.1186/s12883-018-1086-4.
26. Youssef ME, Yahya G, Popoviciu MS, et al. Unlocking the Full Potential of SGLT2 Inhibitors: Expanding Applications beyond Glycemic Control. Int J Mol Sci. 2023 Mar 23;24(7):6039. doi: 10.3390/ijms24076039.
27. Perspective of SGLT2 inhibition in treatment of conditions connected to neuronal loss: focus on Alzheimer's disease and ischemia-related brain injury. Wiciński M, Wódkiewicz E, Górski K, Walczak M, Malinowski B. Pharmaceuticals (Basel) 2020; 13:379.
28. Gyimesi G., Pujol-Giménez J., Kanai Y., Hediger M. A. Sodium-coupled glucose transport, the SLC5 family, and therapeutically relevant inhibitors: from molecular discovery to clinical application. Pflug. Arch. Eur. J. Physiol. 2020; 472:1177–1206. doi: 10.1007/s00424-020-02433-x.
29. Koekkoek L.L., Mul J. D., la Fleur S. E. Glucose-sensing in the reward system Front. Neurosci., 2017; 11: 716 doi: 10.3389/fnins.2017.00716.
30. Oerter S., Förster C., Bohnert M. Validation of sodium/glucose cotransporter proteins in human brain as a potential marker for temporal narrowing of the trauma formation. Int. J. Legal Med. 2019; 133:1107–1114. doi: 10.1007/s00414-018-1893-6.
31. Wiciński M., Wódkiewicz E., Górski K., et al. Perspective of SGLT2 Inhibition in treatment of conditions connected to neuronal loss: focus on Alzheimer's disease and ischemia-related brain injury. Pharmaceuticals, 11 (2020), p. 379, 10.3390/ph13110379.
32. Poppe R., Karbach U., Gambaryan S. et al. Expression of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in neurons. J. Neurochem. 1997; 69:84–94. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.6910084.x.
33. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. Pflugers Arch. Eur. J. Physiol. 2020; 472:1299–1343. doi: 10.1007/s00424-020-02441-x.
34. Nguyen T., Wen S., Gong M., et al. Dapagliflozin activates neurons in the central nervous system and regulates cardiovascular activity by inhibiting sglt-2 in mice. Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther. 2020; 13:2781–2799. doi: 10.2147/DMSO.S258593.
35. Gaur A., Pal G. K., Ananthanarayanan P. H., Pal P. Role of Ventromedial hypothalamus in high fat diet induced obesity in male rats: Association with lipid profile, thyroid profile and insulin resistance. Ann. Neurosci. 2014; 21:104–107. doi: 10.5214/ans.0972.7531.210306.
36. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. Molecules. 2021 Nov 28;26(23):7213. doi: 10.3390/molecules26237213.
37. Ferrari F, Moretti A, Villa RF. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: physiopathological and therapeutic complexity. Neural Regen Res. 2022 Feb;17(2):292–299. doi: 10.4103/1673-5374.317959.
38. Amin E.F., Rifaai R. A., Abdel-Latif R. G. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. Fundam Clin Pharmacol. 2020;34:548–558. doi: 10.1111/fcp.12548.
39. Ishida N., Saito M., Sato S. et al. SGLT1 participates in the development of vascular cognitive impairment in a mouse model of small vessel disease. Neurosci. Lett. 2020; 727:134929. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134929.
40. Yamazaki Y, Harada S., Wada T. et al. Sodium influx through cerebral sodium-glucose transporter type 1 exacerbates the development of cerebral ischemic neuronal damage. Eur. J. Pharmacol. 2017; doi: 10.1016/j.ejphar.2017.02.007.
41. Sebastiani A., Greve F., Gözl C. et al. RS 1 (Rsc1A1) deficiency limits cerebral SGLT 1 expression and delays brain damage after experimental traumatic brain injury. J. Neurochem. 2018; 147:190–203. doi: 10.1111/jnc.14551.
42. Malhotra A., Kudyar S., Gupta A. et al. Sodium glucose co-transporter inhibitors – A new class of old drugs. Int. J. Appl. Basic Med. Res. 2015; 5:161. doi: 10.4103/2229-516X.165363.
43. Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus of SGLT2 inhibitors treatment. Pharmacol Res. 2022 Feb; 176:106062. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106062.
44. Spinelli M., Fusco S., Grassi C. Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: mechanisms and biomarkers of cognitive decline. Front. Neurosci. 2019; 31:788. doi: 10.3389/fnins.2019.00788.
45. Tang H, Shao H, Shaaban CE et al. Newer glucose-lowering drugs and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Geriatr Soc. 2023 Jul;71(7):2096–2106. doi: 10.1111/jgs.18306.
46. Tahara A., Takasu T., Yokono M. et al. Characterization and comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacologic effects. J. Pharmacol. Sci. 2016; 130:159–169. doi: 10.1016/j.jpsh.2016.02.003.
47. Sim A.Y., Barua S., Kim J. Y. et al. Role of DPP-4 and SGLT2 Inhibitors Connected to Alzheimer Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. Front. Neurosci. 2021; 15:708547. doi: 10.3389/fnins.2021.708547.
48. Sripetchwandee J., Chattipakorn N., Chattipakorn S. C. Links between obesity-induced brain insulin resistance, brain mitochondrial dysfunction, and dementia. Front. Endocrinol. 2018; 9:496. doi: 10.3389/fendo.2018.00496.
49. Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S et al. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2017 Oct 15;333:43–50. doi: 10.1016/j.taap.2017.08.005.
50. Sharma VK, Singh TG. Insulin resistance and bioenergetic manifestations: Targets and approaches in Alzheimer's disease. Life Sci. 2020; 262:118401. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118401.
51. Mueed, Tandon, P., Maurya, S. K. et al. (2018). Tau and mTOR: the hotspots for multifarious diseases in Alzheimer's development. Front. Neurosci. 12:1017. doi: 10.3389/fnins.2018.01017.
52. Bockaert J., Marin P. mTOR in Brain Physiology and Pathologies. Physiol Rev. 2015 Oct;95(4):1157–87. doi: 10.1152/physrev.00038.2014.
53. Esterline, R., Oscarsson, J., and Burns, J. (2020). A role for sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is) in the treatment of Alzheimer's disease? Int. Rev. Neurobiol. 155, 113–140. doi: 10.1016/bs.irn.2020.03.018.
54. Kim, J. H., Lee, M., Kim, S. H., et al. (2019). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors regulate ketone body metabolism via inter-organ crosstalk. Diabetes Obes. Metab. 21, 801–811. doi: 10.1111/dom.13577.

54. Kim SR, Lee SG, Kim SH et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2020 May 1;11(1):2127. doi: 10.1038/s41467-020-15983-6.
55. Stanciu GD, Rusu RN, Bild V et al. Systemic Actions of SGLT2 Inhibition on Chronic mTOR Activation as a Shared Pathogenic Mechanism between Alzheimer's Disease and Diabetes. *Biomedicines.* 2021 May 19;9(5):576. doi: 10.3390/biomedicines9050576.
56. Arafa N.M.S., Ali E. H.A., Hassan M. K. Canagliflozin prevents scopolamine-induced memory impairment in rats: Comparison with galantamine hydrobromide action. *Chem. Biol. Interact.* 2017; 277:195–203. doi: 10.1016/j.cbi.2017.08.013.
57. Rizvi S., Shakil S., Biswas D. et al. Invokana (Canagliflozin) as a Dual Inhibitor of Acetylcholinesterase and Sodium Glucose Co-Transporter 2: Advancement in Alzheimer's Disease- Diabetes Type 2 Linkage via an Enzoinformatics Study. *CNS Neurol. Disord. – Drug Targets.* 2014; 13:447–451. doi: 10.2174/18715273113126660160.
58. Chiba Y, Sugiyama Y, Nishi N. et al. Sodium/glucose cotransporter 2 is expressed in choroid plexus epithelial cells and ependymal cells in human and mouse brains. *Neuropathology.* 2020; 40:482–491. doi: 10.1111/neup.12665.
59. Pearson A., Ajoy R., Crynen G. et al. Molecular abnormalities in autopsied brain tissue from the inferior horn of the lateral ventricles of nonagenarians and Alzheimer disease patients. *BMC Neurol.* 2020; 20:1–20. doi: 10.1186/s12883-020-01849-3.
60. Ahmed S., El-Sayed M. M., Kandeil M. A., Khalaf M. M. Empagliflozin attenuates neurodegeneration through antioxidant, anti-inflammatory, and modulation of α -synuclein and Parkin levels in rotenone-induced Parkinson's disease in rats. *Saudi Pharm. J.* 2022; 30:863–873. doi: 10.1016/j.jsps.2022.03.005.
61. Tharmaraja T., Ho J. S., Sia C.-H., et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and neurological disorders: A scoping review. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022;13:20406223221086996. doi: 10.1177/20406223221086996.
62. Arab H.H., Safar M. M., Shahin N. N. Targeting ROS-Dependent AKT/GSK-3 β /NF- κ B and DJ-1/Nrf2 Pathways by Dapagliflozin Attenuates Neuronal Injury and Motor Dysfunction in Rotenone-Induced Parkinson's Disease Rat Model. *ACS Chem. Neurosci.* 2021; 12:689–703. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00722.
63. Jiang T., Gao L., Guo J. et al. Suppressing inflammation by inhibiting the NF- κ B pathway contributes to the neuroprotective effect of angiotensin-(1–7) in rats with permanent cerebral ischaemia. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167:1520–1532. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02105.x.
64. Kusinski C.M., Bickel P. E., Scherer P. E. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15:639–660. doi: 10.1038/nrd.2016.75.
65. Nikolajević Starčević J., Janić M., Šabovič M. Molecular mechanisms responsible for diastolic dysfunction in diabetes mellitus patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20:1197. doi: 10.3390/ijms20051197.
66. Heerspink H.J., Perco P., Mulder S. et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: A potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia.* 2019; 62:1154–1166. doi: 10.1007/s00125-019-4859-4.
67. Nasiri-Ansari N., Dimitriadis GK, Agrogiannis G, et al. Canagliflozin attenuates the progression of atherosclerosis and inflammation process in APOE knockout mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):106. doi: 10.1186/s12933-018-0749-1.
68. Behnamnesh G, Durante ZE, Peyton KJ, Martinez-Lemus LA, Brown SM, Bender SB, Durante W. Canagliflozin Inhibits Human Endothelial Cell Proliferation and Tube Formation. *Front Pharmacol.* 2019 Apr 16;10:362. doi: 10.3389/fphar.2019.00362.
69. Kasichayanula S., Chang M., Hasegawa M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13:357–365. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01359.x.
70. Brand T., Macha S., Mattheus M. et al. Pharmacokinetics of Empagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitor, Coadministered with Sitagliptin in Healthy Volunteers. *Adv. Ther.* 2012;29:889–899. doi: 10.1007/s12325-012-0055-3.
71. A. Mascolo, C. Scavone, L. Scisciola et al. SGLT-2 inhibitors reduce the risk of cerebrovascular/cardiovascular outcomes and mortality: a systematic review and meta-analysis of retrospective cohort studies. *Pharmacol. Res.*, 172 (2021), Article 105836, 10.1016/j.phrs.2021.105836.

Отношения и деятельность: нет.

***Антонова К. В.** – д.м.н., врач-эндокринолог, ведущий научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>,

Ташанян М. М. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>,

Лагода О. В. – к.м.н., врач-невролог высшей категории, старший научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>,

Шишкина Т. С. – ординатор ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1934-9902>,

Ловчев И. М. – ординатор ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3282-2116>.

*Автор, ответственный за переписку: kсениya.antonova@mail.ru

Рукопись получена 12.10.2023 Рецензия получена 26.10.2023 Принята к публикации 17.11.2023

Relationships and Activities: none.

Antonova K.V. – Dr. Sc. (Med.), leading researcher of the 1st neurological department, Research Center of Neurology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>, e-mail kсениya.antonova@mail.ru,

Tashanyan M. M. – Dr. Sc. (Med.), corresponding member RAS, deputy Director for Research, Head of the 1st Neurological Department, Research Center of Neurology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>,

Lagoda O.V. – C. Sc. (Med.), neurologist of the highest category, senior researcher of the 1st neurological department, Research Center of Neurology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>,

Shishkina T.S. – resident, Research Center of Neurology, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1934-9902>,

Lovchev I.M. – resident, Research Center of Neurology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3282-2116>.

*Corresponding author: kсениya.antonova@mail.ru

Received: 12.10.2023 Revision Received: 26.10.2023 Accepted: 17.11.2023



Эволюция представлений о диагностике и лечении различных фенотипов хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа

Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Лобанова К. Г.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении, СН независимо от фенотипа остается одной из значимых проблем в сфере здравоохранения, что обусловлено высокой заболеваемостью, частотой госпитализации, инвалидностью и смертностью. В свою очередь, пациенты как с СД 2 типа, так и с преддиабетом являются уязвимой группой в плане развития ХСН. Терапия СН-сФВ на протяжении нескольких десятилетий сфокусирована на лечении сопутствующих заболеваний, таких как СД 2 типа, АГ, ИБС, ожирения и при необходимости инициации терапии диуретиками для улучшения качества жизни. Однако, на сегодняшний день достигнут большой прогресс в лечении СН-сФВ. Все руководящие принципы по ведению пациентов с СН на основании результатов крупных рандомизированных исследований постулируют, что инГЛТ2 типа являются базовыми препаратами для лечения пациентов с СН независимо от ФВ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД рекомендуют назначение инГЛТ 2 типа при наличии или высоком риске развития ХСН и/или ХБП в независимости от уровня HbA1c пациентам с СД 2 типа для снижения риска госпитализации по поводу СН, сердечно-сосудистых событий и снижения рисков прогрессирования ХБП.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, сахарный диабет 2 типа, фракция выброса

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Лобанова К.Г. Эволюция представлений о диагностике и лечении различных фенотипов хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 52-63. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-27

The evolution of ideas about the diagnosis and treatment of various phenotypes of chronic heart failure in type 2 diabetes mellitus

Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Kristina G. Lobanova

Pirogov Russian National Research Medical University

Despite the successes achieved in diagnosis and treatment, HF, regardless of the phenotype, remains one of the significant problems in the health sector, due to the high incidence, frequency of hospitalization, disability and mortality. In turn, patients with both type 2 diabetes and prediabetes are a vulnerable group in terms of the development of CHF. CH-sFV therapy has been focused for several decades on the treatment of concomitant diseases such as type 2 diabetes, hypertension, coronary heart disease, obesity and, if necessary, initiation of diuretic therapy to improve the quality of life. However, to date, great progress has been made in the treatment of HF-sFV. All guidelines for the management of patients with HF, based on the results of large randomized trials, postulate that iNGLT2 types are the basic drugs for the treatment of patients with HF, regardless of PV. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes recommend the appointment of iNGLT type 2 in the presence or high risk of developing CHF and/or CKD, regardless of the HbA1c level, in patients with type 2 diabetes to reduce the risk of hospitalization for HF, cardiovascular events and reduce the risks of CKD progression.

Keywords: chronic heart failure, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, ejection fraction

For citation: Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Kristina G. Lobanova. The evolution of ideas about the diagnosis and treatment of various phenotypes of chronic heart failure in type 2 diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 52-63. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-27

Введение

В 1991г Dzau V и Braunwald E. впервые представили континуум сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как цепь событий, инициированных множеством фак-

торов риска и прогрессирующих через многочисленные физиологические пути до развития сердечной недостаточности (СН) и смерти. На сегодняшний день к основным и значимыми модифицируемыми ФР раз-

вития ССЗ относят сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию, дислипидемию и избыточную массу тела, которые ассоциированы с развитием СН и смерти от ССЗ. СД 2 типа достиг масштабов пандемии с предполагаемой распространенностью 9,3%, причем по имеющимся данным, у 50% он не диагностирован. Осложнения со стороны кардиоваскулярной системы продолжают оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности у этих пациентов. К одним из самых частых и фатальных сопутствующих заболеваний со стороны СС-системы у пациентов с СД относится хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1]. Еще в 1972 г. Rubler и соавт. предположили существование уникального типа кардиомиопатии у пациентов с СД, которое в литературе получило название диабетическая кардиомиопатия, характеризующееся систолической и/или диастолической дисфункцией левого желудочка при отсутствии признаков атеросклероза, гипертонии и клапанной патологии сердца. В последующем данная концепция была подтверждена результатами исследования Framingham Heart Study, в котором было показано, что у женщин (в 5 раз) и мужчин (в 2,4 раза) с СД независимо от других ФР регистрируется более высокая частота СН. Каждый 1% прирост гликозилированного гемоглобина (HbA1c) был связан с 30% увеличением риска СН при СД 1 типа и на 8% при СД 2 типа независимо от других ФР, включая ожирение, курение, АГ, дислипидемию и ишемическую болезнь сердца [2]. Согласно данным регистра Швеции (n=1 162 309), ХСН независимо от причины, характеризуется неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным прогнозом со значительным ухудшением качества жизни больных и может превосходить злокачественные опухоли по количеству потерянных лет жизни [3]. По результатам упомянутого выше эпохального Framingham Heart Study было убедительно показано, что средняя 5-ти летняя смертность у пациентов с ХСН колоссально высокая и составляет 65% для лиц мужского пола и 47% для женщин. По данным эпидемиологических исследований ХСН имеет более 64 миллионов человек во всем мире, причем более половины всех случаев СН приходится на СН с сохранной ФВ (СН-сФВ), при котором наблюдаются сопоставимо высокие показатели повторной госпитализации, смертности и ухудшение качества жизни, как и у пациентов с СН со сниженной ФВ (ХСНнФВ), а по некоторым данным при СН-сФВ прогноз даже хуже. Так, среди пациентов, госпитализированных с СН-сФВ, 20% повторно госпитализируются в течение 30 дней после стационарного лечения и >50% в течение 1 года. За последнее десятилетие СН-сФВ увеличилась на 10% по сравнению с ХСНнФВ, и этот разрыв, по прогнозам, будет увеличиваться из-за старения населения и распространенности состояний, предрасполагающих к его развитию, таких как АГ, ожирения, метаболического синдрома и СД [4,5].

Другой частой и тяжелой сопутствующей патологией как СД 2 типа, так и СН является хроническая болезнь почек (ХБП), которая в разы ухудшает долгосрочный прогноз и ассоциирована с высокой летальностью [6]. В крупном многонациональном исследовании Birkeland KI и соавт., с участием >750 000 пациентов, СН и ХБП были наиболее частыми и первыми осложнениями у пациентов с СД2, которые встречались у 36% и 24% участников [7]. С одной стороны, СД2 является ведущей причиной ХБП, с другой стороны 40–60% пациентов с ХСН имеют нарушение функции почек, а сочетание этой триады ассоциировано с высокой летальностью и инвалидностью. Так, в вышеупомянутом исследовании, наличие СН или ХБП у пациентов с СД 2 типа ассоциировалось с увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смертности в 2 раза: ОР 2,02 (95% ДИ 1,75–2,33 и ОР 2,05 (95% ДИ 1,82–2,32) соответственно, а при сочетании этих двух нозологий в 3–4 раза. Таким образом, на сегодняшний день имеются убедительные данные тесной взаимосвязи между метаболическими нарушениями, ССЗ и дисфункцией почек, что в свою очередь должно учитываться при назначении лекарственной терапии с предпочтением на группы препаратов, показавшие благоприятные эффекты на сердечно-сосудистые и ренальные исходы.

Особенности диагностики СН-сФВ 21 века у пациентов с СД

Несмотря на широкое внедрение современных методов диагностики, раннее выявление СН остается актуальной проблемой в сфере здравоохранения, особенно формы с сохранной ФВ. В свою очередь, пациенты как с СД 2 типа, так и с преддиабетом являются уязвимой группой в плане развития ХСН. Известно, что СН встречается у 22% пациентов с СД 2 типа, может служить первым и единственным СС осложнением у данной когорты пациентов, причем независимо от других значимых факторов, приводящих к его развитию (АГ, ИБС, заболеваний клапанов сердца). В крупном мета-анализе Cai X и соавтор. которое включало 15 исследований с участием 9827 430 человек и периодом наблюдения 8 лет, было продемонстрировано, что наличие преддиабета ассоциируется с повышенным на 18–40% риском СН по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена, даже после коррекции на другие основные факторы риска [8]. Таким образом, представляется предельно важным скрининг на предмет ранней диагностики ХСН, особенно у пациентов с повышенным риском его развития.

Американской ассоциацией кардиологов с целью ранней профилактики, диагностики и снижения бремени ХСН была предложена классификация, выделяющих несколько стадий ХСН, согласно которой в стадию А отнесли больных с высоким риском раз-

вития СН при отсутствии симптомов и структурных заболеваний сердца. В данную группу относятся пациенты с АГ, ожирением, СД, наследственной предрасположенностью к развитию ССЗ и получающие химиотерапию по поводу онкологии. Во вторую стадию В вошли пациенты без симптомов недостаточности кровообращения и со структурными изменениями сердечной мышцы, включая гипертрофию миокарда, снижение насосной функции сердца, нарушения ритма сердца и заболевания клапанов. В следующую категорию С были отнесены пациенты с симптомами и признаки СН, вызванные нарушением структуры и/или функции сердца. Наконец, в стадию D были определены пациенты с прогрессирующей, тяжелой и рефрактерной к терапии СН. Эксперты подчеркивают, что лечение пациентов с СН должно проходить под контролем мультидисциплинарной команды и рекомендуют в качестве скрининга определение концентрации натрийуретических пептидов (BNP/NT-proBNP) и тропонина, в случае повышения, которых необходимо выполнение эхокардиографического исследования сердца. При продвинутых стадиях СН со структурными изменениями сердца и симптомами недостаточности кровообращения рекомендовано проведение ЭХО-КГ сразу на первом этапе с определением фенотипа ХСН (рис. 1).

В настоящее время диагностический алгоритм ХСН базируется на наличии клинических проявлений

(жалобы и объективные проявления), изменении ряда лабораторных показателей и данных инструментальных исследований. Согласно отечественным рекомендациям для постановки ХСН необходимо наличие жалоб и подтверждающие их клинические признаки, нарушение систолической и/или диастолической функции левого желудочка, а также определение концентрации натрийуретических пептидов (NTproBNP/BNP). Следует подчеркнуть, что NTproBNP/BNP играют роль маркеров исключения ХСН, при значении их уровней в пределах референсных значений (NTproBNP <125 пг/мл и BNP <35 пг/мл) практически исключает поражение миокарда, однако данные показатели обладают низкой положительной предсказательной способностью и могут быть повышены при других различных сопутствующих состояниях (пожилой возраст, ХБП, фибрилляция предсердий, ХОБЛ и др.). Кроме того, эксперты отмечают, что в 20% случаев у пациентов с СН и ФВ >50%, которым инвазивно был подтвержден диагноз данные пептиды могут быть ниже диагностического порога, особенно у пациентов с ожирением. В настоящее время предложен широкий спектр клинических ситуаций, при которых целесообразно определить концентрацию натрийуретических пептидов в крови помимо диагностики ХСН, например, при определении прогноза и эффективности проводимой терапии, а также степени дисфункции миокарда.



Рис. 1. Консенсус ADA 2022: пошаговый алгоритм скрининга и диагностики СН. ^аДиагностический порог: BNP ≥50 пг/мл, NT-proBNP ≥125 пг/мл, высокочувствительный сердечный тропонин >99 верхний референсный предел процентиля. Адаптировано Pop-Busui R и соавтр.

С целью подтверждения диагноза, определения формы, структурно-функциональных нарушений, а также выбора лечения и прогноза всем пациентам с высоким риском развития или подозрением на СН рекомендуется ЭХО-кардиографическое исследование сердца. На сегодняшний день выделяют основные 3 фенотипа СН по показателю фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ): СН со сниженной ФВ ($\leq 40\%$), умеренно сниженной ФВ (СН-умФВ) (41–49%) и сохраненной ФВ ($\geq 50\%$), а также отдельно СН с улучшенной ФВ, при котором на фоне терапии по данным ЭХО-КГ отмечается увеличение ФВ ЛЖ на более 10% от исходной [9]. Если для постановки диагноза СН со сниженной или умеренно сниженной ФВ достаточно сочетание характерных клинических симптомов недостаточности кровообращения и снижения ФВ менее 50%, то диагностика СН-сФВ требует подтверждения диастолической дисфункции (ДД) миокарда и повышения давления наполнения ЛЖ при инструментальном обследовании сердца. Кроме того, при незначительной диастолической дисфункции или противоречивых результатах ее оценки у пациентов с симптоматикой недостаточности кровообращения рекомендовано проведение стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой для более точной оценки давления наполнения ЛЖ, что может представлять трудности в широкой, в том числе и в амбулаторных условиях.

Представляются интересными алгоритмы вероятности наличия ХСН у пациентов, предложенные экспертными советами Европейского и Американского сообществ, которые предусматривают суммарную оценку баллов на основании различных параметров. В основе Европейского алгоритма (HFA-PEFF) лежит определение в покое функциональных, морфологических и биохимических показателей, при наличии ≥ 5 баллов диагноз может быть подтвержден и считается маркером повышенного давления заполнения ЛЖ, обусловленное нарушением диастолической функ-

ции миокарда. Преимуществом Европейской шкалы это ранняя диагностика СН-сФВ, у которых в покое не регистрируется диастолическая дисфункция (2–4 балла “серая зона”), но при проведении стресс-ЭХО патологически нарастают параметры подтверждающие ДЗЛЖ (рис. 2). Напротив, шкала, предложенная Американским сообществом (H2FPEF) основана на общедоступных клинических и эхокардиографических характеристик пациентов прямо или косвенно ассоциированных с ДДЛЖ. Аналогично первой шкале, в данном алгоритме используется бальная система и при сумме ≥ 6 вероятность СН-сФВ составляет 90–95% (рис. 3). Следует отметить, что каждый из алгоритмов обладает высокой диагностической точностью как в подтверждении, так и в исключении СН-сФВ [10].

Таким образом, диагностика ХСН базируется в первую очередь на наличие жалоб и клинических признаков, а также на данных инструментального обследования. Концентрация NT-proBNP/BNP и ЭКГ рекомендованы для исключения ХСН и не являются параметрами, на основании которых может быть поставлен окончательный диагноз. Также, для определения вероятности наличия могут быть использованы алгоритмы, предложенные Европейской и Американской кардиологическими сообществами (HFA-PEFF и H2FPEF), которые показали высокую диагностическую точность.

Стратегии терапии СН

Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении, СН независимо от фенотипа остается одной из значимых проблем в сфере здравоохранения, что обусловлено высокой заболеваемостью, частотой госпитализации, инвалидностью и смертностью. Время, потраченное до начала лечения, признано важным модифицируемым фактором риска при СН. Так, по результатам исследования SHIFT было показано, что продолжительность времени между появлением признаков и симптомов СН и началом лечения ока-

	Большие критерии (2 балла)	Малые критерии (1 балл)
Функциональные изменения	<ul style="list-style-type: none"> $E'_{sept} < 7$ см/с $E'_{lat} < 10$ см/с $E/e' \geq 15$ Скорость ТР $> 2,8$ м/с (СДЛА > 35 мм рт.ст) 	<ul style="list-style-type: none"> $E/e' 9-14$ GLS $< 16\%$
Морфологические изменения	<ul style="list-style-type: none"> ИОЛП > 34 мл/м² ИММЛЖ $\geq 149/122$ г/м² (м/ж) и ОТС $> 0,42$ 	<ul style="list-style-type: none"> ИОЛП 29-34 мл/м² ИММЛЖ $> 115/95$ г/м² (м/ж) ОТС $> 0,42$ ТЗСЛЖ ≥ 12 мм
Биомаркеры (синусовый ритм)	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP > 220 пг/мл BNP > 80 пг/мл 	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP 125-220 пг/мл или BNP 35-80 пг/мл
Биомаркеры (фибрилляция предсердий)	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP > 660 пг/мл BNP > 240 пг/мл 	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP 365-660 пг/мл или BNP 105-240 пг/мл
Большие критерии	≥ 5 баллов: СН-сФВ	
Малые критерии	2-4 балла: диастолический стресс-тест оценка гемодинамики	

Рисунок 2. Алгоритм диагностики СНсФВ, предложенный Экспертным советом Европейского общества кардиологов (HFA-ESC)

Клинические показатели		Величина	Баллы																						
H2	<i>Heavy</i> (ожирение)	ИМТ >30 кг/м ²	2																						
	<i>Hypertensive</i> (гипертония)	Прием >2 антигипертензивных препаратов	1																						
F	<i>Atrial Fibrillation</i> (мерц.аритмия)	Постоянная или пароксизмальная	3																						
P	<i>Pulmonary Hypertension</i> (легочная гипертензия)	СДЛА >35 мм рт.ст	1																						
E	<i>Elder</i> (пожилой возраст)	Возраст >60 лет	1																						
F	<i>Filling Pressure</i> (давление наполнения ЛЖ)	Доплер ЭхоКГ E/e'	1																						
СУММА H2FPEF			(0-9)																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Всего баллов</th> <th style="width: 10%;">0</th> <th style="width: 10%;">1</th> <th style="width: 10%;">2</th> <th style="width: 10%;">3</th> <th style="width: 10%;">4</th> <th style="width: 10%;">5</th> <th style="width: 10%;">6</th> <th style="width: 10%;">7</th> <th style="width: 10%;">8</th> <th style="width: 10%;">9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вероятность СНсФВ</td> <td>0,2</td> <td>0,3</td> <td>0,4</td> <td>0,5</td> <td>0,6</td> <td>0,7</td> <td>0,8</td> <td>0,9</td> <td>0,95</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Всего баллов	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Вероятность СНсФВ	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	0,95	
Всего баллов	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9															
Вероятность СНсФВ	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	0,95																

Рисунок 3. Алгоритм определения вероятности СН-сФВ, предложенный Экспертным советом Американского общества кардиологов в 2018 г.

зывает существенное влияние на клинические исходы. Пациенты с ХСН на начальных стадиях заболевания попадают на амбулаторный прием к терапевту или эндокринологу намного раньше, чем к кардиологу, отчасти из-за высокой распространенности коморбидной патологии ответственных за развитие СН, таких как АГ, ожирение, нарушение углеводного обмена и др. Таким образом, зачастую ХСН остается в тени из-за достаточно стертой клинической картины на ранних этапах, а отсутствие тщательной настороженности могут иметь серьезные последствия в долгосрочной перспективе.

На сегодняшний день есть четкое понимание, что СН как со сниженной, так и с сохранной ФВ имеют тяжелые последствия и одинаковые клинические проявления, однако, это два принципиально разных фенотипа с точки зрения патофизиологии. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что общепринятые алгоритмы лечения ХСН, могут улучшить прогноз пациентов с ХСНнФВ, что не наблюдается при ХСН-сФВ, вероятно из-за различных этиологических и патогенетических механизмов развития данных фенотипов. Считается, что в основе ХСНнФВ лежит дисбаланс нейрогуморальных систем в результате утраты части кардиомиоцитов, а СН-сФВ является результатом низкоинтенсивного воспаления. Ранняя диагностика и лечение ХСН с фокусом на препараты, улучшающие прогноз имеет принципиальное значение в отношении улучшения качества и продолжительности жизни этих пациентов независимо от фенотипа СН.

Согласно руководству Американской кардиологической ассоциации, Американского колледжа кардиологов и Американского общества сердечной недостаточности на стадиях А и В рекомендованы мероприятия, направленные на коррекцию основных модифицируемых факторов риска, повышающих шансы кардиоваскулярных осложнений и СН [9]. Кроме того, алгоритмы на всех этапах рекомендуют препараты из группы

иНГЛТ-2 типа для пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском и установленными ССЗ для предотвращения госпитализации по поводу СН и снижения смертности, причем следует отметить, что только иНГЛТ2 типа на стадии А (рис. 4).

Исследование EMPA-REG OUTCOME стало первым в котором иНГЛТ2 типа эмпаглифлозин четко продемонстрировал снижение главной комбинированной конечной точки МАСЕ (СС-смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) на 14%, снижение общей смертности на 32% и уменьшение числа госпитализации по поводу ХСН на 38% у пациентов с СД2 типа. Последующие крупные работы, оценивающие эффективность иНГЛТ2 типа, показали благоприятные эффекты у пациентов с СД 2 типа не только в улучшении гликемического контроля, но и в снижении риска госпитализации по поводу СН и прогрессировании ХБП. Результаты этих работ привели к запуску крупных исследований, нацеленных на оценку эффективности иНГЛТ 2 типа на СС и почечные исходы не только у пациентов с СД 2 типа, но и без. Впервые в работе DAPA-HF (n=4774, период наблюдения 18,2 месяца) было изучено эффективность и безопасность терапии дапаглифлозином у пациентов с ХСН со сниженной ФВ независимо от нарушения углеводного обмена. Результаты исследования продемонстрировали снижение первичной конечной точки, которая определялась как случаи ухудшения течения ХСН или смерть от ССЗ на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85; p<0,001), СС-смерти на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69–0,98) и смерти от любой причины на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97) в группе дапаглифлозина. Далее были опубликованы результаты нескольких исследований (EMPEROR-Reduced (эмпаглифлозин), SOLOIST-WHF (сотаглифлозин), которые были посвящены возможности применения других представителей

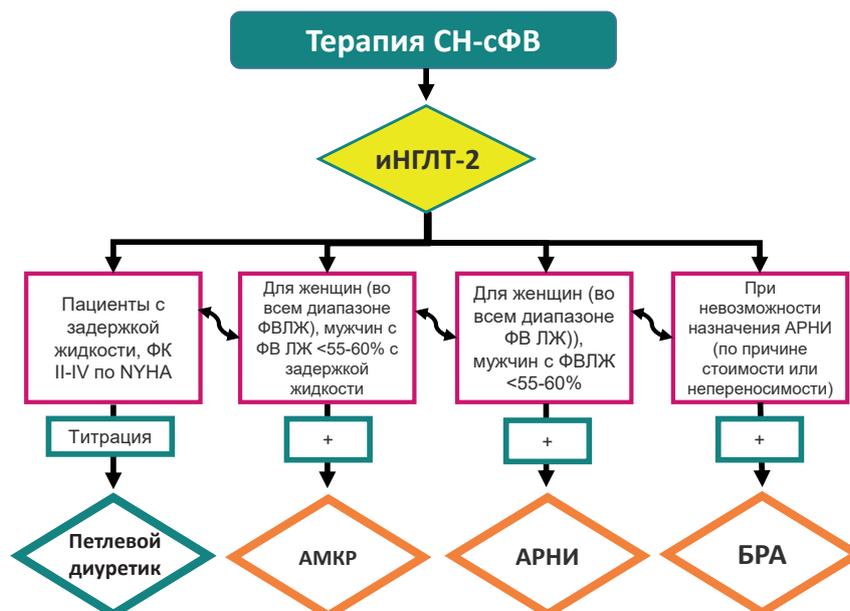


Рисунок 4. Алгоритм терапии пациентов с СН-сФВ. Консенсус экспертов ACC-2023.

Примечания: Цветовой код для классов рекомендаций: зеленый – I; желтый – IIa, оранжевый – IIa. иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СН – сердечная недостаточность; СНсФВ – СН с сохранной ФВ ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация сердца; ФК – функциональный класс; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; гСН – госпитализация по поводу СН. Адаптировано Kittleston MM и соавтор.

иНГЛТ2 типа у пациентов с ХСН. В первой работе эмпаглифлозин статистически значимо снижал частоту госпитализации по поводу СН на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,59–0,81), однако не отмечалась разница между частотой смерти от ССЗ и смерти от любых причин между группами. Аналогичные результаты были получены и в исследовании SOLOIST-WHF, в котором на фоне сотаглифлозина частота госпитализации по поводу СН снижалась на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,85; $p < 0,001$), частота смерти от ССЗ и смерти от любых причин была сопоставима между группами. Таким образом, результаты этих исследований расширили возможности применения иНГЛТ2 типа у пациентов с ХСН и ФВ менее 40% независимо от нарушения углеводного обмена и показали их классовый эффект в отношении снижения госпитализации по поводу СН у данной когорты пациентов. На сегодняшний день, все текущие стандарты лечения пациентов со сниженной или умеренно сниженной ФВ рекомендуют квадротерапию пациентам, включающая в себя группы препаратов убедительно доказавшие свои преимущества в данной когорте больных: ингибиторы РААС или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, β -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и иНГЛТ 2 типа.

Особенности терапии СН-сФВ: скромные возможности терапевтических опций еще несколько лет назад.

В настоящее время ХСН с сохранной ФВ находится в фокусе особого внимания в связи с высокой

распространенностью, частыми госпитализациями, неблагоприятным прогнозом и отсутствием надежных методов диагностики. Кроме того, до недавнего времени отсутствовали методы лечения СН-сФВ, которые достоверно доказали способность снижения смертности и заболеваемости у этих пациентов, что было отмечено в соответствующем разделе отечественных клинических рекомендациях (2020г). Такой вывод был сделан на основе результатов клинических исследований блокаторов РААС, в частности PERCHF (периндоприл), PRESERVE (ирбесартан) и SHARM (кандесартан), которые не показали преимущества по сравнению с плацебо. Эксперты рекомендуют пациентам с СН-сФВ симптоматическую терапию, направленную на устранение застойных явлений и улучшение качества жизни. Однако, после серии работ PARADIGM-HF (АРНИ), EMPEROR-Reduced (эмпаглифлозин) и DAPA-HF (дапаглифлозин) с положительными результатами у пациентов с СН со сниженной ФВ, большие надежды возлагались на препараты из групп иНГЛТ2 типа, и антагонист рецепторов ангиотензина и ингибитор неприлизина (АРНИ), которые заняли ведущие позиции в лечении СНсФВ. Действительно, на сегодняшний день получены результаты крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности представителей этих 2 групп, которые дали надежду на возможность улучшения прогноза у пациентов с СН-сФВ. В работе PARAGON-HF препарат сакубитрил-валсартан не показал преимущество и снижение первичной конечной точки по сравнению с валсартаном ($p=0,059$) (об-

шей частоты госпитализаций по поводу СН и смерти от сердечно-сосудистых причин) [11]. Однако, при детальной оценке результатов исследований было продемонстрировано, что в когорте пациентов с ФВ от 45 до 57% наблюдался ожидаемый положительный эффект по сравнению с больными с ФВ выше 57%. В многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы EMPEROR-Preserved приняли участие 5988 пациентов с СН-сФВ как с СД2, так и без него, в 23 странах. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема 10 мг эмпаглифлозина или плацебо в дополнение к стандартной терапии, медиана наблюдения составила 26,2 месяца. Результаты исследования продемонстрировали снижение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН на 21% ($p < 0,001$) у пациентов с СН-сФВ независимо от наличия СД. Аналогично исследованию PARAGON-HF при последующем анализе данных EMPEROR-Preserved было показано достоверное улучшение прогноза в подгруппах пациентов с ФВ в промежутке от 40 до 59%, но не с ФВ $\geq 60\%$, главным образом за счет снижения числа госпитализаций из-за декомпенсации СН без существенного влияния на смертность от СС причин. После исследования DAPA-HF дапаглифлозин стал первым представителем из группы иНГЛТ2 типа, зарегистрированным в РФ для лечения взрослых пациентов с ХСНнФВ независимо от наличия СД 2 типа. Результаты исследования DAPA-HF продемонстрировало достоверное снижение риска наступления событий первичной комбинированной точки (смерть от ССЗ или прогрессирование СН) на 26% в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо у больных с СН и ФВ менее 40% ($<0,001$), а число которым необходимо назначить препарат для предотвращения одной смерти от СС причин составило 21. Кроме того, наблюдалось положительное влияние на вторичные конечные точки, а именно снижение числа умерших от СС причин или общей смертности на 18% и 17% соответственно. Частота событий комбинированной почечной конечной точки не достигла статически достоверной разницы между группами (ОР 0,71, 95% ДИ 0,44–1,16). Однако, последующий субанализ DAPA HF показал замедление прогрессирования ХБП в группе дапаглифлозина у больных с ХСНнФВ ($p < 0,001$), при этом снижение относительного риска развития первичной конечной точки отмечалось независимо от уровня рСКФ и наличия СД 2 типа. Вместе с тем, после положительных результатов выше представленных исследований долгожданным событием стала публикация результатов исследования DELIVER, изучающего влияния терапии дапаглифлозином на прогноз и течение СН с умеренно сниженной и сохраненной ФВ. На сегодняшний день DELIVER занимает особое место среди всех остальных РКИ по СН с ФВ

более 40%, в связи с чем мы хотели бы рассмотреть его отдельно в следующем разделе.

Дапаглифлозин и DELIVER: новые возможности лечения пациентов с СН-сФВ.

DELIVER – это международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, направленное на оценку эффективности терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо у пациентов с СН и ФВ $>40\%$ у пациентов с СД 2 типа или без [12].

Особенностью и спецификой исследования заключается в следующих нескольких аспектах:

- DELIVER – это на сегодняшний день самое крупномасштабное исследование у пациентов с СН и ФВ более 40%, которое включало 6263 участников (353 центра, 20 стран) из которых 401 пациента из РФ, медиана продолжительности наблюдения составила 2,3 года;
- По критериям включения, в исследовании принимали участие пациенты старше 40 лет с СН и ФВ ЛЖ $>40\%$, в том числе с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ в анамнезе, что является уникальностью исследования, т.к. ранее эта популяция не исследовалась и считалась «серой зоной». Также, следует отметить, что также были включены амбулаторные или госпитализированные пациенты больные с СН и IV ФК по системе Нью-Йоркской ассоциации сердца в течение ≥ 24 ч;
- Первичная комбинированная конечная точка определялась как ухудшение течения СН (госпитализация по поводу СН или неотложное обращение по поводу СН) или сердечно-сосудистая смерть;

Вторичная конечная точка была определена как снижение общего числа случаев СН (госпитализации или срочного обращения по поводу СН) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний во всей исследуемой популяции и субпопуляции с ФВ ЛЖ $<60\%$. Также, изменение общего балла от исходного согласно Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ) через 8 мес.

Впервые 27 августа 2022 г. профессором Scott D. Solomon на конгрессе Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology Congress) были представлены результаты исследования DELIVER. В среднем за 2,3 года первичный исход возник у 512 пациентов (16,4%) в группе дапаглифлозина и у 610 пациентов (19,5%) в группе плацебо (ОР 0,82; 95% ДИ [0,73–0,92]; $p < 0,001$). Ухудшение течения СН наблюдалось у 368 пациентов (11,8%) в группе дапаглифлозина и у 455 пациентов (14,5%) в группе плацебо (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,91); сердечно-сосудистая смерть наступила у 231 пациента (7,4%) и 261 пациента (8,3%)

соответственно (ОР 0,88; 95% ДИ 0,74–1,05). Следовательно, преимущество было в основном обусловлено снижением количества госпитализаций по поводу СН, без существенного влияния на смертность. Терапия дапаглифлозином ассоциировалась со снижением первичного комбинированного исхода (17% против 20%; $P = 0,029$) и частоты ухудшения СН (12% против 15%; $P = 0,029$) (рис. 5). Вероятность развития композитных точек (ухудшение сердечной недостаточности или сердечно-сосудистая смерть) была ниже на 18% в группе получавших дапаглифлозин, наблюдалось значительное улучшение качества жизни на фоне сопоставимой безопасности с плацебо. При этом, важно подчеркнуть, что преимущество отмечалось во всех изначально выделенных подгруппах пациентов: в зависимости от ФВ 40–49%, 50–59% и более 60%, рСКФ <60 и >60 мл/мин/1,73 м², ИМТ <30 и >30 кг/м², с СД 2 типа и без, в возрасте 55–64 года, 65–74 и ≥75 лет. Время достижения статистически значимого эффекта по событиям первичной конечной точки составило 13 дней. Таким образом, результаты исследования DELIVER расширили возможности лечения

пациентов с СН и умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса и на сегодняшний день дапаглифлозин является первым и единственным препаратом, который продемонстрировал эффективность и безопасность у данной когорты независимо от ФВ и наличия СД, в том числе и у пациентов с СН и улучшившейся ФВ.

Эффективность дапаглифлозина при СНсФВ в зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена

СД 2 типа является мощнейшим фактором риска развития СН. Даже незначительное повышение уровня гликемии, соответствующего критериям предиабета ассоциировано с развитием СН. В исследовании PARADIGM-HF (n=8399), которое включало пациентов с ХСНнФВ распространенность скрытого нарушения углеводного обмена составило 38%, из которых 25% и 13% приходилось на впервые выявленный предиабет и СД 2 типа соответственно. Аналогичным образом, в работе PARAGON-HF (n=4796) изучалась встречаемость СД2 и предиабета у пациентов с ХСНсФВ. Практически половина участников (49,8%) стра-

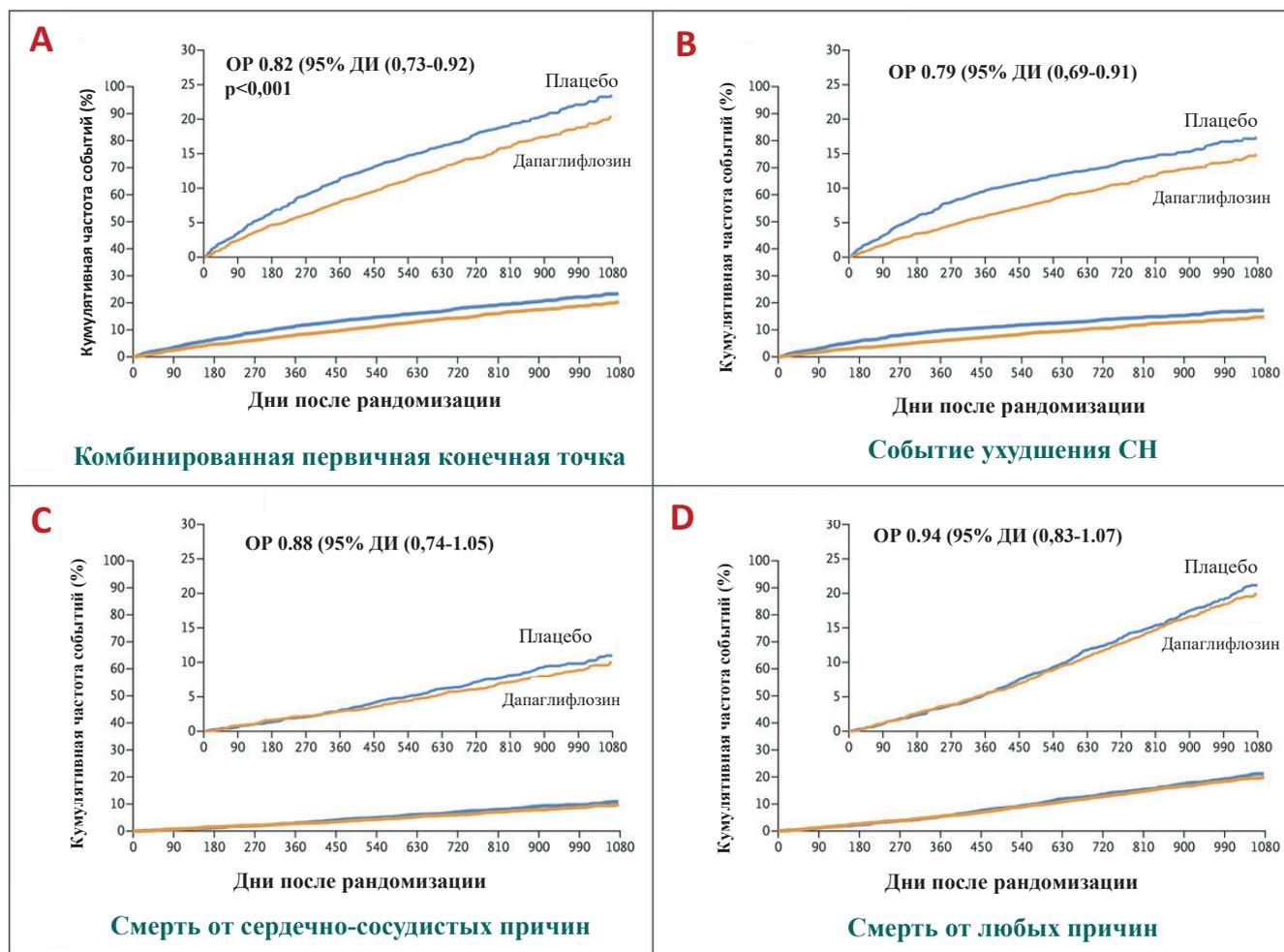


Рисунок 5. Результаты исследования DELIVER. Первичная комбинированная конечная точка определялась как ухудшение течения СН (госпитализация по поводу СН(гСН) или неотложное обращение по поводу СН) или сердечно-сосудистая смерть

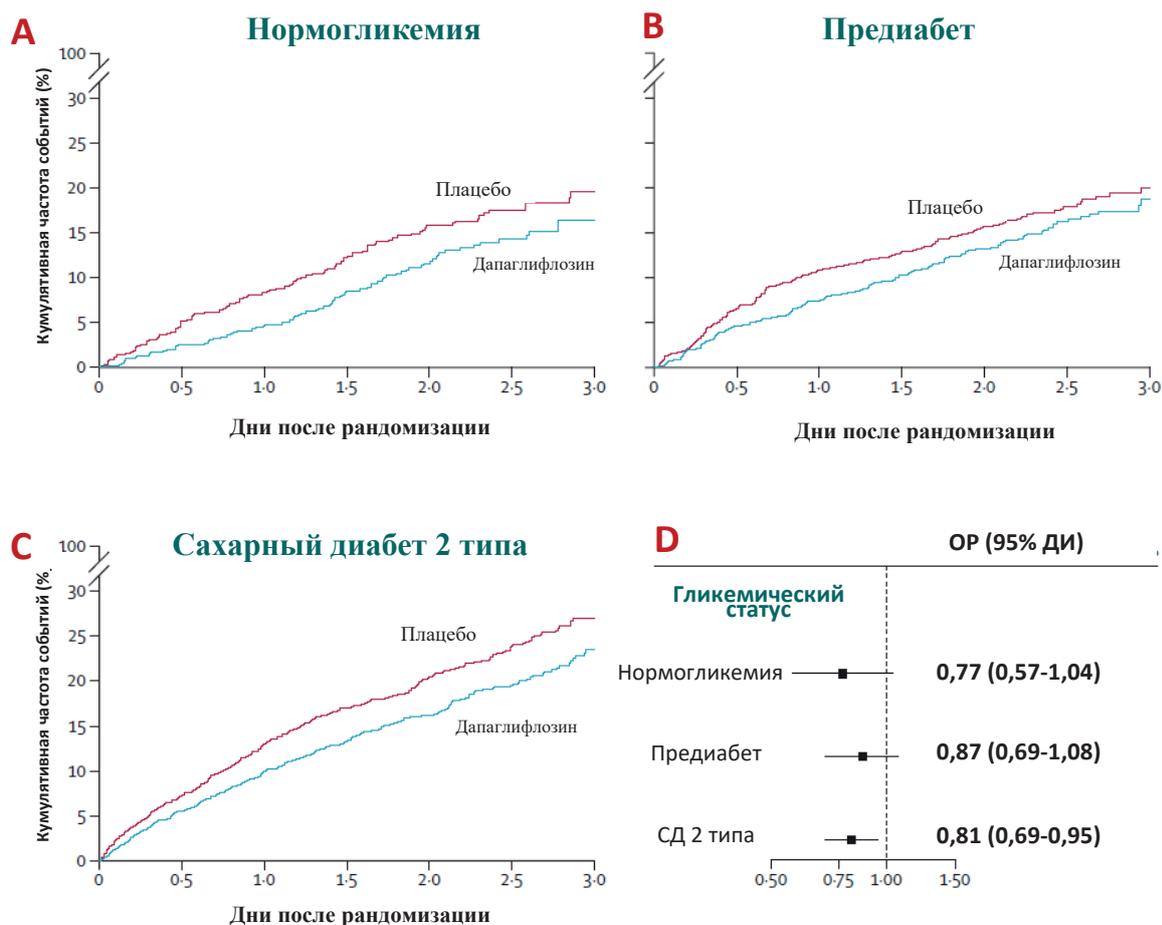


Рисунок 6. Кривые Каплана-Мейера для первичной комбинированной точки в исследовании DELIVER (дапаглифлозин по сравнению с плацебо) при нормогликемии (А), предиабете (В), СД 2 типа (С) и график основных результатов (D)

дали СД 2 типа, причем у 14% диагноз был установлен впервые, 18% имели предиабет и лишь у 32,2% не регистрировалось нарушение углеводного обмена. Кроме того, по данным многочисленных исследований убедительно показано, что пациенты независимо от тяжести нарушения углеводного обмена имеют повышенный риск развития ХСН и ассоциируются с неблагоприятными клиническими исходами и высокой смертностью. Таким образом, ХСН и нарушение углеводного обмена взаимноотягчающих состояния, которые часто сосуществуют вместе, связаны с высокой летальностью и инвалидностью.

В связи с выше представленными данными представлялось особенно интересным влияние терапии дапаглифлозина в зависимости от тяжести гликемии у пациентов с СН и значением ФВ более 40%. Аналогично работе DAPA-HF был проведен вторичный анализ оценки эффективности и безопасности дапаглифлозина с учетом гликемического контроля у пациентов, включенных в исследование DELIVER. Всем пациентам проводилась оценка HbA1c и в дальнейшем были сформированы 3 группы в зависимости от гликемического статуса: пациенты с СД 2 типа и HbA1c выше 6,5% (n=3150), с предиабетом и уровнем HbA1c 5,7–6,4% (n=1934) и без наруше-

ния углеводного обмена и показателем HbA1c <5,7% (n=1175). В группе пациентов с СД 2 типа дополнительно оценивалась эффективность терапии дапаглифлозином в зависимости от исходного уровня HbA1c (>7,1% и < 7,1%), продолжительности СД 2 типа (более и менее 10 лет) и получаемой сахароснижающей терапии (метформин (58,5%), инсулины (30%), иДПП-4 (16,8%), ПСМ (21,5%), АР ГПП-1 (2,2%)). Полученные данные в ходе субанализа не показали статистической гетерогенности по основным результатам оценки первичных и вторичных точек во всех выделенных подгруппах.

Таким образом, по результатам проведенного анализа было убедительно показано, что дапаглифлозин независимо от наличия и тяжести нарушения углеводного обмена снижал риск первичной комбинированной точки в одинаковой степени в трех выделенных подгруппах: с СД, без СД и у больных с предиабетом (рис. 6). Кроме того, благоприятный эффект не зависел от исходного уровня HbA1c, длительности СД и получаемой антидиабетической терапии. Следовательно, клинические преимущества дапаглифлозина у пациентов с СН распространяется на весь диапазон ФВ, что является абсолютно выдающимся событием, причем, данный эффект не зависел от уровня глике-

мии, длительности диабета и получаемой сахароснижающей терапии, что гораздо расширили возможности применения иНГЛТ2 типа у более широкой популяции людей.

Эффективность дапаглифлозина при СНсФВ в зависимости функции почек

Один из выдающихся нефрологов, сэр Ричард Брайт был первым, кто показал тесную взаимосвязь между ХБП и развитием ССЗ. В настоящее время ХБП получает все большее признание как глобальная проблема современного мира, представляющее огромное медицинское и финансовое бремя на общество и системы здравоохранения с распространенностью ~13,4% во всем мире. По данным крупных метаанализов отмечалось экспоненциальное увеличение риска смертности от ССЗ по мере снижения СКФ или повышения альбуминурии даже после поправки на другие установленные факторы риска. Известно, что 50% всех пациентов с тяжелой стадией почечной дисфункции имеют ССЗ, а смертность от кардиоваскулярных причин у таких больных составляет от 40% до 50% всех летальных исходов по сравнению с пациентами без ХБП. Кроме того, наличие ХБП у пациентов СД 2 типа ассоциируется со снижением ожидаемой продолжительности жизни на 16 лет, а прогрессия ХБП до поздних стадий сокращает ее еще больше до 25 лет.

При СД 2 типа ХБП часто сочетается с СН, представляя наиболее распространенную коморбидную патологию. Помимо этого, наличие ХБП ограничивает возможности применения ряда препаратов из-за высокого риска нежелательных явлений. На сегодняшний день представители 2-х классов сахароснижающих препаратов (АР ГПП-1, иНГЛТ2 типа) помимо кардиоваскулярных преимуществ, показали ренопротективные эффекты у пациентов с СД 2 типа. Следует отметить, что в настоящее время только иНГЛТ2 типа изучены на предмет влияния на СС и почечные исходы у пациентов как с СД, так и без. В исследовании DAPA-СКД дапаглифлозин показал благоприятное влияние на функцию почек и снижение развития первичного исхода, которая определялась как устойчивое снижение рСКФ не менее чем на 50%, ТПН или смерть от почечных или СС-причин на 39% (ОР: 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо [15]. В работе DAPA-HF отмечалось снижение относительного риска почечных исходов на 29% (ОР: 0,71; 95% ДИ: 0,44–1,16), однако статистически не значимо ($p = 0,17$), что может быть связано с относительно коротким периодом наблюдения (18,2 месяца). В изначально запланированном субанализе исследования DELIVER оценивалось влияние дапаглифлозина на почечные исходы и влияние препарата на СС точки в зависимости от исходного уровня рСКФ. Результаты анализа продемонстрировали, что лечение дапаг-

лифлозином ассоциировалось со снижением риска смерти от ССЗ или декомпенсации по поводу СН независимо от исходной функции почек и наличия СД. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от уровня рСКФ: >60 мл/мин/1,73 м², 45–59 мл/мин/1,73 м² и менее 45 мл/мин/1,73 м². Между сравниваемыми 3 группами не отмечалась статистически достоверной разницы ($p=0,34$). После первоначального ожидаемого резкого снижения рСКФ в группе дапаглифлозина отмечалось замедление прогрессирования почечной дисфункции до терминальной стадии в долгосрочной перспективе с одинаковой частотой нежелательных явлений по сравнению с группой получавших плацебо. Разницы между группами в снижении почечной комбинированной точки, включающей устойчивое снижение рСКФ $\geq 50\%$, терминальную стадию почечной недостаточности, смерть вследствие осложнений со стороны почек не достигла статистической достоверности, но стоит отметить, что в группе дапаглифлозина общая частота событий была ниже. Таким образом, в предварительно заданном анализе рандомизированного клинического исследования DELIVER по почечным исходам у пациентов с СН и умеренно сниженной или сохраненной ФВ дапаглифлозин снижал риск смерти из-за СС-причин или ухудшения СН независимо от исходной функции почек. Более того, лечение дапаглифлозином замедляло скорость снижения рСКФ по сравнению с плацебо, с одинаковой частотой нежелательных явлений между группами, однако, статистически достоверной разницы по почечным исходам не наблюдалось.

Объединенный анализ исследований DAPA-HF и DELIVER – основные результаты во всем спектре ФВ ЛЖ и возможности раннего назначения класса иНГЛТ-2

В изначально запланированном субанализе исследований DAPA-HF и DELIVER была задана первичная конечная точка, которая представляла собой совокупность времени до первого случая ухудшения СН или смерти от сердечно-сосудистых причин. В объединенном метаанализе исследований DAPA-HF и DELIVER (11 007 участников) было продемонстрировано, что терапия дапаглифлозином приводило к снижению каждой из заранее определенных конечных точек: смерти от сердечно-сосудистых причин или от любой причины на 14% и 10% соответственно, общее количество (первичных и повторных) госпитализаций по поводу СН на 29% и смерти от ИМ или инсульта на 10% у больных с СН независимо от значений фракций выброса (рис. 7). Число пациентов с СН, нуждающихся в лечении (NNT) в среднем в течение 22 месяцев для предотвращения одной смерти от сердечно-сосудистых причин, составило 68 (95% ДИ 39–281). Кроме того, еще одной важной составляющей для проведения объединенного ана-

лиза DAPA-HF и DELIVER являлись неожиданные результаты соответствующего анализа исследований EMPEROR, который показал снижение благоприятного влияния терапии эмпаглифлозина по мере увеличения ФВ ЛЖ с очевидной потерей эффекта у пациентов с ФВ выше 60%. Несмотря на то, что снижение эффекта наблюдалось и в других исследованиях связанных с блокаторами нейрогуморальных систем (CHARM (кандесартан), TOPCAT (спиронолактон), PARADIGM-HF (сакубитрил/валсартан)) это стало неожиданностью, учитывая отличительный механизм действия иНГЛТ2 типа. Как результаты исследования DELIVER, так и объединенный анализ данных DAPA-HF и DELIVER продемонстрировал одинаковый эффект от терапии дапаглифлозином у пациентов с СН независимо от фенотипа, в том числе и у пациентов СН с улучшенной ФВ (18% участников, включенных в исследование). Риск возникновения первичной конечной точки при лечении дапаглифлозином уменьшался на 26% (ОР 0,74, 95% ДИ 0,56–0,97), наблюдалось снижение смертности от ССЗ на 38% (ОР 0,62, 95% ДИ 0,41–0,96) по сравнению с общей популяцией. Важно, что терапия дапаглифлозином ассоциировалась со значительным улучшением качества жизни, через 4 недели терапии отмечалось улучшение функционального класса по NYHA [13,14]. Таким образом, результаты исследования DELIVER согласуются с выводами, полученными в DAPA-HF, следовательно, на сегодняшний день дапаглифлозин является единственным препаратом клинически и статистически достоверно улучшающий прогноз у пациентов с СН независимо

от фенотипа, ФВ, возраста, наличия и длительности СД, уровня HbA1c и получаемой сахароснижающей терапии.

На основании данных полученных в исследованиях DELIVER и EMPEROR-Preserved, в 2023 году консенсус экспертов ACC-2023 внесли некоторые изменения в соответствующие клинические рекомендации и рекомендуют иНГЛТ-2 в качестве 1-й линии терапии СН-сФВ для снижения риска смерти от ССЗ/гСН и улучшения качества жизни независимо от наличия СД (класс рекомендации IIa). Инициация терапии иНГЛТ-2 возможна как на амбулаторном, так и на стационарном этапе у пациентов с декомпенсированной СН при достижении клинической стабилизации. Вместе с тем в текущем году ожидаются отечественные алгоритмы ведения пациентов с ХСН, в которых по предварительному представленному проекту клинических рекомендаций эксперты рекомендуют рассмотреть возможность приема дапаглифлозина/ эмпаглифлозина с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти у пациентов с ХСН и ФВ более 40% с самым высоким классом рекомендации (ЕОК IA).

Таким образом, иНГЛТ 2 типа снижают риск клинических событий у широкого круга пациентов с СН, независимо от фракции выброса, диабетического статуса или получаемой терапии и рекомендованы пациентам с СН на самых ранних стадиях с целью снижения госпитализации, смертности и заболеваемости. Кроме того, учитывая высокую распространённость коморбидной патологии, предрасполагающих развитие СН-сФВ у этих больных, таких как СД и ХБП, иН-

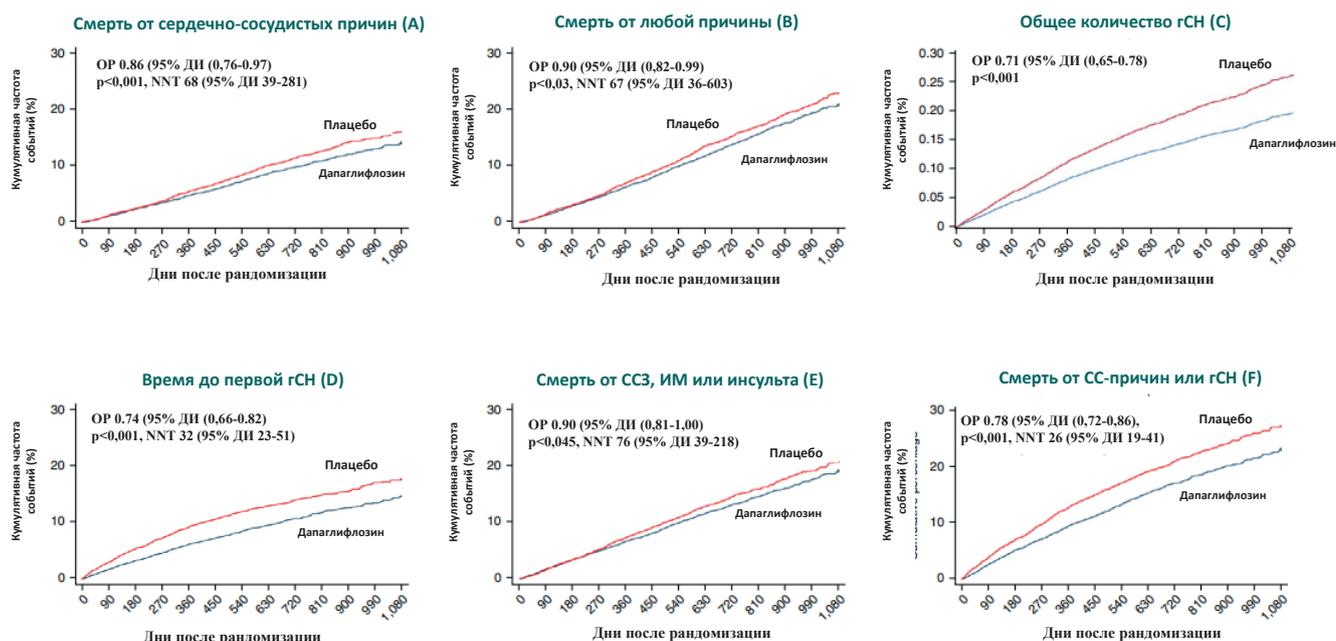


Рисунок 7. Объединенный анализ исследований DAPA-HF и DELIVER: влияние дапаглифлозина на клинические исходы во всем диапазоне ФВ. Смерть от сердечно-сосудистых причин (а); смерть от всех причин (б); общее количество госпитализаций по поводу СН (с); время до первой госпитализации по поводу СН (д); смерть от ССЗ, инфаркта миокарда или инсульта(е); смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН (ф)

ГЛТ2 типа могут быть потенциально полезными для широкой популяции пациентов. В свою очередь, все руководящие принципы по ведению пациентов с СН на основании результатов крупных рандомизированных исследований постулируют, что иНГЛТ2 типа являются базовыми препаратами для лечения пациентов с СН независимо от ФВ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД рекомендуют назначение иНГЛТ 2 типа при наличии или высоком риске развития ХСН и/или ХБП в независимости от уровня HbA1c пациентам с СД 2 типа для снижения риска госпитализации по поводу СН, сердечно-сосудистых событий и снижения рисков прогрессирования ХБП.

Заключение

Терапия СН-сФВ на протяжении нескольких десятилетий сфокусирована на лечении сопутствующих

заболеваний, таких как СД 2 типа, АГ, ИБС, ожирения и при необходимости инициации терапии диуретиками для улучшения качества жизни. Однако, на сегодняшний день достигнут большой прогресс в лечении СН-сФВ. Результаты исследования DELIVER убедительно показали, что дапаглифлозин снижал комбинированный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН у пациентов с ФВ более 40%, в том числе и у больных с улучшившееся ФВ. Данный эффект наблюдался во всех подгруппах, включая пациентов с СД2 и без него в независимости от рСКФ. В настоящее время РКИ привели к изменению парадигмы, сделав иНГЛТ2 типа неотъемлемой частью базовой терапии пациентов с СН независимо от ФВ ЛЖ. Таким образом, иНГЛТ2 типа рекомендованы на самых ранних стадиях СН и пациентам с высоким риском развития недостаточности кровообращения.

Литература/References

- Theofilis P, Oikonomou E, Tsioufis K, Tousoulis D. Diabetes Mellitus and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiologic Mechanisms, and the Role of SGLT2 Inhibitors. *Life (Basel)*. 2023 Feb 10; 13(2):497. doi: 10.3390/life13020497.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405–12.
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017 Apr;3(1):7–11. doi: 10.15420/cfr.2016: 25:2.
- Clark H, Rana R, Gow J, Pearson M, van der Touw T, Smart N. Hospitalisation costs associated with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review. *Heart Fail Rev*. (2022) 27:559–72. 10.1007/s10741-021-10097-7.
- Upadhye B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management. *Clin Cardiol*. 2020 Feb; 43(2):145–155. doi: 10.1002/clc.23321. Epub 2019 Dec 26.
- Vijay K, Neuen BL, Lerma EV. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardiorenal Med*. 2022;12(1):1–10. doi: 10.1159/000520909. Epub 2021 Nov 19.
- Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Sep; 22(9):1607–1618. doi: 10.1111/dom.14074. Epub 2020 Jun 3.
- Cai X, Liu X, Sun L, He Y, Zheng S, Zhang Y, Huang Y. Prediabetes and the risk of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Aug;23(8):1746–1753. doi: 10.1111/dom.14388. Epub 2021 Apr 8.
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23: 352–380.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79(17):e263–e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
- Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jul; 23(7):1217–1225. doi: 10.1002/ehf.2249. Epub 2021 Jun 9.
- Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*. 2022 Sep; 28(9):1956–1964. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4. Epub 2022 Aug 27.
- Ostrominski JW, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, Desai AS, Dobreanu D et al. Dapagliflozin and New York Heart Association functional class in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2022 Oct; 24(10):1892–1901. doi: 10.1002/ehf.2652. Epub 2022 Aug 27.
- 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- https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-19. EDN: FTNBW.

Отношения и деятельность: нет.

Татьяна Ю. Д., д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: 8 (916) 670-02-12. Email: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. Scopus Author ID: 7003771623,

***Измайлова М. Я.**, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-1385-0245. Email: maremizm@gmail.com,

Лобанова К. Г. — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-3656-0312.

*Автор, ответственный за переписку: maremizm@gmail.com

Рукопись получена 06.11.2023 Рецензия получена 04.12.2023 Принята к публикации 19.12.2023

Relationships and Activities: none.

Tatyana Yu. Demidova — MD, professor, head of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. E-mail: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ScopusAuthorID: 7003771623,

***Mariam Ya. Izmailova** — assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: 0000-0002-1385-0245,

Kristina G. Lobanova — Can. Sci (med), assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: 0000-0002-3656-0312.

*Corresponding author: maremizm@gmail.com

Received: 06.11.2023 Revision Received: 04.12.2023 Accepted: 19.12.2023



Особенности ведения пациентов с гиперпролактинемией при объемных образованиях гипоталамо-гипофизарной области на примере клинического случая

Фролова Т. М., Воротникова С. Ю., Шутова А. С., Дзеранова Л. К.

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гиперпролактинемия представляет собой стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, возникающий на фоне повышения уровня пролактина, наиболее характерными проявлениями которого являются дисфункция репродуктивной системы и нарушения жирового и углеводного обменов, включающие изменение массы тела, дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность. В данной работе представлен клинический случай гиперпролактинемии у юноши с объемным образованием гипоталамо-гипофизарной области и особенности дифференциальной диагностики пролактиномы и краниофарингиомы. В статье продемонстрировано, что инициация лечения дофаминомиметиками способствует установлению правильного диагноза и определению дальнейшей тактики ведения – терапевтической или хирургической.

Ключевые слова: Гиперпролактинемия, краниофарингиома, пролактинома, агонисты дофаминовых рецепторов.

Для цитирования: Фролова Т. М., Воротникова С. Ю., Шутова А. С., Дзеранова Л. К. Особенности ведения пациентов с гиперпролактинемией при объемных образованиях гипоталамо-гипофизарной области на примере клинического случая. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 64-69. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-28

Management peculiarities of patients with hyperprolactinemia in case of mass formations of the hypothalamic-pituitary region: a clinical case

Tatyana M. Frolova, Svetlana Yu. Vorotnikova, Aleksandra S. Shutova, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hyperprolactinemia is a condition characterized by persistently elevated blood prolactin level. The most prominent manifestations of it are reproductive dysfunction, as well as fat and carbohydrate metabolism disorders, including body weight gain, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, and insulin resistance. We describe here a case of hyperprolactinemia in a young man and perform differential diagnosis of prolactinoma with craniopharyngioma. The article demonstrates that initiation of treatment with dopamine agonists allows us to make a correct diagnosis and to determine optimal tactic of management – either therapy or surgery.

Key words: Hyperprolactinemia, craniopharyngioma, prolactinoma, dopamine receptor agonists, stalk effect.

For citation: Tatyana M. Frolova, Svetlana Yu. Vorotnikova, Aleksandra S. Shutova, Larisa K. Dzeranova. Management peculiarities of patients with hyperprolactinemia in case of mass formations of the hypothalamic-pituitary region: a clinical case. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 64-69. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-28

Актуальность

Гиперпролактинемия представляет собой стойкое избыточное содержание пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, возникающий на фоне повышения уровня пролактина, наиболее характерными проявлениями которого являются патологические изменения

репродуктивной системы, а также метаболические нарушения, проявляющиеся избыточной массой тела, ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе [1]. В зависимости от этиологического фактора гиперпролактинемия разделяется на физиологическую – обусловленную беременностью, лактацией, коиту-

сом, физической нагрузкой и психо-эмоциональным напряжением – и патологическую. Распространенность последней колеблется от 10 до 30 случаев на 100 тысяч человек [2,3,4]. Наиболее частой причиной гиперпролактинемии является наличие лактотрофной аденомы – пролактиномы, на долю которой приходится около 30% – 40% всех гормонально-активных аденом гипофиза. Избыточная секреция ПРЛ у мужчин проявляется снижением или отсутствием либидо и потенции, бесплодием, гинекомастией.

Причиной патологической гиперпролактинемии также могут выступать объемные образования гипоталамо-гипофизарной области – нелактотрофные аденомы гипофиза, кисты, гранулематозные и инфильтративные заболевания гипоталамо-гипофизарной области, приводящие к развитию stalk-эффекта (сдавление ножки гипофиза, обуславливающее нарушение поступления дофамина к лактотрофам) [5,6]. Примерно в 2,3% процентах случаев таким образованием является краниофарингиома (КФ), чаще у пациентов детского и подросткового возраста [7].

Краниофарингиома имеет низкую степень гистологической злокачественности и формируется из остатков эпителия кармана Ратке. Выявляемость данной патологии от 0,5 до 2 случаев на миллион человек в год [8]. Локализуется КФ в sellarной и parasellarной областях и из-за своего расположения нередко приводит к тяжелым эндокринным последствиям, в том числе и к дисбалансу энергообмена с развитием ожирения или кахексии [9].

Необходимо подчеркнуть, что значимым компонентом клинической картины гиперпролактинемии любой этиологии может являться усиление аппетита, что, в совокупности с метаболическими нарушениями, приводит к увеличению массы тела и ожирению [10, 11].

Учитывая механизмы, реализующие эффекты ПРЛ, наиболее вероятными причинами увеличения массы тела при патологической гиперпролактинемии являются: 1) повышение аппетита, обусловленное орексигенным эффектом ПРЛ, 2) изменения метаболизма жировой ткани: активация адипогенеза, ингибирование липогенеза, снижение секреции адипонектина и лептинорезистентность, 3) уменьшение энергозатрат вследствие нарушения трансдифференциации белых адипоцитов в бурые [12, 13].

По результатам проведенных исследований отмечена зависимость частоты метаболических нарушений от уровня повышения пролактина [15, 16]. Избыточная масса тела и/или ожирение выявлены у 40% больных с умеренной гиперпролактинемией и у 46% – с выраженной гиперпролактинемией (более 2000 мЕД/л) [14]. В исследовании A. Colao среди 219 пациентов с патологической гиперпролактинемией жалобы на увеличение веса наблюдались у 94% женщин и 53% мужчин [15].

Выявление этиологии гиперпролактинемии – важнейший аспект персонализированного подхода к ведению пациентов, определяющий дальнейшую тактику: консервативную или хирургическую.

В данном клиническом случае подчеркивается значимость своевременной дифференциальной диагностики синдрома гиперпролактинемии при наличии объемного образования гипоталамо-гипофизарной области для правильной постановки диагноза, улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

Клинический случай

У пациента А., 19 лет, заболевание манифестировало в декабре 2018 г. с нарушениями полей зрения и прогрессирующего увеличения массы тела на 11 кг за 3–4 месяца (вес 78 кг, ИМТ 25,2 кг/м²) (рис. 1, рис. 2). Пациент с 11 лет отмечал прибавку в весе, повышение аппетита, редкие головные боли. Несмотря на соблюдение правильного питания, регулярные занятия спортом в течение двух лет, достичь снижения массы тела не удавалось. При стационарном обследовании в январе 2019 г. выявлено сужение полей зрения, преимущественно левого глаза с латеральной стороны



Рисунок 1. Внешний вид пациента до терапии (2018 г.)



Рисунок 2. Внешний вид пациента на фоне терапии (2020 г.)

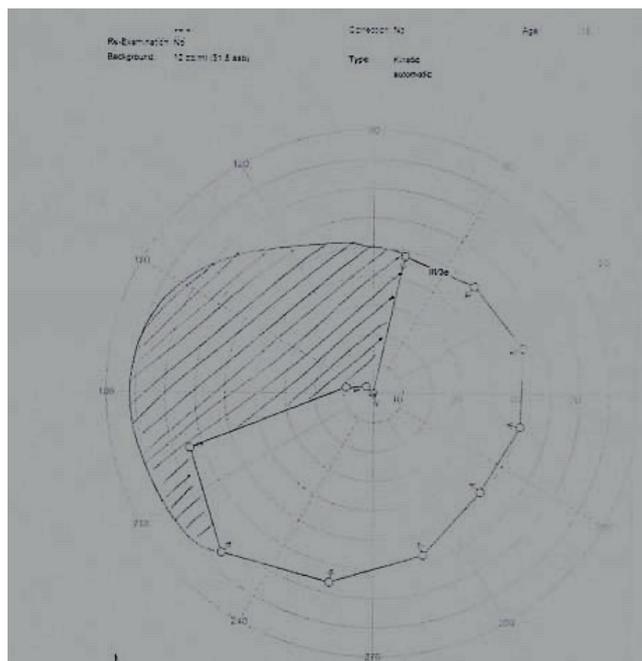


Рисунок 3. Компьютерная периметрия, левый глаз, 2019 г.

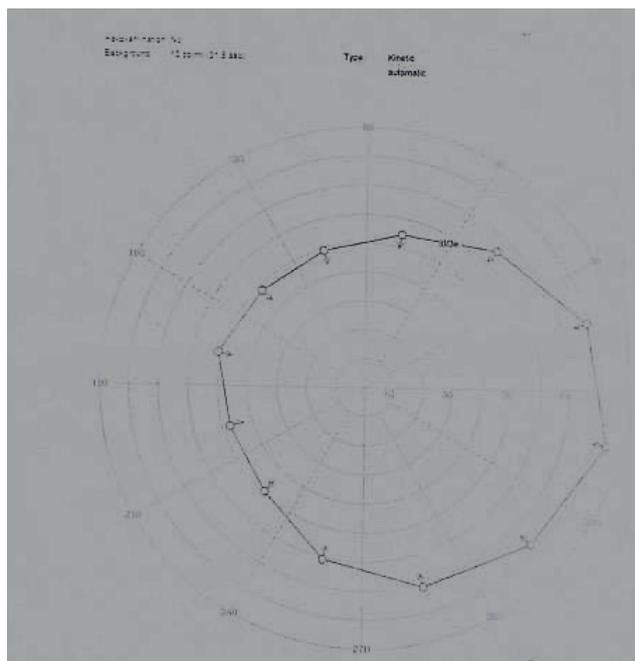


Рисунок 4. Компьютерная периметрия, правый глаз, 2019 г.

(рис. 3, рис. 4), отмечено повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови до 21613 мЕд/л (109–557). По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлено кистозно-солидное опухолевое образование, размерами 28x26x42 мм (рис. 5, рис. 6; таб. 1). МРТ-признаки в большей степени соответствовали краниофарингиоме. Установлено наличие вторичного гипотиреоза – тироксин свободный (Т₄ св.) – 5.73 пмоль/л (8–20), тиреотропный гормон (ТТГ) – 3.43 мкМЕ/мл (0.3–4.0) (таб. 2). Иницирована терапия каберголином 0.25 мг 2 раза в неделю, левотироксин-ом натрия- 25–50 мкг/сут (через день).

Таблица 1
Динамика изменения размеров пролактиномы на фоне терапии

Дата	Размеры пролактиномы, мм
01.2019	28 x 26 x 42
02.2019	24 x 23 x 35
06.2019	21 x 22 x 21
03.2020	6,5 x 15 x 17
05.2021	4 x 12 x 13

При обследовании в феврале 2019 г. на фоне терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров новообразования до 24x23x35 мм, выраженного снижения уровня ПРЛ в крови до 84,42 мЕд/л, однако зрительные нарушения сохранялись. На фоне приема левотироксина натрия достигнута компенсация вторичного гипотиреоза (Т₄ св. – 12,8 пмоль/л). В апреле 2019 г. пациент впервые находился на стационарном обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: уровень ПРЛ снизился до 30,8 мЕд/л (60–510), в связи с чем доза каберголина уменьшена до 0.25 мг в неделю. Впер-

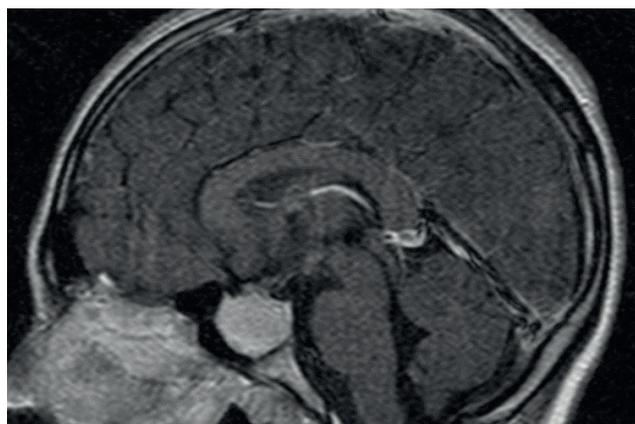


Рисунок 5. МРТ головного мозга, до лечения (сагиттальная проекция, 2019 г.)

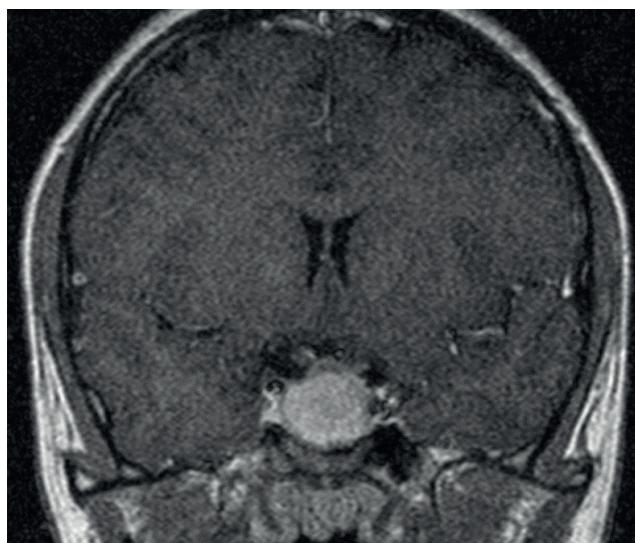


Рисунок 6. МРТ головного мозга, до лечения (коронарная проекция, 2019 г.)

Таблица 2
Динамика лабораторных показателей

Дата	Гормональный профиль					
	ПРЛ, мЕд/л	Каберголин, мг/неделю	ТТГ, мкМЕ/мл	T ₄ св., пмоль/л	Левотироксин натрия, мкг/сутки	Тестостерон, нмоль/л
01.2019	21613.5	—	3.43	5.73	—	—
02.2019	84.42	0.5	2.58	12.8	25/50 ¹	—
04.2019	30.8	0.25	—	11.2	25/50 ¹	9,57
06.2019	137.8	0.25	—	12.2	50	13.6
03.2020	219.2	0.125	2.41	11.6	50	—
05.2021	104.1	0.125	2.58	14.3	50	17.1

¹ прием через день

вые выявлен нормогонадотропный гипогонадизм: тестостерон 9,57 нмоль/л, лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 2,85 ЕД/л, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – 2,06 Ед/л. На фоне приема левотироксина 25/50 мкг через день уровень T₄ св. – 11,2 пмоль/л, увеличена ежедневная доза левотироксина натрия до 50 мкг. Отмечался регресс хиазмального синдрома, однако прогрессировало снижение остроты зрения на левый глаз (на 0.1). Пациент консультирован нейрохирургом, рекомендовано хирургическое лечение, в связи с чем в июне 2019 г. повторно планово госпитализирован. При обследовании на фоне приема 0.25 мг каберголина 1 раз в неделю, уровень пролактина оставался в пределах референсного интервала – 137 мЕд/л. По данным МРТ головного мозга отмечалась положительная динамика, размеры образования: 21*22*21 мм. Осмотрен офтальмологом, сохранялось выпадение поля зрения левого глаза с латеральной стороны без отрицательной динамики. При повторной консультации нейрохирурга, в связи с высокой чувствительностью образования к терапии малыми

дозами каберголина, абсолютных показаний к оперативному лечению не наблюдалось, рекомендовано продолжить медикаментозную терапию в прежнем объеме. На фоне дальнейшего лечения гиперпролактинемии уровень тестостерона восстановился.

Ввиду высокой чувствительности к препарату пациенту по месту жительства был скорректирован прием каберголина до 0,125 мг/неделю (1/4 таблетки).

При госпитализации в марте 2020 г. наблюдался устойчивый тренд положительных изменений: размеры образования гипофиза уменьшились до 6,5*15*17 мм, подтверждена медикаментозная компенсация гиперпролактинемии на фоне терапии минимальными дозами каберголина. Уровень ПРЛ в сыворотке крови находился в пределах референсных значений (ПРЛ 219 мЕд/л), наблюдалось частичное восстановление полей зрения (рис. 7, рис. 8). По согласованию с нейрохирургом принято решение о продолжении консервативной терапии.

При повторной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в мае 2021 г.

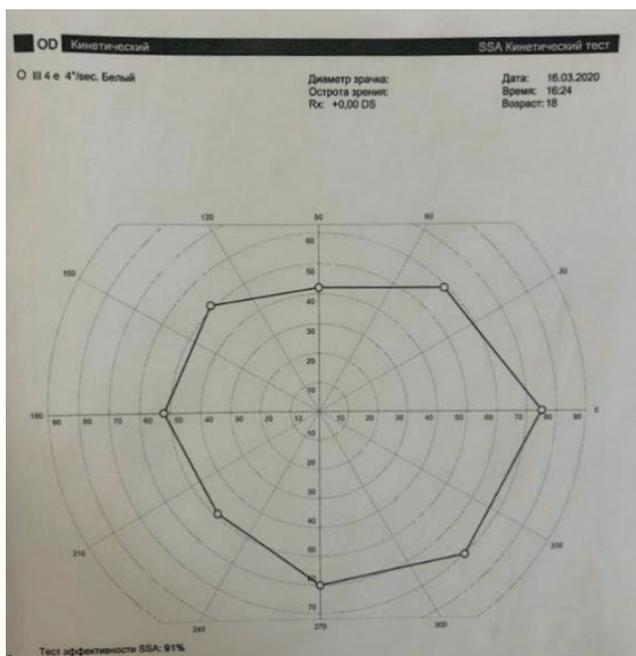


Рисунок 7. Компьютерная периметрия, правый глаз, 2020 г.

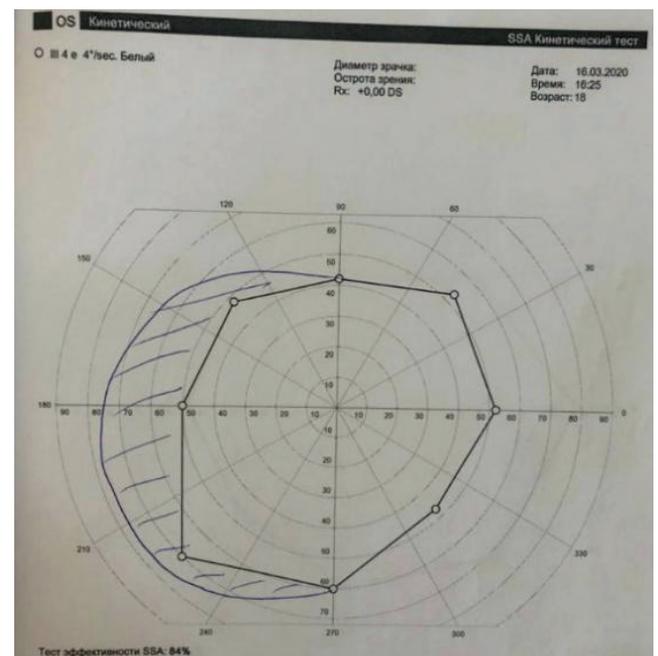


Рисунок 8. Компьютерная периметрия, левый глаз, 2020 г.

сохранялась медикаментозная компенсация гиперпролактинемии (ПРЛ 104,1 мЕд/л), продолжен прием каберголина в прежнем объеме (0,125 мг в неделю). По МРТ – положительная динамика (рис. 9, рис. 10). Масса тела за весь период лечения снизилась с 78 кг до 60 кг (ИМТ 19,8 кг/м²), несмотря на достаточное соблюдение диетотерапии и отсутствие регулярных физических нагрузок.



Рисунок 9. МРТ головного мозга на фоне лечения (коронарная проекция, 2021 г.).

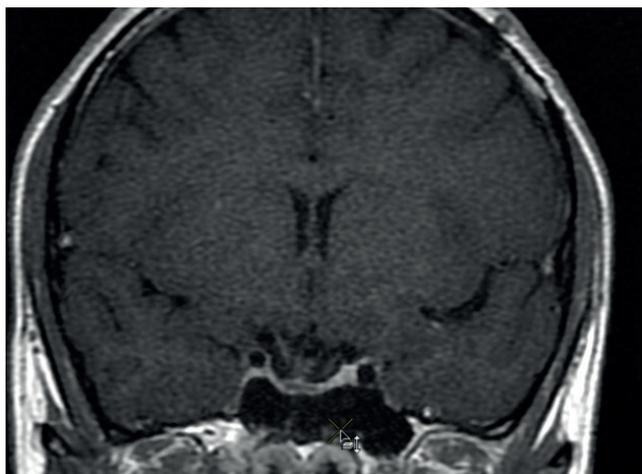


Рисунок 10. МРТ головного мозга на фоне лечения, (сагиттальная проекция 2021 г.).

Обсуждение

Вне зависимости от этиологии, патологическое влияние гиперпролактинемии реализуется в организме сходным образом. Врачу крайне важно корректно

интерпретировать особенности клинической картины, лабораторные данные и эффективность проводимой медикаментозной терапии с целью формирования стратегии лечения пациента.

Направляющим маркером в проведении клинического анализа может служить период от возникновения жалоб до развернутой клинической картины. В представленном нами случае этот промежуток был коротким, первыми симптомами стали нарушение полей зрения и резкий набор массы тела, в то время как при истинной краниофарингиоме клиническая картина развивается постепенно.

Следует подчеркнуть, что окончательный диагноз ставится, основываясь на данных гистологического исследования. Тем не менее показатели лабораторных анализов способны сузить дифференциальный поиск. В представленном клиническом случае, степень выраженности гиперпролактинемии (уровень пролактина сыворотки крови составлял более 20000 мМЕ/мл) при наличии объемного образования хиазмально-селлярной области, несмотря на данные МРТ более свидетельствовала о наличии пролактин-секретирующей опухоли. Согласно литературным данным в случае краниофарингиомы уровень ПРЛ в крови обычно не превышает 3000 мЕд/л. При этом, следует упомянуть, что более высокие значения ПРЛ могут указывать на казуистическое сочетание краниофарингиомы с пролактиномой [17].

Для понимания этиологии гиперпролактинемии необходимо регулярно оценивать эффективность проводимой медикаментозной терапии каберголином. В представленном примере уровень пролактина достиг своих референсных значений уже через 1,5 месяца терапии, наблюдалась положительная динамика размеров аденомы. Однако, такая повышенная чувствительность пролактиномы к лечению является скорее исключением, чем правилом. Тем не менее, отсутствие даже минимальной динамики размеров образования на фоне терапии агонистами дофаминовых рецепторов может свидетельствовать об иной гистологической природе образования (например, о краниофарингиоме) [18].

Несмотря на то, что первоначально объемное образование на МРТ-картине пациента А. было расценено как краниофарингиома, стремительное развитие клинической картины, выраженная гиперпролактинемия и хороший ответ на терапию агонистом дофаминовых рецепторов не оставляет возможности усомниться в диагнозе «пролактинома».

Первоначальное предположение о наличии краниофарингиомы было обусловлено подростковым возрастом пациента, так как пролактиномы, действительно, реже встречаются в детской и подростковой возрастной группе, чем во взрослой популяции.

Оценка эффективности проводимой терапии не только помогает установить предварительный диагноз, но

и является определяющим фактором разрешения дилеммы терапевтической или хирургической тактики ведения. Важность этого выбора определяется последующим качеством и продолжительностью жизни пациентов.

Заключение

Окончательно тип опухоли может быть определен исключительно после осуществления гистологического исследования. Однако инициация консервативного лечения в случае патологической гиперпролактинемии позволяет провести дифференциальную диагностику. В случае пролактиномы лечение агонистами дофамина не только значительно снижает уровень ПРЛ, но и приводит к уменьшению размеров опухоли.

Необходимо отметить, что выжидательный подход с применением медикаментозной терапии позволяет

избежать неблагоприятных исходов оперативного лечения [19]. Агонисты дофаминовых рецепторов способствуют купированию неврологических симптомов, уменьшают размер опухоли у пациентов и нормализуют уровень пролактина в крови [20, 21].

Таким образом, представленный клинический случай наглядно демонстрирует, что применение агонистов дофамина в лечении пролактинсекретирующей аденомы гипофиза сопровождается не только антипролиферативным эффектом по отношению к опухоли и восстановлением репродуктивной функции, но и устраняет негативные метаболические последствия патологической гиперпролактинемии, которые могут являться одним из наиболее ранних проявлений задолго до возникновения неврологической симптоматики.

Литература/References

1. Рымар О.Д., Воевода С.М., Шахтшнейдер Е.В., и др. Частота метаболического синдрома и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет в зависимости от уровня пролактина. Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):180–189. doi: 10.14341/omet12475.
2. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2006;1(1):1–12. doi: 10.1186/2046-4053-1-33.
3. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273–288. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
4. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):265–273. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.
5. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med.* 1977;296(11):589–600. doi: 10.1056/NEJM197703172961103.
6. Bloomgarden E, Molitch ME. Surgical treatment of prolactinomas: cons. *Endocrine.* 2014;47(3):730–3. doi: 10.1007/s12020-014-0369-9.
7. Korkmaz FN, Gökçay Canpolat A, Şahi n M, Çorapçioğlu D. Determination of the frequency of hyperprolactinemia-related etiologies and the etiology-specific mean prolactin levels. *Minerva Endocrinol.* 2021. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03386-8.
8. Hermann LM. *Endocrine Reviews.* 2014;35(3): 513–543. doi:10.1210/er.2013-1115.
9. Астафьева Л.И., Ключкова И.С., Калинин П.Л., и др. Ожирение и кахексия в качестве первых проявлений папиллярной краниофарингиомы. Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):43–49. doi: 10.14341/OMET2018143-49.
10. Woodside B. Prolactin and the hyperphagia of lactation. *Physiol Behav.* 2007;91(4):375–82. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.04.015.
11. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17(3):110–6. doi: 10.1016/j.tem.2006.02.005.
12. Романцова Т.И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина. Ожирение и метаболизм. 2014;11(1):5–18. doi: 10.14341/omet201415-18.
13. Kirsch P, Kunadia J, Shah S, Agrawal N. Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 30:13:1002320. doi: 10.3389/fendo.2022.1002320.
14. Мельниченко Г.А., Марова, Е.И., Романцова Т.И., и др. Результаты длительного наблюдения за больными с умеренной гиперпролактинемией. *Проблемы Эндокринологии.* 2002;48(3):18–22. doi: 10.14341/probl11608.
15. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):325–31. doi: 10.1530/eje.0.1480325.
16. Pereira-Lima JF, Leães CG, Freitas Neto FM, et al. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia. *Res J Endocrinol Metab.* 2013;1:2. doi: 10.7243/2053-3640-1-2.
17. Clark AJ, Cage TA, Aranda D, et al. Treatment-related morbidity and the management of pediatric craniopharyngioma: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;10(4):293–301. doi: 10.3171/2012.7.PEDS11436.
18. Gan HW, Bulwer C, Jeelani O, et al. Treatment-resistant pediatric giant prolactinoma and multiple endocrine neoplasia type 1. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015(1):15. doi: 10.1186/s13633-015-0011-5.
19. Kharb S, Pandit A, Garg MK, Brar KS. Rapid improvement in visual field with cabergoline in suprasellar tumor in a young adult: Clinical dilemma solved and surgery averted. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(6):1052–3. doi: 10.4103/2230-8210.103043.
20. Дзеранова Л.К., Федорова Н.С., Воронникова С.Ю., Пигарова Е.А. Описание клинических портретов пациентов с гиперпролактинемией. Ожирение и метаболизм. 2018;15(3):65–69. doi: 10.14341/omet9866.
21. Астафьева Л.И. Клинико-морфологические особенности и результаты медикаментозного и хирургического методов лечения пролактинсекретирующих макроаденом гипофиза. 2012; Автореф. дис. д. м. н.

Отношения и деятельность: нет.

Воронникова С. Ю. – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru,

Дзеранова Л. К. – д-р. мед. наук, г.н.с., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>, eLibrary SPIN: 2958-5555, e-mail: dzeranovalk@yandex.ru,

Шутова А. С. – аспирант, врач-эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; eLibrary SPIN: 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com,

***Фролова Т. М.** – ординатор; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8590-1224>; e-mail: frolova.tatiana@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку: frolova.tatiana@mail.ru

Рукопись получена 01.09.2023 Рецензия получена 02.10.2023 Принята к публикации 16.10.2023

Relationships and Activities: none.

Svetlana Yu. Voronnikova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; e-mail: bra_svetix@list.ru

Larisa K. Dzeranova – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>, e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Aleksandra S. Shutova – postgraduate student, endocrinologist, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

***Tatyana M. Frolova** – resident, MD, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8590-1224>; e-mail: frolova.tatiana@mail.ru

*Corresponding author: frolova.tatiana@mail.ru

Received: 01.09.2023 Revision Received: 02.10.2023 Accepted: 16.10.2023



Благоприятный исход беременности у пациентки с акромегалией на фоне терапии аналогами соматостатина и каберголином

Князева О. В., Воротникова С. Ю., Волеводз Н. Н., Дзеранова Л. К.

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

Вероятность наступления беременности у женщин с акромегалией достаточно низкая, однако современные методы терапии позволяют достичь компенсации заболевания и восстановления репродуктивной функции.

Мировой опыт ведения беременности у пациенток с акромегалией в настоящее время не достаточен. Вынашивание беременности может быть ассоциировано с повышенным риском как для матери, так и плода в связи с возможным ростом опухоли, развитием метаболических осложнений (сахарный диабет, артериальная гипертензия).

В настоящей статье описан случай благополучного течения беременности у женщины с активной формой акромегалии, наступившей на фоне терапии аналогами соматостатина.

Ключевые слова: Акромегалия, беременность, ИРФ-1, гормон роста, аденома гипофиза, пролактин.

Для цитирования: Князева О. В., Воротникова С. Ю., Волеводз Н. Н., Дзеранова Л. К. Благоприятный исход беременности у пациентки с акромегалией на фоне терапии аналогами соматостатина и каберголином. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 70-74. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-29

Successful pregnancy in a patient with acromegaly after somatostatin analogues and cabergoline treatment. therapy with somatostatin analogues and cabergoline

Olga V. Knyazeva, Svetlana Yu. Vorotnikova, Natal'ya N. Volevodz, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The probability of pregnancy in women with acromegaly is relatively low, however modern therapy approaches make it possible to achieve disease compensation and improve reproductive function.

World expert's experience in managing pregnancy in patients with acromegaly is currently insufficient. Pregnancy may be associated with an increased risk for both mother and fetus due to the possible growth of the tumor, the development of metabolic complications (diabetes mellitus, arterial hypertension).

This article describes a case of a successful pregnancy in a woman with active acromegaly occurring after somatostatin analogues and cabergoline treatment.

Keywords: Acromegaly, pregnancy, IGF-1, growth hormone, pituitary tumor, prolactin.

For citation: Olga V. Knyazeva, Svetlana Yu. Vorotnikova, Natal'ya N. Volevodz, Larisa K. Dzeranova. Successful pregnancy in a patient with acromegaly after somatostatin analogues and cabergoline treatment. therapy with somatostatin analogues and cabergoline. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 70-74. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-29

Актуальность

Нарушение менструальной функции является частым симптомом у женщин с акромегалией [1], [2], [3]. Изменения гормонального профиля при акромегалии приводят к нарушению репродуктивной функции посредством прямого влияния соматотропного гормона (СТГ) на яичники, матку, через эффекты

ИРФ-1, а также вследствие развития гипогонадизма ввиду масс-эффекта опухоли на ткань гипофиза [4]. Кроме того, более чем у половины пациенток с акромегалией отмечается избыточная секреция пролактина, которая наблюдается при крупных объемных образованиях на фоне компрессии ножки гипофиза аденомой, снижении транспорта дофамина к лак-

тотрофам или при смешанном характере секреции опухоли [5].

Развитие инсулинорезистентности при данном заболевании также является одним из факторов нарушения менструального цикла, отмечается умеренная гиперандрогения за счет повышения продукции андрогенов в яичниках [6], снижения синтеза глобулина, связывающего половые гормоны, и, соответственно, повышения клиренса андрогенов [7].

Вышеперечисленные механизмы могут работать каждый по отдельности или все вместе и, таким образом, обуславливать нарушения менструального цикла, развитие синдрома поликистозных яичников, ановуляцию, что снижает вероятность наступления самостоятельной беременности у женщин с акромегалией. Однако применение современных методов медикаментозной терапии обеспечивает эффективный контроль активности акромегалии и приводит к нормализации обменных процессов в организме, в том числе и восстановлению фертильности.

Клинический случай

Пациентка Ш., 35 лет, впервые отметила укрупнение кистей рук и боли в области спины в 24 года, по поводу чего обратилась к неврологу. При обследовании выполнено МРТ головного мозга, выявлена аденома гипофиза размерами 1,6x1,4x1,0 см, распространяющаяся параселлярно влево и охватывающая магистральные сосуды (Рис. 1).

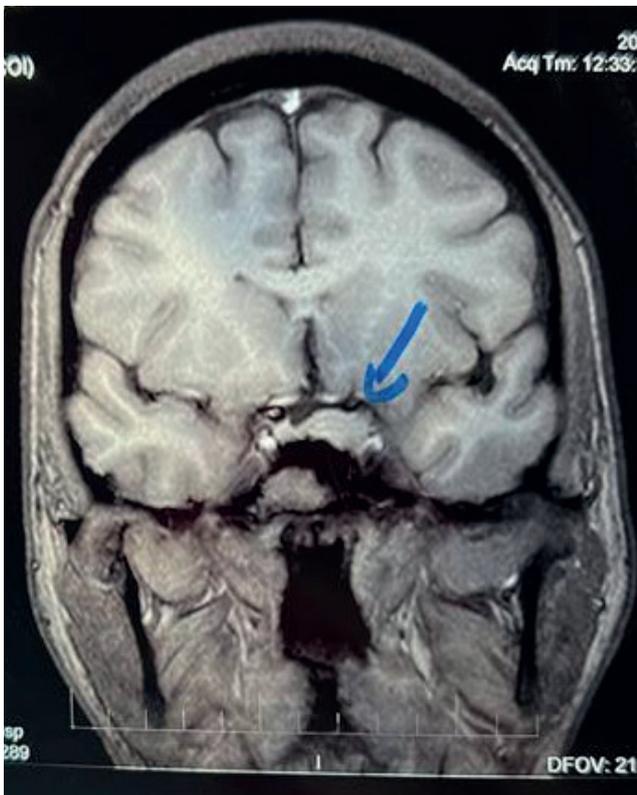


Рисунок 1. Макroadенома гипофиза у пациентки Ш. с параселлярным распространением влево, охватывающая магистральные сосуды

По данным гормонального анализа отмечено значимое повышение ИРФ-1—929 нг/мл (121–336), СТГ — 176 (0,2–13) мЕд/л, ПРЛ — 701 мЕд/л (109–557). Учитывая совокупность инструментальных и лабораторных методов обследования, поставлен диагноз акромегалии, рекомендовано оперативное лечение, от которого пациентка отказалась. Иницирована терапия аналогами соматостатина пролонгированного действия (октреотид 20 мг 1 раз в 28 дней) в комбинации с агонистами дофамина (каберголин 1 мг в неделю).

При динамическом обследовании отмечена нормализация уровня пролактина с отсутствием должного снижения ИРФ-1 (ПРЛ — 184 мЕд/л, ИРФ — 1—416 нг/мл). Ввиду декомпенсации доза октреотида увеличена до 30 мг 1 раз в 28 дней. По данным повторного МРТ через 6 месяцев терапии динамики размеров аденомы не отмечено.

На фоне проводимого лечения в течение года медикаментозной ремиссии акромегалии достичь не удалось (ИРФ-1 в пределах 384–467 нг/мл (121–336)), однако наступила самостоятельная беременность (в-ХГЧ 1724 единицы измерения), последняя инъекция Октреотида в дозе 30 мг выполнена за 1 месяц до подтверждения беременности, после чего терапия была отменена.

На сроке гестации 12–13 недель исследован уровень ИРФ-1—771 нг/мл, далее на протяжении беременности гормональный профиль не оценивался.

Со слов пациентки, состояние в первом и во втором триместрах гестации оставалось удовлетворительным, отметила уменьшение частоты головных болей, отечности и дискомфорта в суставах.

По данным ультразвукового, лабораторного исследования и результатам скрининга аномалий развития плода выявлено не было, размеры соответствовали гестационному сроку. Патологии кровотока в артериях пуповины в 28–29 недель не отмечено.

При оценке гликемии в ходе глюкозотолерантного теста тощаковые и нагрузочные показатели глюкозы соответствовали целевым значениям. Артериальное давление при плановых посещениях акушера-гинеколога в пределах 120/80 мм рт. ст. На 39 неделе беременности пациентке выполнено плановое кесарево сечение. Родился здоровый ребенок мужского пола, рост мальчика составил 54 см, вес — 3750 г, продолжительность периода лактации около полугода.

В послеродовом периоде по данным лабораторных исследований ИРФ-1—956,9 нг/мл (121–336), мономерная фракция пролактина — 550 мЕд/л (72–229), СТГ — 278 мЕд/л (0,2–13), иницирована терапия каберголином 1 мг в неделю. По результатам МРТ головного мозга отмечено увеличение размеров аденомы до 2,1x1,3x1,9 см с распространением в кавернозный синус (Рис. 2).

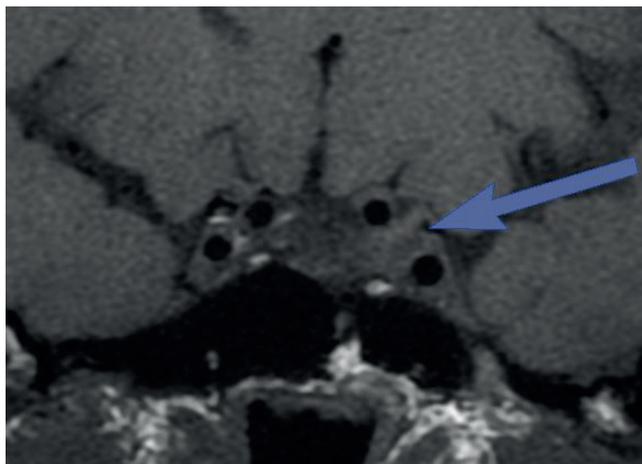


Рисунок 2. Увеличение размеров макроаденомы гипофиза с распространением в кавернозный синус

Учитывая наличие показаний к проведению оперативного лечения акромегалии, пациентка была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где выполнена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. В ходе операции визуализирована опухоль бело-розового цвета, мягкой консистенции, занимающая весь объем турецкого седла, прорастающая в нижние отделы правого кавернозного синуса с инфильтрацией гипофиза и твердой мозговой оболочки. Объем удаленной ткани составил 1,5 мл. Гистологически образование представляло базофильную аденому гипофиза преимущественно трабекулярного строения.

В раннем послеоперационном периоде у пациентки развились признаки несахарного диабета и вторичной надпочечниковой недостаточности, в связи с чем инициирована заместительная терапия: десмопрессин 0,05 мг на ночь, гидрокортизон 20 мг в 8.00, 10 мг в 16 часов и преднизолон 1,25 в 23.00, на фоне чего был достигнут адекватный диурез, клиническая компенсация гипокортицизма.

После операции пациентка отметила отсутствие менструаций, при обследовании диагностирован гипогонадотропный гипогонадизм, назначена терапия гидрогестероном и эстрадиолом.

При динамическом обследовании через 3 месяца после операции отмечено отсутствие нормализации показателей СТГ и ИРФ-1: ИРФ-1—769 нг/мл (117–329), СТГ на фоне ОГТТ: 5,56–2,8–2,8–3,6–4,2 нг/мл. Назначена терапия аналогами соматостатина (Октреотид депо) в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней, на фоне которой СТГ — 1,9 нг/мл, ИРФ-1 166 нг/мл.

Через 12 месяцев пациентка повторно госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, подтверждена медикаментозная ремиссия акромегалии на фоне 20 мг Октреотида (ИРФ-1—223 нг/мл, СТГ — 0,84 нг/мл). По данным МРТ в полости турецкого седла и левом кавернозном синусе определена остаточная ткань опухоли разме-

рами 8x18x17 мм. Учитывая расположение опухоли, повторное оперативное лечение не показано, проведена консультация радиолога, по результатам которой рекомендована лучевая терапия. В НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко пациентке выполнена стереотоксическая радиохирургия на установке Кибернож в суммарной дозе 25 грей. Через год отмечена нормализация уровня ИРФ-1—117 нг/мл (117–329) и СТГ — 2,13 (0–10), пациентка наблюдалась у эндокринолога по месту жительства.

При госпитализации через 3 года у пациентки с гипопитуитаризмом: вторичной надпочечниковой недостаточностью, вторичным гипотиреозом, вторичным гипогонадизмом — на фоне проводимой заместительной терапии: гидрокортизон 15 мг в 8.00, 10 мг в 15.00, десмопрессин 0,1 мг в сутки, эстрадиол+дигидрогестерон 1/10, левотироксин натрия 50 мкг в сутки, карбонат кальция+холекальциферол 1250+5 мкг по 1 таблетке 2 раза в сутки — состояние удовлетворительное. В гормональном анализе крови отмечено снижение тропных гормонов ФСГ — 0,72 (1,9–11,7), ЛГ — 0,216 (2,6–12,1), ПРЛ — 89,5 (94–500), ИРФ-1 оставался в пределах референсных значений — 152 (78–311). По данным МРТ головного мозга отмечены послеоперационные изменения хиазмально-селлярной области, кистозно-солидное объемное образование эндоселлярной области размерами 14x9x8 мм (Рис. 3). Учитывая желание пациентки иметь беременность, выполнена консультация гинеколога-репродуктолога, однако, учитывая совокупность факторов риска гестационного периода, от применения вспомогательных репродуктивных технологий решено отказаться.

Обсуждение

В данном клиническом примере беременность у пациентки не оказала выраженного негативного влияния на рост опухоли гипофиза, период гестации протекал без осложнений, не отмечено развития нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии. Беременность завершилась на сроке 39 недель рождением живого доношенного ребенка. После родов и периода лактации была достигнута ремиссия акромегалии в исходе комбинированной терапии (трансфеноидальная аденомэктомия, лучевая терапия), однако, развился гипопитуитаризм с гипогонадотропным гипогонадизмом, что привело к бесплодию.

Реализация репродуктивного потенциала у пациенток с аденомами гипофиза, и с акромегалией в частности, представляет собой сложную клиническую проблему. С одной стороны, согласно литературным данным, частота развития гипогонадизма после трансфеноидальной аденомэктомии достаточно высока и повышается при последующем проведении лучевой терапии, что снижает вероятность успешного

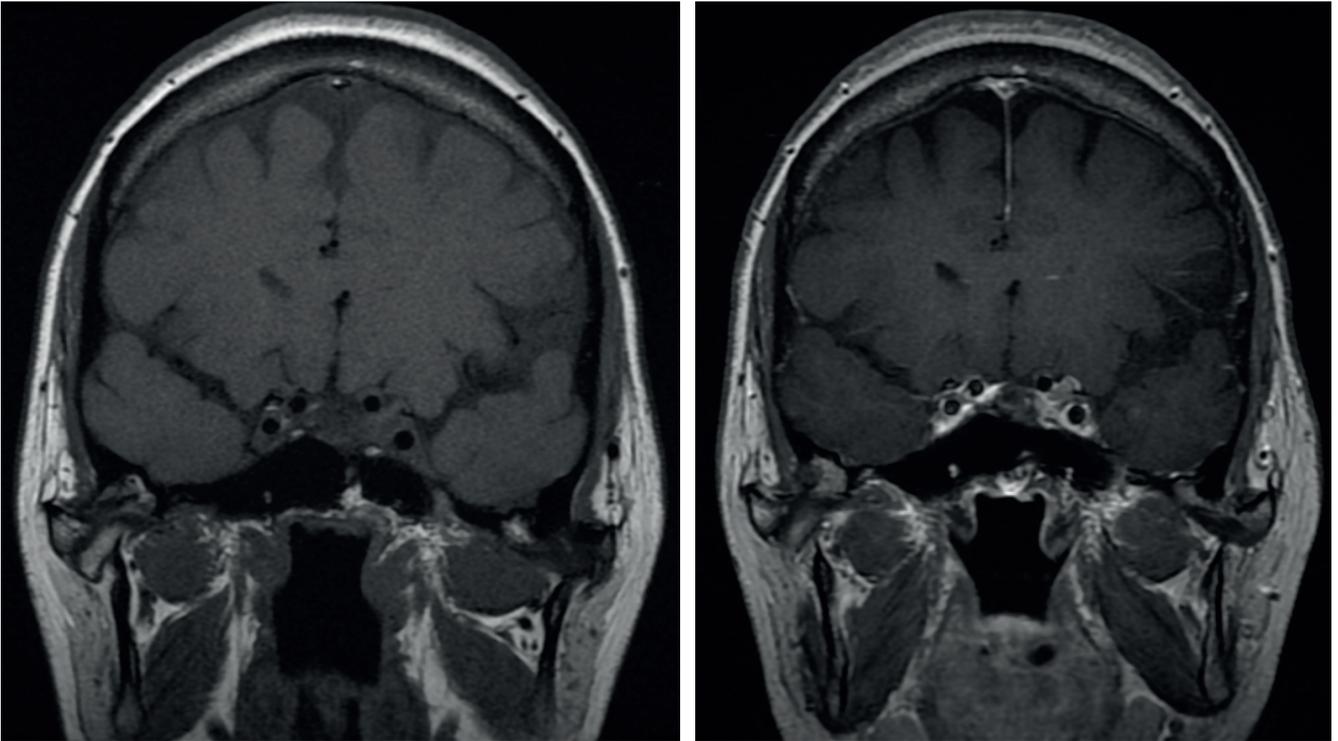


Рисунок 3. Макroadенома гипофиза после проведения лучевой терапии

зачатия в перспективе. С другой – существует риск осложнений при вынашивании беременности в активной стадии заболевания, таких как рост опухоли, нарушение зрения, апоплексия гипофиза, развитие гестационного сахарного диабета и тяжелого течения артериальной гипертензии [8]. В настоящее время нет единого подхода к планированию зачатия у пациенток с акромегалией. Физиологические изменения в организме женщины в период гестации в ряде случаев могут способствовать даже снижению выраженности клинической симптоматики акромегалии. Данный факт, вероятно, обусловлен гиперэстрогенией, развитием резистентности к ГР, действием фетоплацентарного ГР, что приводит к некоторому снижению уровня ИРФ-1 и улучшению клинического течения акромегалии в первом и втором триместрах беременности [9], [10].

Возможность применения агонистов дофамина и аналогов соматостатина значительно увеличивают шансы на благоприятный исход беременности, позволяя достаточно эффективно контролировать рост аденомы гипофиза [10], [11], [12]. Тем не менее, учитывая вероятный риск негативного воздействия на плод, данный вопрос требует более детального изучения и длительного периода наблюдения для определения рекомендаций по использованию медикаментозной терапии у беременных женщин с акромегалией. В настоящее время наступление беременности является показанием для отмены любого вида медикаментозной терапии, а пролонгирование лечения возможно только в том случае, когда польза превышает воз-

можные риски [13], когда использование терапии выступает альтернативой оперативному лечению с целью сохранения зрения и контроля размеров опухоли. Имеющиеся в литературе данные указывают на безопасность для плода применения агонистов дофамина [14] и низкий риск развития аномалий при использовании аналогов соматостатина [15], [16], антагонистов рецептора соматотропного гормона [17], [18]. Проведение оперативного лечения у пациенток во время беременности рекомендовано при угрозе апоплексии гипофиза и выраженном росте аденомы с признаками компрессии хиазмы преимущественно во втором триместре, так как на данном этапе несколько снижен риск неблагоприятного воздействия анестезии [19]. В работе Jallad и соавт. из 27 беременных женщин с акромегалией, включенных в исследование, только у трех была выполнена экстренная трансфеноидальная аденомэктомия во втором триместре по причине развития внутричерепной гипертензии и признаков прогрессирующего выпадения полей зрения. Проведение оперативного лечения во время беременности безусловно повышает риск ее потери, так одна из трех вышеописанных беременностей закончилась выкидышем, две других – своевременными родами здоровых детей [20]. Тем не менее, обобщая описанные в литературе случаи вынашивания беременности у пациенток с акромегалией, можно сделать вывод, что в основном гестация не приводит к выраженному росту опухоли гипофиза или повышению риска развития внутриутробных аномалий плода [21], [22].

Заключение

Многие исследователи указывают, что подход к пролонгированию беременности у женщин с акромегалией должен быть индивидуален и не категоричен, принимая во внимание имеющуюся мировую практику ведения данной категории пациенток [23]. Учитывая возможные осложнения хирургического лечения, вероятность наступления самостоятельной беременности остается низкой и зачастую требует

использования вспомогательных репродуктивных технологий, что, в свою очередь, также не гарантирует женщине наступление беременности [23]. Таким образом вопрос о сохранении или планировании беременности у пациенток с акромегалией остается сложным и дискуссионным, но накопленный опыт позволяет надеяться женщинам с акромегалией на успешную реализацию репродуктивной функции.

Литература/References

- Popescu AD, Carsote M, Valea A, Nicola AG, Dascălu IT, Tircă T, Abdul-Razzak J, Tuculină MJ. Approach of Acromegaly during Pregnancy. *Diagnosics* (Basel). 2022 Nov 2;12(11):2669. doi: 10.3390/diagnostics12112669.
- Пронин А.В., Кирущенко А.П., Мельниченко Г.А., Хохлова И.Д., Федорова Е.В., Пронин В.С., Гитель Е.П. Репродуктивная система женщин с акромегалией. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2011;1:32–39. doi: 10.14341/BRH2011132-39.
- Зайдиева Я.З., Рифатова А.В. Акромегалия у женщин: взгляд гинеколога. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014; 14(3):38–42.
- Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;95(10):4518–25. doi: 10.1210/jc.2009-2815.
- McCartney, C. R., & Marshall, J. C. (2019). Neuroendocrinology of Reproduction. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 1–24.e8. doi:10.1016/b978-0-323-47912-7.00001-9.
- Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 1988 Aug;50(2):197–212. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60060-2. PMID: 3294042.
- Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(8):2731–2735. doi:10.1210/jcem.84.8.5858.
- Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med*. 1994;121(7):473–477. doi: 10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00001.
- Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev*. 2004;25(5):693–721. doi:10.1210/er.2003-0035.
- Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4680–4687. doi: 10.1210/jc.2009-2331.
- Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(9):2777–2781. doi: 10.1210/jcem.82.9.4257.
- Neal JM. Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with octreotide. *Endocr Pract*. 2000; 6(2):148–150. doi:10.4158/EP.6.2.148.
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–3951. doi:10.1210/jc.2014-2700.
- Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25(6):885–896. doi:10.1016/j.beem.2011.05.011.
- Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 88(6):896–907. doi:10.1111/cen.13599.
- Mikhail N. Octreotide treatment of acromegaly during pregnancy. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(3):297–298. doi:10.4065/77.3.297-a.
- Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA, et al. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(2):264–271. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04180.x.
- Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, Weinzimer SA, Inzucchi SE. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3374–3377. doi:10.1210/jc.2007-0997.
- Molitch ME. Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm IGF Res*. 2003;13 Suppl A: S38–S44. doi: 10.1016/s1096-6374(03)00054-6.
- Hannon AM, Frizelle I, Kaar G, et al. Octreotide use for rescue of vision in a pregnant patient with acromegaly [published online ahead of print, 2019 May 20]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019; 2019:19–0019. doi: 10.1530/EDM-19-0019.
- Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(6):896–907. doi:10.1111/cen.13599.
- Bandeira DB, Olivatti TOF, Bolfi F, Boguszewski CL, Dos Santos Nunes-Nogueira V. Acromegaly and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2022; 25(3):352–362. doi: 10.1007/s11102-022-01208-0.
- Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(3):727–731. doi:10.1210/jcem.83.3.4635.

Отношения и деятельность: нет.

Князева О. В. — к.м.н., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3910-0321>; eLibrary SPIN: 2166-5598; e-mail: knyazeva.olga@endocrincentr.ru

Воротникова С. Ю. — к.м.н., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: vorotnikova.svetlana@endocrincentr.ru

Волеводз Н. Н. — д.м.н., зам. директора по клинико-диагностической работе, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. Адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д.11; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-6318> eLibrary SPIN: 1127-0933 e-mail: nnvolevodz@mail.ru

Дзеранова Л. К. — д.м.н., г.н.с., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>, eLibrary SPIN: 2958-5555, e-mail: dzeranova.larisa@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку: vorotnikova.svetlana@endocrincentr.ru

Рукопись получена 02.09.2023 Рецензия получена 05.10.2023 Принята к публикации 16.10.2023

Relationships and Activities: none.

Olga V. Knyazeva — Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3910-0321>; eLibrary SPIN: 2166-5598 e-mail: knyazeva.olga@endocrincentr.ru,

*Svetlana Yu. Vorotnikova — Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; e-mail: vorotnikova.svetlana@endocrincentr.ru,

Natal'ya N. Volevodz — Doctor of Science, deputy head of director, address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-6318> eLibrary SPIN: 1127-0933 e-mail: nnvolevodz@mail.ru,

Larisa K. Dzeranova — D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>, e-mail: dzeranova.larisa@endocrincentr.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>.

*Corresponding author: vorotnikova.svetlana@endocrincentr.ru

Received: 02.09.2023 Revision Received: 05.10.2023 Accepted: 16.10.2023



Особенности течения соматолактотропных опухолей гипофиза. Описание клинического случая

Моругова Т. В.¹, Авзалетдинова Д. Ш.¹, Моругова И. В.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

²Медико-санитарная часть ООО «Газпром трансгаз Уфа», г. Уфа

Пациентке 32 лет с первичным бесплодием, без галакторреи и нарушений менструального цикла, на основании гиперпролактинемии, наличия образования гипофиза по данным магнитно-резонансной томографии был выставлен диагноз пролактинсекретирующей микроаденомы гипофиза. На фоне лечения каберголином наступила беременность, закончилась рождением доношенного здорового ребенка. После родов пациентка возобновила прием 0,5 мг каберголина 1 раз в 2 недели, наблюдалось выраженное снижение уровня пролактина, но рост аденомы гипофиза прогрессировал до макроаденомы. Акромегалоидных черт не наблюдалось.

На фоне отмены каберголина выявлено повышение уровня гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1. Оральный глюкозотолерантный тест с 75 грамм глюкозы подтвердил соматотропинпродуцирующую активность макроаденомы гипофиза. В возрасте 43 лет пациентке выполнена трансфеноидальная аденомэктомия, в течение последних 6 лет наблюдается ремиссия. Цель настоящей работы – акцентировать внимание практикующих врачей на выявлении возможной смешанной гормональной активности микроаденом гипофиза.

Ключевые слова: акромегалия; гиперпролактинемия; соматотропинома; маммосоматотропинома; опухоли гипофиза

Для цитирования: Моругова Т. В., Авзалетдинова Д. Ш., Моругова И. В. Особенности течения соматолактотропных опухолей гипофиза. Описание клинического случая. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 75–81. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-30

Features of the course of somatolactotrophic tumors of the pituitary gland. Description of clinical case

Morugova T. V.¹, Avzaletdinova D. S.¹, Morugova I. V.^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa

²Medico-sanitary part of Gazprom Transgaz Ufa LLC

A patient aged 32 with complaints of primary infertility based on additional examination data (increased blood prolactin level, presence of pituitary gland formation according to magnetic resonance imaging of the brain) was diagnosed with prolactin-secreting pituitary microadenoma. At the same time, galactorrhea and menstrual disorders were not noted. Against the background of cabergoline treatment, a pregnancy occurred, which ended with the birth of a full-term healthy child. After delivery, the patient resumed dosing cabergoline 0.5 mg 1 once every two weeks, against the background of which a pronounced decrease in prolactin levels was observed, but there was a progression in the growth of pituitary adenoma (macroadenoma). No acromegaly traits were observed in the patient.

Against the background of withdrawal of cabergoline, the patient underwent a study of tropical pituitary hormones, which revealed an increase in the level of growth hormone and insulin-like growth factor-1. During the oral glucose tolerance test with 75 grams of glucose, the somatotropin-producing activity of the pituitary macroadenoma was confirmed. At the age of 43, the patient underwent transsphenoidal adenectomy, after which she experienced persistent remission for past 6 years.

The purpose of this work is to focus the attention of practitioners on the manifestation of possible mixed hormonal activity of pituitary microadenomas.

Key words: acromegaly; hyperprolactinemia; somatotropinoma; mammosomatotropinoma; pituitary tumors

For citation: Morugova T. V., Avzaletdinova D. S., Morugova I. V. Features of the course of somatolactotrophic tumors of the pituitary gland. Description of clinical case. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 75–81. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-30

Введение

Объемные образования аденогипофиза составляют 15% от всех интракраниальных опухолей. Они харак-

теризуются как нейроэндокринные опухоли гипофиза (ПитНЕТы), исходящие из аденогипофизарных клеток (Таблица 1). Источником гормонопродуцирующих

клеток передней доли гипофиза являются стволовые клетки Кармана Ратке.

Таблица 1
Классификация нейроэндокринных опухолей гипофиза ВОЗ 2022 года
(PitNETs – Pituitary neuroendocrine tumors) [1]

Подтип	Факторы транскрипции	Гормоны	LMWK
PIT1-линия			
Тип – соматотропные опухоли			
Плотно гранулированные	PIT1	ГР, α-субъединица	Перинуклеарный
Редко гранулированные	PIT1	ГР	Фиброзные тельца (>70%)
Тип – лактотрофные опухоли			
Редко гранулированные	PIT1, ERα	ПРЛ (парануклеарные точечные)	Слабый или отрицательный
Плотно гранулированные	PIT1, ERα	ПРЛ (диффузные цитоплазматические)	Слабый или отрицательный
Тип – маммосоматотропные опухоли			
-	PIT1, ERα	ГР (преобладающий), ПРЛ, α-субъединица	Перинуклеарный
Тип – тиротропные опухоли			
-	PIT1, GATA3	α-субъединица, βТТГ	Слабый или отрицательный
Тип – зрелые плюригормональные опухоли линии PIT1			
-	PIT1, ERα, GATA3	Мономорфные опухолевые клетки с преобладающей экспрессией ГР и переменными ПРЛ, βТТГ и α-субъединицей	Перинуклеарный
Тип – незрелые опухоли линии PIT1			
-	PIT1 (ERα, GATA3)	Мономорфные опухолевые клетки с фокальным/переменным окрашиванием на отсутствие гормонов или на один или более из ГР, ПРЛ, βТТГ и/или α-субъединицы	Фокальный/переменный
Тип – опухоли из ацидофильных стволовых клеток			
-	PIT1, ERα	Мономорфные опухолевые клетки с ПРЛ (преобладающим) и ГР (фокальным/переменным)	Рассеянные фиброзные тельца
Тип – смешанные соматотропные и лактотрофные опухоли*			
-	PIT1, ERα**	Соматотропный компонент опухоли: ГР ± α-субъединица в зависимости от подтипа опухоли; лактотрофный компонент опухоли: ПРЛ (диффузный или парануклеарный в зависимости от подтипа)	Характеристики подтипа опухоли
TRIP-линия			
Тип – кортикотропные опухоли			
Плотно гранулированные	TRIP	АКТГ и другие производные ПОМК	Сильный, всегда диффузный
Редко гранулированные	TRIP	АКТГ и другие производные ПОМК	Варибельный (часто диффузный)
Опухоль из клеток Крукса	TRIP	АКТГ и другие производные ПОМК	Перинуклеарный кольцевидный цитоплазматический
SF1-линия			
Тип – гонадотропные опухоли			
-	SF1, ERα, GATA3	α-субъединица, βФСГ, βЛГ или отсутствует	Варибельный или отрицательный
ПитNETы без четкой клеточной линии			
Тип – плюригормональные опухоли			
	Множественные комбинации	Множественные комбинации в популяции мономорфных опухолей	Варибельный
Тип – опухоли с нулевыми клетками			
	Нет	Нет	Варибельный

Примечание: LMWK – цитокератин с низкой молекулярной массой; PitNETs – гипофизарные нейроэндокринные опухоли; *эти опухоли состоят из двух морфологически и иммуногистохимически различных популяций опухолевых клеток; **положительный результат на лактотрофный компонент опухоли; ГР – гормон роста; ПРЛ – пролактин; ТТГ – тиреотропный гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; АКТГ – адренкортикотропный гормон; ПОМК – проопиомеланокортин.

Формирование видовой специфичности клеточного состава передней доли гипофиза происходит под контролем факторов транскрипции и кофакторов, роль которых выполняют белки, обеспечивающие регуляцию экспрессии генов гормон-продуцирующих клеток зрелой железы (Рисунок 1).

Таким образом, транскрипционный фактор Pit-1 регулирует образование стволовых соматотрофов, из которых под действием соответствующих кофакторов образуются соматотрофы, лактотрофы, тиреотрофы,

маммосоматотрофы. Так как пул клеток аденогипофиза постоянно пополняется, среди клеток аденогипофиза присутствуют не только конечные, но и промежуточные формы на более ранних стадиях развития.

Клинико-патологические исследования показали, что каждый тип опухоли имеет отличную патофизиологию, что приводит к различиям в клинических проявлениях, визуализации и ответе на терапию. Проплактомы – наиболее часто встречающиеся аденомы гипофиза, составляют около 40% всех гормонально-

Многообразие морфологических форм соматотропином связано с цитодифференцировкой аденогипофиза. За последние 20 лет Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) трижды обновляла классификацию аденом гипофиза [10–12]. Классификации опухолей гипофиза представляют собой динамично меняющуюся область совокупных знаний, отражающую новые достижения в клеточной биологии и более глубокое понимание патогенетических механизмов туморогенеза. В последние годы нейроэндокринологи стали свидетелями эволюционных изменений, произошедших в патогистологической идентификации опухолей, происходящих из аденогипофизарных клеток. Они стали возможны благодаря совершенствованию представлений относительно генетической природы неопластических образований и появлению новых методов цитологического анализа опухолевой ткани, позволивших придать гистологическому диагнозу прогностическую направленность. Его название также официально вошло в нейроэндокринные опухоли гипофиза – ПитНЕТы (PitNETs). Новая классификация ПитНЕТов ВОЗ от 2022 года представляет собой подробную гистологическую классификацию, основанную на линиях опухолевых клеток, типах клеток, вырабатываемых гормонах и других вспомогательных характеристиках [13]. Установлено, что среди этих опухолей могут встречаться аденомы с сочетанной секрецией ГР, ПРЛ и ТТГ, реже наблюдается совместная продукция ГР и АКТГ. Сложный процесс цитодифференцировки аденогипофиза и регуляции его гормональной активности предопределяет трудности диагностики аденом гипофиза со смешанной секрецией, особенно ГР и ПРЛ.

Но даже существующая классификация ВОЗ 2022 года ПитНЕТов (аденом гипофиза) не отражает в полной мере клинический спектр их поведения. Образования гипофиза не могут считаться полностью доброкачественными структурами, так как в ряде случаев ассоциированы со значимой заболеваемостью и, как и другие нейроэндокринные опухоли, обладают злокачественным потенциалом в плане инвазивного роста.

Описание случая

Пациентка И. 48 лет считает себя больной с 2005 года: обратилась к гинекологу по поводу первичного бесплодия; нарушений менструального цикла и галактореи не было. При обследовании были выявлены мастопатия, миома матки, гиперпролактинемия до 900 мкЕд/мл (референс 102–496 мкЕд/мл). Заключение МРТ – микроаденома гипофиза размерами 4х6х4 мм. Учитывая гормональную активность (повышение пролактина), аденома была расценена как пролактинома. Лечилась бромокриптином (дозу не помнит), каберголином (0,5 мг в неделю). В 2006 году наступила беременность, закончившаяся рождением

здоровой, доношенной дочери. После родов пациентка продолжила прием каберголина нерегулярно до 2014 года, дозы менялись. Однако было отмечено «повышение» чувствительности к агонистам дофамина – резкое снижение уровня пролактина (ПРЛ) до 60 мкЕд/мл на фоне приёма каберголина 0,5 мг один раз в 2 недели, а также отрицательная динамика в виде увеличения в размерах объёмного образования гипофиза до 11,7х7,6 мм по данным МРТ (май 2015 года).

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования.

При объективном осмотре: вес – 68 кг, рост – 164 см, ИМТ – 25,3 кг/м², незначительная одутловатость лица. Акромегалоидных черт лица, увеличения кистей рук, стоп не отмечено. Щитовидная железа не увеличена. Было рекомендовано отменить каберголин на 2 месяца с последующим определением гормонального профиля периферических желёз внутренней секреции, ИФР-1 и тропных гормонов гипофиза. После дообследования (сентябрь 2015 г.) кортизол крови – 290 (референс 220–660) нмоль/л, свободный Т₄ – 1,31 (референс 0,6–2,0) нг/дл, ТТГ – 1,92 (референс 0,35–5,5) мкМЕ/мл, выявлено повышение ИФР-1 до 610 нг/мл (возрастная и гендерная норма до 280 нг/мл). По данным МРТ (май 2015 г.) – отрицательная динамика в виде увеличения в размерах объёмного образования гипофиза до 11,7х7,6 мм, что послужило основанием для проведения орального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (ОГТТ) с определением СТГ крови в 5 точек: исходно и каждые 30 минут в течение двух часов (0 минут, 30 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут) в ходе теста. У здоровых людей в ответ на введение глюкозы секреция СТГ подавляется до неопределяемых значений. Положительный результат пробы – снижение уровня СТГ менее 1 нг/мл (или менее 0,4 мкг/л при высоко чувствительном методе определения) хотя бы в одной из пяти точек без учета базальной. У больных акромегалией отсутствует снижение уровня СТГ, то есть результат пробы отрицательный.

В описываемом нами случае отсутствовало подавление СТГ (3,25–2,07–2,36–2,06–2,7 нг/мл), то есть была подтверждена активная стадия акромегалии на фоне нормогликемии (5,2–6,8–7,8–7,5–7,0 ммоль/л; HbA1c 4,9%). Пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для уточнения диагноза и определения тактики лечения. Направительный диагноз: макроаденома гипофиза, маммосоматотропинома? Сопутствующие диагнозы: миома матки, мастопатия. В январе 2016 г. госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где в ходе обследования получены данные, подтверждающие активную стадию акромегалии: отсутствие подавления СТГ входе ОГТТ (5,02–3,9–3,5–3,9–3,6 нг/мл), повышение ИФР-1 до 515,2 нг/мл. На МРТ

с контрастным усилением в центрально-левом отделе гипофиза визуализировалось образование, гипоинтенсивное на T1-T2-взвешенных изображениях размерами 8x4x13 мм. Образование распространяется в левый кавернозный синус, смещает латерально петлю сифона внутренней сонной артерии. Хиазмальная цистерна сужена, расстояние до хиазмы 2 мм. Воронка смещена резко вправо. Заключение: МР-картина эндо-параселлярной аденомы гипофиза.

Дифференциальный диагноз. Среди клинических «масок» акромегалии, появляющихся на более ранних стадиях заболевания, нередко наблюдается нарушение менструального цикла и бесплодие. Причинами репродуктивной дисфункции у пациенток с акромегалией могут быть гиперпролактинемия, масс-эффект опухоли (сдавление гипофизарной ножки), нарушающий импульсную секрецию гонадотропинов аденогипофиза, или наличие смешанной (ГР/ПРЛ) опухоли гипофиза. В соответствии с классификацией К. Kovacs и К. Thapar (1997) выделяют три разновидности аденом, продуцирующих СТГ и пролактин: аденомы из ацидофильных стволовых клеток, маммосоматотропные аденомы и смешанные соматотропные аденомы. Аденомы из ацидофильных клеток происходят из полипотентной клетки-предшественницы лактотрофов и соматотрофов. Клетки аденомы дифференцированы лишь частично, секреторные способности ограничены: отмечается умеренная гиперпролактинемия в сочетании с небольшим увеличением уровня СТГ. Клинические признаки акромегалии наблюдаются редко. Тем не менее опухоли агрессивны, нередко способны расти инвазивно. Иммуногистохимически определяется наличие пролактина и СТГ в одной и той же клетке. Маммосоматотропиномы составляют менее 2% от всех гипофизарных аденом, клинически проявляются акромегалией в сочетании с гиперпролактинемией, иммуногистохимически отмечается наличием гранул СТГ и пролактина в одной клетке. Смешанные СТГ/ПРЛ-продуцирующие аденомы составляют до 5% аденом гипофиза, клинически также проявляются акромегалией и гиперпролактинемией, склонны к инвазивному росту. Иммуногистохимическим методом установлено, что в аденоме отмечается наличие двух типов клеток, одни из которых секретируют гормон роста, другие – пролактин [14].

Лечение. Пациентке была выполнена трансфеноидальная аденомэктомия (от 25.01.2016 г.). Гистологическое заключение от 09.02.2016: аденома гипофиза (фрагменты аденомы гипофиза из оксифильных клеток с обширными очагами дистрофии и деформации опухолевых клеток, участки фиброза и кровоизлияний). При контрольном анализе крови через 7 дней после операции отсутствовало пода-

вление СТГ в ходе ОГТТ: 0,336–1,7–2,22–1,87–1,4 нг/мл, что свидетельствовало об отсутствии ремиссии заболевания в раннем послеоперационном периоде. Гликемия была в пределах нормальных показателей: натощак – 4,2 ммоль/л, через 2 часа – 5,75 ммоль/л. Кортизол крови утром – 621,2 нмоль/л, АКТГ утром – 23,57 пг/мл (референсные значения 7–66 пг/мл), пролактин – 74,3 мкЕД/мл, свободный T₄ 18,1 (референс 9–28) пмоль/л в пределах нормальных показателей.

Исход и результаты последующего наблюдения. При плановой контрольной госпитализации в сентябре 2016 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России установлена полная ремиссия акромегалии. Максимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ – 0,113 нг/мл, ИФР-1–223,4 нг/мл (норма 60–280 нг/мл), уровни кортизола, свободного T₄ были в пределах нормальных показателей. Однако, содержание общего пролактина было повышено (1219 мкЕд/мл), хотя биоактивный пролактин был в пределах верхней границы нормальных показателей (493,43 мкЕд/мл). Через 10 месяцев, в июне 2017 г., пациентка была обследована в динамике по месту жительства, была подтверждена ремиссия акромегалии: базальный уровень СТГ – 0,531 нг/мл, максимальный уровень СТГ в ходе ОГТТ – 0,223 нг/мл, ИФР-1–175,0 нг/мл. Кортизол, свободный T₄ плазмы крови – в пределах нормальных значений, общий пролактин незначительно повышен – 787 мкЕд/мл, мономерный – 278 мкЕд/мл в пределах нормы на фоне умеренной макропролактинемии (509 мкЕд/мл). В 2022 г. (через 7 лет после аденомэктомии) ИФР-1 находится в нормальных пределах – 216 нг/мл.

Обсуждение

Учитывая наличие гиперпролактинемии, клинической симптоматики (первичное бесплодие, наличие мастопатии) и аденомы гипофиза диагноз пролактиномы является вероятным диагнозом. Однако, у пациентки при первичном обращении к гинекологу было слишком незначительное повышение пролактина (900 мкЕд/мл) и не соответствовало опухолевым значениям. Больная не была дообследована для исключения аденомы гипофиза со смешанной (ПРЛ/ГР, ПРЛ/АКТГ) секрецией. Назначение каберголина в дозе 0,5 мг один раз в неделю было эффективным, пациентка забеременела и родила здорового ребёнка, после родов наблюдалась у эндокринолога редко, самостоятельно нерегулярно принимала каберголин (однако дозу каберголина и кратность приёма не помнит), МРТ гипофиза не проводила, так как чувствовала себя удовлетворительно.

Причиной обращения через 10 лет послужило сомнение в приёме каберголина, так как доза была очень низкой и даже при приёме в дозе 0,25 мг 1 раз в неделю и реже пролактин снижался до субнормальных значе-

ний 50–60 мкЕД/мл. Необходимо обратить внимание, что определение ИФР-1 для подтверждения смешанной секреции ГР и ПРЛ было проведено корректно (после отмены каберголина), так как установлено, что секреция ГР может возрастать при приёме агонистов дофамина в норме (при отсутствии соматотропиномы), но у 70–80% больных акромегалией тормозится агонистами дофамина. Трудности диагностики гиперсекреции ГР в нашем случае обусловлены отсутствием выраженной клинической симптоматики (чуть заметная одутловатость лица появилась значительно позже – через 10 лет, а миома матки и мастопатия в анамнезе были недооценены на фоне нормального менструального цикла даже при периодической отмене каберголина). Все вышеперечисленное, а также рост опухоли от микро- до макроаденомы и послужило причиной определения ИФР-1. Диагноз соматотропиномы был подтверждён отсутствием снижения СТГ по результатам ОГТТ.

Анализ научной литературы свидетельствует, что подобные случаи были описаны в работе Andersen M. с соавторами (2003); схожие данные о повышении ИФР-1 у пациенток с пролактиномами опубликованы Dessimoz C. и соавторами (2012), Manuylova E. (2016) [15–17]. Во всех описанных случаях длительность лечения и наблюдения пациентов с пролактиномами составила от 5 до 20 лет до манифестации синдрома акромегалии. Повышение ИФР-1 и ГР наблюдались на фоне приёма каберголина, поэтому патогенез изменения гормональной секреции клетками аденомы не ясен. Не исключается, что в описанном нами случае имеет место мономорфная маммосоматотропинома, которая образуется из маммосоматотропных клеток, способных одновременно продуцировать оба гормона, однако длительность существования гиперпролактинемии и отсутствие внешних симптомов акромегалии ставят эту гипотезу под сомнение.

Не исключается, что одновременная гиперсекреция ПРЛ и СТГ может быть связана с наличием пролактиномы, а длительное применение (10 лет) агонистов дофамина (каберголина) на фоне нормальной секреции СТГ могло спровоцировать рост гормональной активности соматотрофов. Данные литературы также свидетельствуют о гиперпродукции СТГ через 10–20 лет на фоне лечения агонистами дофамина [14, 18]. Поэтому очень важно для диагностики гормональной активности аденом гипофиза проводить обследования на «чистом» фоне без приёма лекарственных препаратов.

Послеоперационное гистологическое заключение описанного нами случая не исключало наличие СТГ/ПРЛ секретирующих клеток, т.е. опухоль имела смешанный характер гормональной секреции (маммосоматотропинома, которая состоит из единственной мономорфной популяции клеток линии PIT1). Для уточнения же «родословной», прогноза опухолевой прогрессии и чувствительности к лечению необходимо

проведение иммуногистохимического исследования, а также определение содержания маркёров клеточной пролиферации Ki-67 (MIB-1), транскрипционных факторов и экспрессию рецепторов соматостатина, дофамина. Однако послеоперационное иммуногистохимическое исследование не было проведено. Ввиду отсутствия данных иммуногистохимического исследования лечащий врач мог только предполагать возможный послеоперационный прогноз на основании результатов МРТ (гипоинтенсивное на T1-T2-взвешенных изображениях образование, свидетельствующее о плотногранулированном подтипе опухоли), которое протекает более благоприятно с ремиссией. Негранулированная соматотропная опухоль состоит из хромофобных клеток и проявляется гиперинтенсивностью при T2-взвешенных изображениях на МРТ. Данные клинической симптоматики СТГ/ПРЛ секретирующих аденом гипофиза противоречивы: одни авторы указывают на более выраженную симптоматику, характерную для гиперсекреции ГР, и более низкие значения ПРЛ сыворотки, другие – на менее выраженную клиническую картину акромегалии [14, 18, 19]. Противоположные результаты возможно связаны с морфологическим многообразием смешанных аденом гипофиза.

Заключение

Диагностика гормональной активности аденом гипофиза достаточно сложна, и это прежде всего связано со сложной цитодифференцировкой аденогипофиза. На первом этапе постановки диагноза важна адекватная оценка гормональной секреции опухоли (моного르몬альная, смешанная, плюригормональная, гормонально неактивная), так как позволяет определить тактику лечения, наблюдения и прогноз течения опухолевого процесса. Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о возможности развития различных вариантов опухолевой прогрессии с одновременной и отсроченной гормональной активностью ПРЛ/СТГ аденом. Поэтому врач, ответственный за лечение и динамическое наблюдение за пациентом с опухолью гипофиза, будь то эндокринолог или врач другой специальности, должен с повышенной мерой ответственности анализировать клиническое течение заболевания, и даже при отсутствии симптомов гиперсекреции ГР не реже одного раза в год измерять уровень ИФР-1, ТТГ, АКТГ, ФСГ, ЛГ. Не исключается, что биморфные, бигормональные аденомы со смешанной секрецией могут отличаться непредсказуемостью течения и резистентностью к лечению. Появление новой классификации ВОЗ (2022 г.) нейроэндокринных опухолей гипофиза (ПитНЕТов) устанавливает новый стандарт высокой степени сложности, требующий внедрения высокоинформативных молекулярно-генетических методов иммуногистохимии. Понимание и использование классификации как

унифицированной системы определения типа опухолевого процесса в аденогипофизе позволяет профессионалам различных медицинских специальностей говорить на одном языке и на каждом этапе течения заболевания обсуждать возможные конкретные стратегии диагностики и терапии. Конечно, внедрение новой классификации предусматривает широкие междисциплинарные дискуссии нейрохирургов, эндокринологов, гистологов, иммунологов, патоморфологов, специалистов медицинского страхования для пересмотра стандартов диагностики, тарифов обязательного медицинского страхования. Необходимо отметить, что некоторые важные клинические и прогностические предикторы не были приняты новой версией классификации, такие как мишени агонистов дофаминовых рецепторов DRD2 и DRD5, аналоги соматостатина SSTR2 и SSTR5, а также показатели, связанные с темозоломидом MGMT и MSH6, используемые при некоторых рефрактерных опухолях гипо- и молекулярно-биологических характеристиках опу-

физа, и т.д. Кроме того, открыты некоторые ключевые мутантные гены в PitNETs, такие как USP8 в опухолях клеток АКТГ, SF3B1 в опухолях клеток пролактина и мутации GNAS1 и AIP в опухолях клеток ГН. Важно понимать, что проведение молекулярно-генетического тестирования при диагностике опухолей гипофиза должно быть рутинной процедурой, от качества которой зависит точный диагноз. Это в свою очередь предъявляет высокие требования к обеспечению лабораторий высокотехнологичным оборудованием и накладывает высокую ответственность на специалистов. Распространяющаяся практика организации центров референс-диагностики позволяет минимизировать ошибки при постановке диагноза, что способствует своевременному выбору правильной тактики. основополагающими параметрами в определении тактики ведения и прогноза у пациентов с опухолями аденогипофиза являются точная верификация диагноза, основанная на гистологических холи, а также возраста пациента [13].

Литература/References

- Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33:6–26. doi: 10.1007/s12022-022-09703-7.
- Mete O, Cintosun A, Pressman I, Asa SL. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors. *Mod Pathol.* 2018;31(6):900–909. doi: 10.1038/s41379-018-0016-8.
- Syro LV, Rotondo F, Serna CA, et al. Pathology of GH-producing pituitary adenomas and GH-cell hyperplasia of the pituitary. *Pituitary.* 2017;20(1):84–92. doi: 10.1007/s11102-016-0748-8.
- Labazhyan A, Melmed S. Plurihormonal adenomas. In: prolactin disorders: from basic science to clinical management. Humana Press, 2019;205–217.
- Vilar L, Vilar CF, Lyra R, et al. Acromegaly: clinical features as diagnosis. *Pituitary.* 2017;20(1):22–32. doi: 10.1007/s11102-016-0772-8.
- Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary.* 2017;20(1):46–62. doi: 10.1007/s11102-017-0797-7.
- Rick J, Jahangiri A, Flanigan PM, et al. Growth Hormone and prolactin-staining tumors causing acromegaly: a retrospective review of clinical presentations and surgical outcomes. *J Neurosurg.* 2019;131(1):147–153. doi: 10.3171/2018.4.JNS18230.
- Myai K, Ichinara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinemia and prolactinoma in general population-mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin. Endocrinol.* 1986;25:549–554. doi: 10.1111/j.1365-2265.1986.tb03608.x.
- Crosignani PG, Ferrari C. Dopaminergic treatments for hyperprolactinemia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1990;(4):441–455. doi: https://doi.org/10.1016/s0950-3552(05)80303-7
- Vanderpump MP, French JM, Appleton D, et al. The prevalence of hyperprolactinemia and association with markers of autoimmune thyroid disease in survivors of the Whickham Survey cohort. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(1):39–44. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00343.x.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Фадеев ВВ. Эндокринология. М.: Медицина, 2000; 630 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. *Endocrinology.* М.: "Medicine", 2000; 630 p. (In Russ.).]
- Wang M, Mou C, Jiang M, et al. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(5):797–802. doi: 10.1530/EJE-11-1119.
- Osamura R, Egashira N, Kajiya H, et al. Pathology, pathogenesis and therapy of growth hormone (gh)-producing pituitary adenomas: technical advances in histochemistry and their contribution. *Acta Histochem Cytochem.* 2009;42(4):95–104. doi: 10.1267/ahc.09004.
- Thappar K, Kovacs V, Laus EA, et al. Pituitary adenomas: current concept in classification, histopathology and molecular biology. *Endocrinologist.* 1993;3(3):39–57.
- Andersen M, Hagen C, Frystyk J, et al. Development of acromegaly in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;2(2):17–22. doi: 10.1530/eje.0.1490017.
- Dessimoz C, Browaeys P, Maeder P, et al. Transformation of microprolactinoma into a mixed growth hormone and prolactin-secreting pituitary adenoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;2(2):273–288. doi: 10.3389/fendo.2011.00116.
- Manuylova E, Calvi LM, Hastings C, et al. Late presentation of acromegaly in medically controlled prolactinoma patients. *Endocrinol Diabets Metab Case Reports.* 2016;(2):273–288. doi: 10.1530/EDM-16-0069.
- Huan C, Cui G, Ren Z. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences with hyperprolactinemia patients. *Pak J Pharm Sci.* 2015;28(2 Suppl):713–718.
- Petersenn S, Giustina A. Diagnosis and management of prolactinomas: current challenges. *Pituitary.* 2020;23:1–2. doi: 10.1007/s11102-019-01025-y.

Отношения и деятельность: нет.

Моругова Т. В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: tmorugova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7405-486X.

***Авзалетдинова Д. Ш.**, к.м.н., доцент, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: hypocrat@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1590-6433.

Моругова И. В., к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: irinamorugova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2532-2885.

*Автор, ответственный за переписку: hypocrat@mail.ru

Рукопись получена 01.11.2023 Рецензия получена 05.12.2023 Принята к публикации 16.12.2023

Relationships and Activities: none.

Morugova T.V. – Dr. Sc. (Med.), professor, head Department of Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of Russia. Address: 450008, Ufa, st. Lenina, 3. E-mail: tmorugova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7405-486X.

***Avzaletdinova D.S.** – C. Sc. (Med.), associate professor of the department of endocrinology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of Russia. Address: 450008, Ufa, st. Lenina, 3. E-mail: hypocrat@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1590-6433, E-mail: hypocrat@mail.ru.

Morugova I.V. – associate professor of the department of endocrinology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of Russia. Address: 450008, Ufa, st. Lenina, 3. E-mail: irinamorugova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2532-2885.

*Corresponding author: hypocrat@mail.ru

Received: 01.11.2023 Revision Received: 05.12.2023 Accepted: 16.12.2023



Центральный несахарный диабет вследствие нейрогипофизита в периоде реконвалесценции после перенесенной COVID-19: представление клинического случая и обзор литературы

Старостина Е. А., Драчук Е. С., Пржиялковская Е. Г., Платонова Н. М., Трошина Е. А.

ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

В настоящее время имеется значительное количество исследований, посвященных влиянию SARS-CoV-2 на органы эндокринной системы. Однако данные, относящиеся к патологическим изменениям гипоталамо-гипофизарной системы в контексте COVID-19, остаются ограниченными. Гипофизит – общее понятие, охватывающее разнообразные воспалительные заболевания, поражающие гипофиз и приводящие к структурным изменениям в гипоталамо-гипофизарной оси и различным уровням гормональной недостаточности в передней и/или задней доле гипофиза.

В данной работе представлен клинический случай развития центрального несахарного диабета вследствие нейрогипофизита, проявившегося через два месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19). Наша работа способствует расширению знаний о редком, но потенциально возможном последствии новой коронавирусной инфекции, что имеет важное значение в свете высокой распространенности инфекции COVID-19.

Ключевые слова: Гипофизит; нейрогипофизит, SARS-CoV-2; COVID-19; центральный несахарный диабет

Для цитирования: Старостина Е. А., Драчук Е. С., Пржиялковская Е. Г., Платонова Н. М., Трошина Е. А. Центральный несахарный диабет вследствие нейрогипофизита в периоде реконвалесценции после перенесенной COVID-19: представление клинического случая и обзор литературы. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 82–88. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-31

Developing central diabetes insipidus following neurohypophysitis during the convalescent period after recovering from covid-19: presentation of a clinical case and literature review

Evgenia A. Starostina, Elizaveta S. Drachuk, Elena G. Przhiyalkovskaya, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology research centre.

Currently, there is a substantial body of research dedicated to exploring the impact of SARS-CoV-2 on the endocrine system. However, information regarding pathological changes in the hypothalamo-pituitary system in the context of COVID-19 remains limited. Hypophysitis is a general term encompassing various inflammatory conditions affecting the pituitary gland, leading to structural alterations in the hypothalamo-pituitary axis and various levels of hormonal deficiencies in the anterior and/or posterior pituitary.

This paper presents a clinical case of central diabetes insipidus resulting from neurohypophysitis, manifested two months after recovering from the novel coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19). Our study contributes to expanding knowledge about a rare but potentially consequential outcome of the novel coronavirus infection, which holds significance given the global prevalence of COVID-19. The unexpected consequences of SARS-CoV-2 infection contribute to maintaining caution among medical professionals and stimulate interest in scientific research.

Key words: Hypophysitis; neurohypophysitis; SARS-CoV-2; COVID-19; central diabetes insipidus

For citation: Evgenia A. Starostina, Elizaveta S. Drachuk, Elena G. Przhiyalkovskaya, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina. Developing central diabetes insipidus following neurohypophysitis during the convalescent period after recovering from covid-19: presentation of a clinical case and literature review. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 82–88. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-31

Актуальность

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 оказала существенное влияние на мировое здравоохранение и представляет серьезное испытание для современной медицинской науки. Очевидно, что последствия перенесенной инфекции остаются заметными и после выздоровления. Согласно последним медицинским данным, ежедневно появляется растущее количество доказательств экстралегочных проявлений COVID-19 и потенциальных осложнений перенесенного инфекционного заболевания, включая нейроэндокринные нарушения. Случаи развития гипофизита вследствие COVID-19 – редкого воспалительного заболевания гипофиза, характеризующегося неопухолевой инфильтрацией ткани гипофиза и нарушением его функций – представляют собой уникальное явление, привлекающее особое внимание научного сообщества [1].

Уникальность каждого клинического случая, посвященного развитию гипофизита в периоде реконвалесценции после перенесенной инфекции, заключается в его вкладе в более глубокое понимание отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции. Кроме того, следует отметить практическую значимость данных публикаций для медицинских специалистов, работающих с пациентами, перенесшими COVID-19. Раннее выявление гипофизита может значительно повысить качество жизни пациентов и снизить вероятность развития потенциальных осложнений.

Гипофизит: клиническая картина, классификация, диагностика и предполагаемый патогенез развития гипофизита в периоде реконвалесценции после перенесенной инфекции COVID-19.

Определение, клиническая картина и классификация гипофизитов

Гипофизит – это общий термин, охватывающий широкий спектр воспалительных заболеваний, поражающих гипофиз. Распространенность данной патологии составляет приблизительно 1 новый случай на 7–9 миллионов населения в год [1]. Воспалительные процессы могут затрагивать переднюю или заднюю долю гипофиза, а также поражать всю железу – пан-гипофизит [1]. Гипофизит, с этиологической точки зрения, подразделяется на две основные категории: первичный и вторичный. Первичный гипофизит включает аутоиммунные и другие воспалительные/инфильтративные формы, характеризующиеся изолированным поражением гипофиза неизвестной этиологии. Вторичный гипофизит развивается в ответ на системные заболевания, инфекционные и опухолевые процессы хиазмально-селлярной области, а также может быть индуцирован приемом лекарственных препаратов [2]. Гистологическая классификация включает лимфоцитарный (наиболее распространенная

форма гипофизитов), ксантоматозный, гранулематозный, некротизирующий гипофизит, IgG-4-ассоциированный, а также смешанные формы [3] Rathke's cleft cyst, germinoma and pituitary adenomas [4] granulomatous, IgG4 related and xanthomatous. We aim to present our patients with hypophysitis and compare clinical, laboratory and radiological features. Subjects and methods: We retrospectively reviewed our database of 1.293 patients diagnosed with pituitary diseases between 2010 and 2017. Twelve patients with hypophysitis were identified. Demographical data, clinical features, endocrinological dysfunction, imaging findings, treatment courses and follow-up periods were evaluated. Results: The frequency of hypophysitis was found 0.93% in all cases of the pituitary disease. Twelve patients (nine females and three males).

Классические симптомы гипофизита включают проявления, связанные с недостаточностью гормонов гипофиза. Симптомы, связанные с потерей функции передней и/или задней доли гипофиза, зависят от этиологии и степени повреждения гипофиза. При лимфоцитарном гипофизите воспалительный процесс преимущественно поражает кортикотрофы, затем гонадотрофы и тиреотрофы [5]. Головные боли наблюдаются приблизительно у половины пациентов с первичным гипофизитом, в то время как нарушения зрения вследствие вторичного гипофизита возникают у 10–30% пациентов [6] and it is often evaluated in a small case series. This study aimed to describe the diagnosis and treatment of primary LYH in a larger cohort. Design: A retrospective study of the diagnosis and treatment of primary LYH was conducted at Peking Union Medical College Hospital from 1999 to 2016. Patients: Fifty patients (28 histologically diagnosed and 22 clinically-diagnosed).

Предполагаемый патогенез развития гипофизита в периоде реконвалесценции после перенесенной инфекции COVID-19

Патогенез развития гипофизита проявляет себя в индивидуальной специфичности в каждом конкретном случае. В данной статье мы акцентируем внимание на анализе потенциальных механизмов развития гипофизита в контексте инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Рецепторы вирусов представляют собой важнейшие элементы, влияющие на патофизиологию инфекционных заболеваний. Гликопротеин S (спайк) на поверхности вируса SARS-CoV-2 выступает в качестве ключевого фактора, играющего важную роль в процессе проникновения вируса в клетки организма человека. Спайк-гликопротеин обладает способностью взаимодействовать с рецепторами, присутствующими на поверхности клеток организма, при этом ключевым игроком в патогенезе репликации коронавирусов является ангиотензин-превращающий фермент 2 типа (АПФ2) [7]. Для проникновения SARS-CoV-2 требуется праймирование S-белка клеточными протеазами, например, клеточной сериновой протеазой, что влечет

за собой расщепление S-белка и делает возможным слияние вирусной и клеточной мембран [8].

Связывание S-белка SARS-CoV-2 с АПФ2 инициирует сложные молекулярные дисрегуляции в ренин-ангиотензин-альдостерон и калликреин-кининовой системах. АПФ2 играет важную роль в уравнивании ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, которая является ключевым регулятором объема циркулирующей крови, системного сосудистого сопротивления, электролитного и кислотно-основного баланса, а также реабсорбции натрия [9]. Биологическая функция АПФ2 заключается в конверсии ангиотензина II в ангиотензин 1–7. В случае подавления активности АПФ2 во время COVID-19 происходит уменьшение способности АПФ2 к гидролизу ангиотензина II, что влечет за собой повышение концентрации ангиотензина II и его взаимодействие с рецептором ангиотензина типа 1. Что, в свою очередь, вызывает вазоконстрикцию и активацию окислительного стресса. [10]. Нарастающее содержание ангиотензина II вызывает дисфункцию эндотелия посредством активации циклооксигеназы-2, которая вовлечена в синтез вазоактивных простагландинов и активных форм кислорода [11]. Кроме того, накопление ангиотензина II стимулирует активацию других воспалительных механизмов, включая транскрипцию провоспалительных цитокинов [12].

Геномная изменчивость АПФ2 может оказывать влияние на взаимодействие этого рецептора с S-белком SARS-CoV-2, что в свою очередь может объяснить разнообразие клинических проявлений COVID-19 [13]. Высокая экспрессия АПФ2 на альвеолярных клетках легких и эпителиальных клетках тонкого кишечника подтверждает известные пути передачи вируса и отражает основное патогенное воздействие COVID-19 на дыхательную и желудочно-кишечную системы. Обнаружение АПФ2 в других тканях организма объясняет поражение различных органов-мишеней и сопутствующие плеiotропные проявления [14]. Экспрессия мРНК АПФ2 также была обнаружена в клетках гипоталамуса и гипофиза [15] 2020, the World Health Organization (WHO). Кроме того, в тканях гипофиза у пациентов, скончавшихся от COVID-19, было обнаружено наличие SARS-CoV [16]. Попадая в ткани нейрона, взаимодействие вируса с рецепторами АПФ2 может инициировать процесс циклического отпочкования вируса, что сопровождается повреждением и воспалением гипофиза. [17]»ISSN:»1948–7193»,»PMID:»32167747»,»abstract:»The recent outbreak of coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19).

Таким образом, свойства вируса, вызывающие гипофизит у инфицированных, могут быть объяснены воздействием на ткани гипоталамуса и гипофиза, обусловленным высокой экспрессией рецепторов АПФ2. Тем не менее, теоретически воздействие SARS-CoV-2 на гипоталамо-гипофизарную ось может иметь косвенный характер через индукцию воспалительного

процесса и высвобождение провоспалительных цитокинов. Однако точный механизм этого воздействия остается неясным. Еще более важно отметить, что на данный момент не существует убедительных доказательств существования прямого механизма повреждения гипофиза SARS-CoV-2.

Диагностика и лечение

Всем пациентам при подозрении на гипофизит различной этиологии рекомендуется проводить первоначальное тестирование функции гипофиза, включающее определение уровня утреннего кортизола сыворотки крови, тиреотропного гормона, свободного тироксина, пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола у женщин репродуктивного возраста, или уровень тестостерона у мужчин, инсулиноподобного фактора роста 1, а также осмоляльность плазмы или мочи, уровень натрия в сыворотке крови при подозрении на центральный несахарный диабет. Гипонатриемия может возникать при надпочечниковой недостаточности, тяжелом гипотиреозе и синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона, в то время как гипернатриемия может быть симптомом некомпенсированного несахарного диабета.

Инструментальным методом диагностики гипофизитов является проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с применением контрастного усиления. В 30% случаев визуализируется утолщение ножки гипофиза на снимках МРТ, в то время как у 80% пациентов можно наблюдать легкое или умеренное диффузное увеличение размеров железы [18]. Поглощение контрастного препарата обычно характеризуется высокой интенсивностью и однородностью, и лишь в редких случаях может иметь гетерогенный характер. Увеличенный гипофиз напоминает макроаденому примерно у половины пациентов с первичным гипофизитом. Другие признаки гипофизита могут включать потерю сигнала задней доли гипофиза, вызванную истощением гранул вазопрессина при нейрогипофизите [18]. На поздних стадиях заболевания гипофиз может выглядеть атрофичным, а на снимках МРТ может визуализироваться «пустое седло» [19].

Иногда стереотаксическая биопсия гипофиза может потребоваться для окончательной установки диагноза. Однако, это малоинвазивное хирургическое вмешательство выполняется только в небольшом количестве случаев, поскольку подробного сбора анамнеза, оценки клинической картины и стандартного лабораторно-инструментального обследования обычно достаточно [20].

Первый подтвержденный случай развития лимфоцитарного гипофизита после перенесенной COVID-19 был опубликован в мае 2022 года [21]. Лимфоцитарный гипофизит представляет собой редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся разруше-

нием передней доли гипофиза в результате лимфоцитарной инфильтрации. Наиболее часто встречается среди женщин на поздних сроках беременности и в послеродовом периоде. Тем не менее, недавно был представлен случай постковидного лимфоцитарного гипофизита у 18-летней женщины, госпитализированной по каналу скорой медицинской помощи с острой головной болью и головокружением после перенесенной COVID-19. COVID-19 был диагностирован за три недели до возникновения текущей на момент госпитализации клинической симптоматики. МРТ головного мозга с контрастным усилением показало диффузное увеличение размеров гипофиза с однородным накоплением контрастного препарата. Анализ спинномозговой жидкости не выявил наличия плеоцитоза. Дополнительное обследование спинномозговой жидкости не выявило антител к арбовирусному энцефалиту, вирусу простого герпеса, энтеровирусу, боррелиозу (болезни Лайма) и олигоклональных антител [21]. Воспалительные маркеры оставались в пределах нормы. В ходе гормонального обследования не было получено данных, свидетельствующих о развитии гипопитуитаризма. Дополнительное исследование на наличие первичных иммунологических нарушений показало отрицательные результаты (ревматоидный фактор, антитиреоидные, антинуклеарные, антимитохондриальные и антинейтрофильные антитела были в пределах референсных значений) [21]. Учитывая клиническую картину и результаты проведенного обследования, диагностирован лимфоцитарный гипофизит, инициирована терапия метилпреднизолоном внутривенно по 250 мг каждые 6 часов. Значительное улучшение клинических симптомов наблюдалось на третий день болезни с существенным уменьшением интенсивности головной боли. Далее пациентка была переведена на пероральные формы преднизолона в дозе 40 мг в день с рекомендациями о постепенном снижении дозы препарата. Повторная МРТ на пятый день заболевания показала полное разрешение первоначальных изменений [21].

Лечение гипофизита требует индивидуального подхода, учитывая этиологию и степень тяжести основного заболевания. Глюкокортикостероиды (ГКС) часто применяются для терапии первичного гипофизита в активной фазе заболевания. Тем не менее, часто наблюдается спонтанное разрешение воспалительного процесса в гипофизе, с последующим восстановлением его функции. У 46% пациентов с первичным гипофизитом, которым были назначены ГКС в острой фазе болезни, отмечалось только радиологическое улучшение, в то время как у трети наблюдалось восстановление функции гипофиза, преимущественно связанное с восстановлением секреции вазопрессина и адренотропного гормона (АКТГ) [22]. В связи с отсутствием проведенных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) остается неясным, способствует

ли применение ГКС лучшему восстановлению функции гипофиза по сравнению с динамическим наблюдением. Ввиду широкого спектра побочных эффектов ГКС, принимая решение о лечении легких случаев первичного гипофизита, необходимо тщательно оценить риски и преимущества. Ввиду редкости данного состояния и отсутствия РКИ, конкретная дозировка, длительность терапии и даже показания для назначения ГКС остаются предметом дискуссий. В серии случаев, включающей 39 пациентов, применение пульс-терапии ГКС с последующим переводом на пероральные формы преднизолона, привело к восстановлению функции гипофиза у 86% пациентов, в сравнении с 43% пациентов из группы контроля ($P = 0,0007$) [23].

Кроме того, клиницисты должны оставаться внимательными к новым симптомам, поражающим другие органы, поскольку системные заболевания, такие как саркоидоз, IgG4-ассоциированные заболевания могут проявиться на более поздних этапах заболевания [24]. Иммуносупрессию ритуксимабом, азатиоприном или метотрексатом можно рассматривать в случаях, резистентных к ГКС [25]. Нейрохирургическое лечение может быть использовано для декомпрессии перекреста зрительных нервов и лечения ГКС-резистентных случаев, а также для подтверждения диагноза, когда требуется дополнительная ясность [5]. В случаях резистентного к лечению и рецидивирующего лимфоцитарного гипофизита, радиохирurgia может рассматриваться как альтернативный метод для контроля объема гипофиза и прекращения иммуносупрессивной терапии [26].

При динамическом наблюдении также необходимо регулярно оценивать функцию гипофиза. В случае установления стойкого гипопитуитаризма, заместительная терапия должна быть назначена по жизненным показаниям в соответствии с видом дисфункции гипофиза.

Описание клинического случая развития центрального несахарного диабета в исходе нейрогипофизита после перенесенной COVID-19

В сентябре 2023 года, 77-летняя пациентка была госпитализирована в отделение нейроэндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ с подозрением на несахарный диабет. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на выраженную сухость в полости рта, сухость, слезоточивость и покраснение глаз, чрезмерную жажду и учащенное мочеиспускание.

Из анамнеза известно, что указанные жалобы появились в феврале 2023 года, примерно через два месяца после перенесенной COVID-19 инфекции. COVID-19 протекал в легкой форме с максимальным повышением температуры до 37,5 °С. Во время острого периода инфекционного заболевания назначалось симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами; применение специфической противовирусной или биологической терапии

для лечения COVID-19 не потребовалось.

При поступлении в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ объём выпитой жидкости составлял 5–6 литров в сутки, суточный диурез – 6–7 литров. По результатам лабораторных исследований по месту жительства выявлено снижение осмоляльности мочи до 66 мОсм/кг, относительной плотности мочи до 1001 г/мл, натрий 140 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,1%.

В ходе госпитализации в отделении нейроэндокринологии проведена проба с водной депривацией, по результатам которой выявлено снижение осмоляльности мочи до 88 мОсм/кг и плазмы до 301 мОсм/кг. Результаты представлены в таблице 1. В ходе проведения пробы с водной депривацией был зафиксирован эпизод гипертонического криза, сопровождающийся значительным повышением артериального давления до 200/120 мм рт. ст., в результате чего проба была прекращена.

На следующие сутки госпитализации проведена инфузионная проба с гипертоническим (3%) раствором, в ходе которой зафиксирована гипернатриемия до 150 ммоль/л, повышение осмоляльности мочи максимально до 109 мОсм/кг, что подтверждает наличие несахарного диабета у пациентки с полиурией и полидипсией (таблица 2).

С целью дифференциальной диагностики форм несахарного диабета центрального и нефрогенного генеза пациентке проведена проба с 0,1 мг десмопрессина, по результатам которой отмечается прирост осмоляльности мочи в первой порции более 50% (через 2 часа – 246 мОсм/кг, через 4 часа – 343 мОсм/кг), что соответствует центральному генезу (таблица 3).

При гормональном исследовании нарушение функции аденогипофиза. На МРТ гипофиза с кон-

трастным усилением визуализировано утолщение воронки гипофиза максимально до 5 мм в области основания и средней трети (рисунок 1), а также отсутствие типичного сигнала от задней доли гипофиза (рисунок 2). При контрастном усилении аденогипофиз накапливает контрастный препарат интенсивно и неоднородно, отмечается интенсивное накопление контрастного вещества воронкой.

В отделении инициирована постоянная терапия десмопрессином по 0,1 мг три раза в сутки. В результате проводимого лечения отмечается устранение жалоб на интенсивную жажду и нормализация суточного диуреза (1500 мл в сутки).

По результатам госпитализации, учитывая результаты проведенных проб и МР-картины гипофизита, установлен диагноз центрального несахарного диабета вследствие нейрогипофизита после перенесенной COVID-19. Пациентка была выписана под наблюдение эндокринолога по месту жительства с назначением постоянного приема десмопрессина. Рекомендован контроль объема выпитой и выделенной жидкости, регулярный лабораторный мониторинг уровней гормонов гипофиза и кортизола в крови утром каждые 3–6 месяцев с целью отслеживания возможных проявлений других форм гипопитуитаризма вследствие гипофизита, а также динамический контроль МРТ гипофиза с контрастным усилением через 6 месяцев.

Обсуждение

Поскольку описания случаев гипофизитов вследствие COVID-19 еще ограничены и представляют собой изолированные наблюдения, представление точной клинической картины, структурных и гистологических характеристик гипофизитов вследствие SARS-CoV-2, а также определение хронологической

Таблица 1
Протокол теста с водной депривацией

Время	Вес (кг)	Объем мочи (мл)	АД Мм рт. ст.	Самочувствие	Натрий сыворотки крови (ммоль/л)	Osm плазмы (мОсм/кг)	Osm мочи (мОсм/кг)
08:30	63		160/95	Сухость во рту, жажда, слабость	150	307	148
09:30			200/120	Сухость во рту, жажда, слабость, головная боль	-	-	-

Таблица 2
Протокол пробы с гипертоническим раствором

Время	АД/Ps	Самочувствие	Натрий сыворотки крови (ммоль/л)	Osm плазмы (мОсм/кг)	Osm мочи (мОсм/кг)
10:30	-	удовлетворительное	141,4	292	88
11:00	-	Сухость во рту, жажда, слабость, головная боль	150	301	109

Таблица 3
Протокол теста с десмопрессином.

Время	АД/Ps	Самочувствие	Osm мочи (мОсм/кг)
13:35 (через 2 часа после приема)	-	удовлетворительное	246
15:35 (через 4 часа после приема)	-	удовлетворительное	343

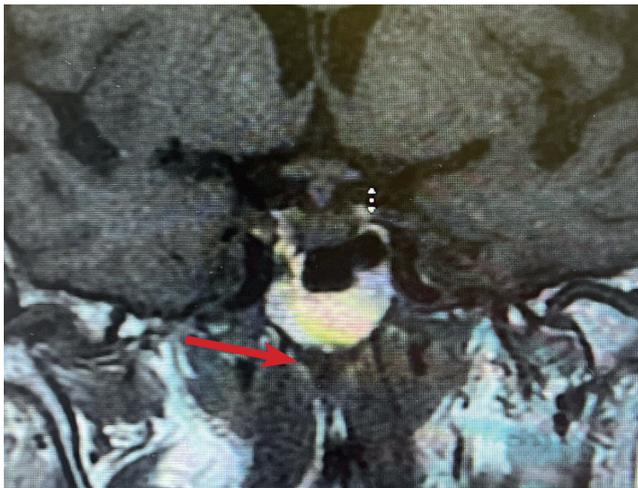


Рисунок 1. МРТ гипофиза с контрастным усилением, T1-ВИ, пост-контрастный корональный срез (стрелками обозначено утолщение воронки гипофиза)

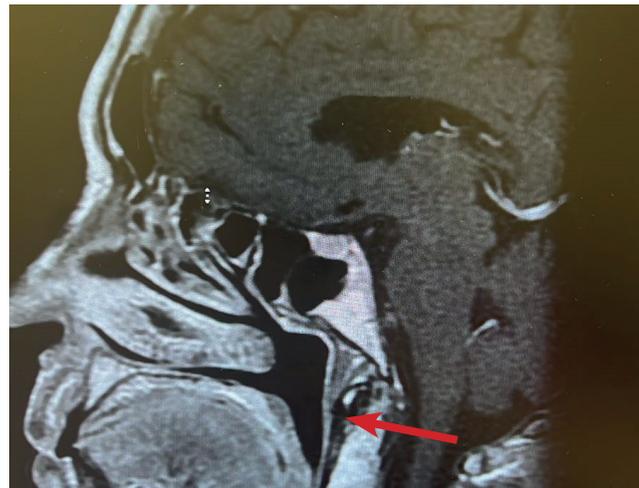


Рисунок 2. МРТ гипофиза с контрастным усилением, T1-ВИ, пост-контрастный сагиттальный срез (стрелками обозначено отсутствие типичного сигнала от нейрогипофиза)

последовательности развития этого состояния в настоящее время затруднительно. Каждый опубликованный случай развития гипофизита после инфицирования вирусом SARS-CoV-2 является уникальным, проявляется разнообразными клиническими симптомами и имеет разное время начала проявлений после перенесенной вирусной инфекции.

В феврале 2021 года Abu Baker Sheikh и его коллеги представили клинический случай, в котором описано развитие острой надпочечниковой недостаточности на 12-й день болезни COVID-19. Пациентка предъявляла жалобы на эпизоды головокружения, сопровождающиеся тошнотой и рвотой. При медицинском осмотре было выявлено снижение АД до 80/70 мм рт. ст. Параллельно с этими симптомами, характерными для гипокортицизма, наблюдалось увеличение суточного диуреза до 6 литров. Последующее лабораторное и инструментальное обследование подтвердило развитие вторичной надпочечниковой недостаточности и центрального несахарного диабета (снижение уровня кортизола крови утром до 1,1 мкг/дл, натрия 139 мг/дл и калия 3,4 мг/дл, осмоляльность мочи 302 мОсм/кг и сыворотки 298 мОсм/кг) [27]. P. L. Nonglait и соавт. представили случай развития пангипопитуитаризма вследствие пангипофизита у 27-летнего мужчины, развившейся через 2 недели после установления диагноза COVID-19. Гормональное обследование подтвердило нарушение функций аденогипофиза и нейрогипофиза, а МРТ головного мозга показала диффузное увеличение гипофиза и утолщение его ножки с однородным контрастным усилением [28].

Исследователями из Италии был описан случай изолированного развития нейрогипофизита с последующим развитием центрального несахарного диабета у 60-летней женщины. Полиурия до 6 литров в сутки и полидипсия проявились через 2 месяца после перенесенной вирусной инфекции. По данным

биохимического исследования выявлена гипернатриемия до 152 ммоль/л, снижение осмоляльности сыворотки крови и мочи до 300 мОсм/кг и 177 мОсм/кг соответственно. На МРТ с контрастным усилением визуализировано диффузное увеличение гипофиза с отсутствием сигнала от задней доли гипофиза на T1-снимках [29]. Подобная клиническая картина и последовательность хронологических событий в данном случае соответствуют описанным нами ранее, что подчеркивает важность публикации таких клинических наблюдений в целях сбора статистических данных и их дополнительного анализа для углубленного изучения особенностей гипофизита после инфекции COVID-19.

Таким образом, клинические проявления последствий перенесенной COVID-19 представляют собой широкий спектр сложных и разнообразных симптомов. При наблюдении за пациентами, перенесшими данную вирусную инфекцию, необходимо сохранять бдительность в отношении возможных эндокринных нарушений, включая гипофизиты. В настоящее время механизмы, лежащие в основе воздействия SARS-CoV-2 на организм, еще не полностью выяснены и описаны, что затрудняет установление четкой причинно-следственной связи между COVID-19 и дебютом многих заболеваний в отсроченном периоде. Представленный нами клинический случай способствует расширению понимания редкого, но потенциального осложнения коронавирусной инфекции.

Заключение

В нашей работе представлен клинический случай развития редкого эндокринного нарушения в периоде реконвалесценции новой коронавирусной инфекции. Сложные и не полностью изученные патофизиологические механизмы воздействия SARS-CoV-2 затрудняют установление четкой корреляции между

инфекцией и развитием гипопизита, что подчеркивает актуальность проведения дальнейших исследований в этой области. Анализ клинических случаев играет значительную роль в разработке более точных методов своевременной диагностики и определения алгорит-

мовакоро. Публикации, в которых исследуются неожиданные последствия перенесенной SARS-CoV-2, способствуют поддержанию настороженности среди медицинского персонала и стимулируют интерес к научным исследованиям.

Литература/References

1. P. Caturegli, C. Newschaffer, A. Olivi, M. G. Pomper, P. C. Burger, and N. R. Rose, "Autoimmune Hypophysitis," *Endocr. Rev.*, vol. 26, no. 5, pp. 599–614, Aug. 2005, doi: 10.1210/er.2004-0011.
2. S. Gubbi, F. Hannah-Shmouni, C. A. Stratakis, and C. A. Koch, "Primary hypophysitis and other autoimmune disorders of the sellar and suprasellar regions," *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, vol. 19, no. 4, pp. 335–347, Dec. 2018, doi: 10.1007/s11154-018-9480-1.
3. J. S. Gopal-Kothandapani, V. Bagga, S. B. Wharton, D. J. Connolly, S. Sinha, and P. J. Dimitri, "Xanthogranulomatous hypophysitis: a rare and often mistaken pituitary lesion," *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Reports*, vol. 2015, no. January, Jan. 2015, doi: 10.1530/EDM-14-0089.
4. N. N. Imga, A. E. Yildirim, O. O. Baser, and D. Berker, "Clinical and hormonal characteristics of patients with different types of hypophysitis: a single-center experience," *Arch. Endocrinol. Metab.*, vol. 63, no. 1, pp. 47–52, Feb. 2019, doi: 10.20945/2359-399700000102.
5. F. Amereller, A.-M. Küppers, K. Schilbach, J. Schopohl, and S. Störmann, "Clinical Characteristics of Primary Hypophysitis – A Single-Centre Series of 60 Cases," *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 129, no. 03, pp. 234–240, Mar. 2021, doi: 10.1055/a-1163-7304.
6. S. Wang et al., "Primary lymphocytic hypophysitis: Clinical characteristics and treatment of 50 cases in a single centre in China over 18 years," *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 87, no. 2, pp. 177–184, Aug. 2017, doi: 10.1111/cen.13354.
7. K. Tanonaka and T. Marunouchi, "Angiotensin-converting enzyme 2," *Folia Pharmacol. Jpn.*, vol. 147, no. 2, pp. 120–121, 2016, doi: 10.1254/fpj.147.120.
8. A. C. Walls, Y. Park, M. A. Tortorici, A. Wall, A. T. McGuire, and D. Veeler, "Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein," *Cell*, vol. 181, no. 2, pp. 281–292.e6, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
9. I. Glowacka et al., "Differential Downregulation of ACE2 by the Spike Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Human Coronavirus NL63," *J. Virol.*, vol. 84, no. 2, pp. 1198–1205, Jan. 2010, doi: 10.1128/JVI.01248-09.
10. Y. Imai et al., "Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure," *Nature*, vol. 436, no. 7047, pp. 112–116, Jul. 2005, doi: 10.1038/nature03712.
11. W. J. Welch, "Angiotensin II-Dependent Superoxide," *Hypertension*, vol. 52, no. 1, pp. 51–56, Jul. 2008, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090472.
12. C. Marchesi, P. Paradis, and E. L. Schiffrin, "Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation," *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 29, no. 7, pp. 367–374, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.tips.2008.05.003.
13. I. Hamming, W. Timens, M. Bultuis, A. Lely, G. Navis, and H. van Goor, "Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis," *J. Pathol.*, vol. 203, no. 2, pp. 631–637, Jun. 2004, doi: 10.1002/path.1570.
14. N. Chen et al., "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study," *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 507–513, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
15. T. Han, J. Kang, G. Li, J. Ge, and J. Gu, "Analysis of 2019-nCoV receptor ACE2 expression in different tissues and its significance study," *Ann. Transl. Med.*, vol. 8, no. 17, pp. 1077–1077, Sep. 2020, doi: 10.21037/atm-20-4281.
16. Y. Ding et al., "Organ distribution of severe acute respiratory syndrome(SARS) associated coronavirus(SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways," *J. Pathol.*, vol. 203, no. 2, pp. 622–630, Jun. 2004, doi: 10.1002/path.1560.
17. A. M. Baig, A. Khaleeq, U. Ali, and H. Syeda, "Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms," *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 11, no. 7, pp. 995–998, Apr. 2020, doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
18. A. Gutenber, J. Larsen, I. Lupi, V. Rohde, and P. Caturegli, "A Radiologic Score to Distinguish Autoimmune Hypophysitis from Nonsecreting Pituitary Adenoma Preoperatively," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 30, no. 9, pp. 1766–1772, Oct. 2009, doi: 10.3174/ajnr.A1714.
19. Z. Karaca, F. Tanrıverdi, K. Unluhizarci, F. Kelestimur, and H. Donmez, "Empty Sella may be the Final Outcome in Lymphocytic Hypophysitis," *Endocr. Res.*, vol. 34, no. 1–2, pp. 10–17, Jan. 2009, doi: 10.1080/07435800902841306.
20. S. Catford, Y. Y. Wang, and R. Wong, "Pituitary stalk lesions: systematic review and clinical guidance," *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 85, no. 4, pp. 507–521, Oct. 2016, doi: 10.1111/cen.13058.
21. M. Joshi, S. Gunawardena, A. Goenka, E. Ey, and G. Kumar, "Post COVID-19 Lymphocytic Hypophysitis: A Rare Presentation," *Child Neurol. Open*, vol. 9, p. 2329048X2211030, Jan. 2022, doi: 10.1177/2329048X221103051.
22. J. Honegger et al., "Treatment of Primary Hypophysitis in Germany," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 9, pp. 3460–3469, Sep. 2015, doi: 10.1210/jc.2015-2146.
23. B. Krishnappa et al., "Early Pulse Glucocorticoid Therapy and Improved Hormonal Outcomes in Primary Hypophysitis," *Neuroendocrinology*, vol. 112, no. 2, pp. 186–195, 2022, doi: 10.1159/000516006.
24. G. A. Kaltsas et al., "Hypothalamo-Pituitary Abnormalities in Adult Patients with Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical, Endocrinological, and Radiological Features and Response to Treatment," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 4, pp. 1370–1376, Apr. 2000, doi: 10.1210/jcem.85.4.6501.
25. C. Xu, A. Ricciuti, P. Caturegli, C. D. Keene, and A. Y. Kargi, "Autoimmune lymphocytic hypophysitis in association with autoimmune eye disease and sequential treatment with infliximab and rituximab," *Pituitary*, vol. 18, no. 4, pp. 441–447, Aug. 2015, doi: 10.1007/s11102-014-0592-7.
26. S. Pekic et al., "Lymphocytic Hypophysitis Successfully Treated with Stereotactic Radiosurgery: Case Report and Review of the Literature," *J. Neurol. Surg. Part A Cent. Eur. Neurosurg.*, vol. 79, no. 01, pp. 077–085, Jan. 2018, doi: 10.1055/s-0037-1604079.
27. A. B. Sheikh, M. A. Javaid, A. A. E. Sheikh, and R. Shekhar, "Central adrenal insufficiency and diabetes insipidus as potential endocrine manifestations of covid-19 infection: A case report," *Pan Afr. Med. J.*, vol. 38, 2021, doi: 10.11604/pamj.2021.38.222.28243.
28. P. Nonglait, R. Naik, and N. Raizada, "Hypophysitis after COVID-19 Infection," *Indian J. Endocrinol. Metab.*, vol. 25, no. 3, p. 255, 2021, doi: 10.4103/ijem.ijem_329_21.
29. R. A. Misgar, A. Rasool, A. I. Wani, and M. I. Bashir, "Central diabetes insipidus (Infundibuloneuro hypophysitis): A late complication of COVID-19 infection," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 44, no. 12, pp. 2855–2856, Dec. 2021, doi: 10.1007/s40618-021-01627-z.

Отношения и деятельность: нет.

*Старостина Е. А. – врач-эндокринолог, ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, ORCID 0000-0003-2283-8958

Драчук Е. С. – клинический ординатор ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, ORCID 0009-0004-4524-3142

Пржиалковская Е. Г. – к.м.н., заведующая отделением нейроэндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, ORCID 0000-0001-9119-2447

Платонова Н. М. – д.м.н., Заведующая отделом терапевтической эндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, ORCID 0000-0001-6388-1544

Трошина Е. А. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Заместитель директора ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ - Директор Института клинической эндокринологии. ORCID 0000-0002-8520-8702

*Автор, ответственный за переписку: colpakova.ev@mail.ru

Рукопись получена 10.11.2023 Рецензия получена 08.12.2023 Принята к публикации 18.12.2023

Relationships and Activities: none.

*Evgenia A. Starostina – MD, Endocrinologist, State Research Center Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-2283-8958,

Elizaveta S. Drachuk – MD, resident, State Research Center Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0009-0004-4524-3142,

Elena G. Przhialkovskaya – MD, PhD, Head of the Department of Neuroendocrinology, State Research Center of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation ORCID 0000-0001-9119-2447,

Nadezhda M. Platonova – MD, PhD, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, State Scientific Center Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID 0000-0001-6388-1544,

Ekaterina A. Troshina – MD, PhD, Professor, corresponding member RAS, Deputy Director of the State Scientific Center of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation - Director of the Institute of Clinical Endocrinology. ORCID 0000-0002-8520-8702.

*Corresponding author: colpakova.ev@mail.ru

Received: 10.11.2023 Revision Received: 08.12.2023 Accepted: 18.12.2023

Инкресинк®

алоглиптин+пиоглитазон

- улучшает гликемический контроль (снижение HbA1c до **-1,7%**)^{1,2}
- удерживает гликемию **5 и более лет**^{3,4}
- оказывает **кардиопротективный эффект**^{5,6,7}
- позволяет **отложить начало инсулинотерапии**⁸



- Инкресинк® включён в Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.
- Доказанная профилактика инсульта и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа⁹.

1. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2010;33:2406–2408 2. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley RE. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1615-1622. doi:10.1210/jc.2011-2243 3. Eldor R, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion. Diabetes Care. 2013;36 Suppl 2(Suppl 2):S162-S174. doi:10.2337/dcS13-2003 4. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2019;16(2):133-143. doi:10.1177/1479164118825376 5. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E; PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10) [published correction appears in Am Heart J. 2008 Aug;156(2):255]. Am Heart J. 2008;155(4):712-717. doi:10.1016/j.ahj.2007.11.029 6. Erdmann E., Dormandy J., Charbonnel B. et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. J Am Coll Cardiol. 2007 May 1;49(17):1772-80. doi: 10.1016/j.jacc.2006.12.048 7. Wilcox R., Bousser M., Betteridge DJ et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke. 2007 Mar;38(3):865-73. doi: 10.1161/01.STR.0000257974.06317.49 8. Scheen A.J., et al. Diabet. Med. 2009; 26: 1242-1249 9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.; 2023.

Информация для медицинских и фармацевтических работников. На правах рекламы.

АО «НИЖФАРМ», 603105, Россия,
г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.
Факс: +7 (831) 430-72-13,
www.stada.ru
POS-20250801-1096



Для просмотра инструкции по применению отсканируйте QR-код.

Больше информации на сайте www.endocrinology.ru - отсканируйте QR-код!



Семавик® — единый кардиометаболический подход к лечению СД2

MACE*
↓26%¹



Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, Звенигородская ул., д. 9
Тел. (812) 703-79-75 (многоканальный)
Факс (812) 703-79-76
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru

*MACE or major adverse cardiac events – большие сердечно-сосудистые события
1. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481-1486.

Sema
vic
®