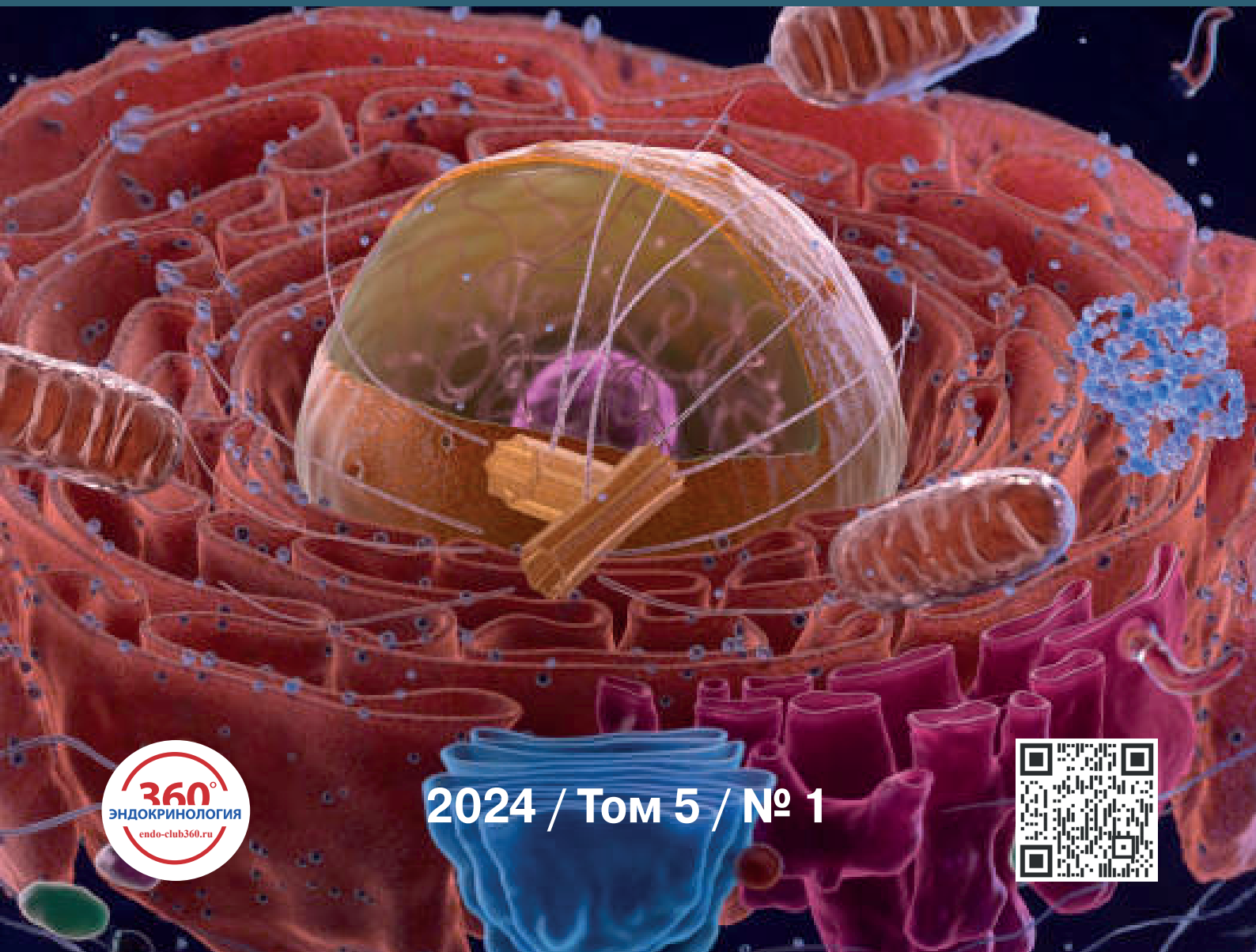
ISSN: 2713-0177 (Print)
ISSN: 2713-0185 (Online)

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Коморбидность в эндокринологии



2024 / Том 5 / № 1

Телсартан®

Dr.Reddy's

В ГАРМОНИИ С ЗАВТРАШНИМ ДНЁМ

- **Телмисартан способствует контролю АД и снижению вариабельности[1, 3-5]**
- **Телмисартан способствует защите органов-мишеней и снижению рисков ССЗ[2]**

- **Представлен как в моноформе, так и в виде фиксированных комбинаций: с гидрохлоротиазидом и амлодипином — возможность подбора индивидуальной терапии каждому пациенту с АГ[3-5]**

АГ — артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание

Источники информации:
1. Lacourcière Y, Krzesinski JM, White WB, Davidai G, Schumacher H. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. Blood Press Monit. 2004 Aug;9(4):203-10. doi: 10.1097/00126097-200408000-00005. PMID: 15311147
2. Ruilope LM. Telmisartan for the management of patients at high cardiovascular risk. Curr Med Res Opin. 2011 Aug;27(8):1673-82. doi: 10.1185/03007995.2011.597378. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21718097.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телсартан® от 11.05.2018 г; ЛП-004161
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телсартан® Н от 19.06.2019 г; ЛП-004256
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телсартан® АМ от 20.11.2017 г ЛП-004550

R1218294-08122023-НСР

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 18 ЛЕТ

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

FOCUS Эндокринология

научно-практический журнал
2024 / том 5 / № 1

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

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

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

Периодичность: 4 раза в год

Установочный тираж: 10 000 экз.

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

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

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

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

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

Адрес редакции:
127247, г. Москва, ш. Дмитровское, д. 100, эт. 4, пом.1, ком. 3, оф. 2
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: 23.05.2024

Цена свободная

©FOCUS Эндокринология

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна, д-р мед. наук, врач-невролог, президент АНО «МО "Стресс под контролем"»; Реабилитационный центр Rehaline (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-7629-3773
Аметов Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-7936-7619
Анциферов Михаил Борисович, д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-9944-2997
Ардатская Мария Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-8150-307X
Базарбекова Римма Базарбековна, д-р мед. наук, АГИУВ, проф., Казахский медицинский университет непрерывного образования (Нур-Султан, Республика Казахстан)
Бардымова Татьяна Прокопьевна, д-р мед. наук, проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Иркутск, Россия), ORCID: 0000-0003-4241-2217
Бобкова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-8007-5680
Воевода Михаил Иванович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН (Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0001-9425-413X
Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» (Санкт Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5189-9365
Волкова Наталья Ивановна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0003-4874-7835
Вагапова Гульнара Рифатовна, д-р мед. наук, проф., Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия), ORCID: 0000-0001-8493-7893
Воробьев Сергей Владиславович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0001-7884-2433
Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-6581-4521
Дудинская Екатерина Наильевна, д-р мед. наук, Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия) Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7891-6850
Карпов Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1480-0458
Киселева Татьяна Петровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (Екатеринбург, Россия), ORCID: 0000-0003-0425-6567
Кисляк Оксана Андреевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-2028-8748
Куницина Марина Алексеевна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» (Саратов, Россия), ORCID: 0000-0003-1397-1327
Лазебник Леонид Борисович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-8736-5851
Лоранская Ирина Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3681-4132
Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1316-5245
Моругова Татьяна Вячеславовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (Уфа, Россия), ORCID: 0000-0001-7405-486X
Мацкеплишвили Симон Теймуразович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-5670-167X
Никитин Игорь Геннадьевич, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1699-0881
Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова», ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0795-8225
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» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-9856-8643
Руяткина Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0002-6762-5238
Стародубова Антонина Владимировна, д-р мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-9262-9233
Стронгин Леонид Григорьевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-2645-2729
Суплотова Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» (Тюмень, Россия), ORCID: 0000-0001-9253-8075
Чеботарева Наталья Викторовна, д-р мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-2128-8560
Шамхалова Минара Шамхаловна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3433-0142
Шестакова Марина Владимировна, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-3893-9972

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

2024 / Vol. 5 / № 1

EDITOR-IN-CHIEF

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

Scientific peer-reviewed medical journal

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

Periodicity: 4 issues per year

Circulation: 10 000 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:
sh. Dmitrovskoe, 100, floor 4, room I, office 2. 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 (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-7629-3773
Alexander S. Ametov, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-7936-7619
Mikhail B. Antsiferov, D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinological Dispensary of DZ of the city of Moscow (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-9944-2997
Maria D. Ardatskaya, D. Sci. (Med.), Prof., Federal State Budgetary Institution of Continuing Professional Education "Central State Medical Academy" (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-8150-307X
Rimma B. Bazarbekova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazakh Medical University of Continuing Education (Nur-Sultan, 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 (Irkutsk, Russia), ORCID: 0000-0003-4241-2217
Irina N. Bobkova, D. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-8007-5680
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 (Novosibirsk, Russia), ORCID: 0000-0001-9425-413X
Anna R. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov State Medical University (St. Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5189-9365
Natalia I. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0003-4874-7835
Gulnara R. Vagapova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia), ORCID: 0000-0001-8493-7893
Sergey V. Vorobyev, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0001-7884-2433
Gagik R. Galstyan, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Endocrinology Center (Moscow, Russia), ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6581-4521
Ekaterina N. Dudinskaya, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia), ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7891-6850
Yury A. Karpov, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-1480-0458
Tatiana P. Kiseleva, D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0425-6567
Oksana A. Kislyak, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-2028-8748
Marina A. Kunitsina, D. Sci. (Med.), Prof., Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia), ORCID: 0000-0003-1397-1327
Leonid B. Lazebnik, D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-8736-5851
Irina D. Loranskaya, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-3681-4132
Simon T. Matskeplishvili, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-5670-167X
Ashot M. Mkrtumyan, D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov moscow State university of medicine and dentistry (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-1316-5245
Tatiana V. Morugova, D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University (Ufa, Russia), ORCID: 0000-0001-7405-486X
Igor G. Nikitin, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, National Medical Research Treatment and Rehabilitation Center (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-1699-0881
Olga Sh. Oinotkinova, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University Medical Center, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-9856-8643
Olga D. Ostroumova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-0795-8225
Lyudmila A. Ruyatkina, D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia), ORCID: 0000-0002-6762-5238
Antonina V. Starodubova, D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-9262-9233
Leonid G. Strongin, D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0000-0003-2645-2729
Lyudmila A. Suplotova, D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia), ORCID: 0000-0001-9253-8075
Natalia V. Chebotareva, D. Sci. (Med.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-2128-8560
Minara Sh. Shamkhalova, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-3433-0142
Marina V. Shestakova, Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-3893-9972

Scientific Editor

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

СОДЕРЖАНИЕ

Предсказательные модели высокого риска развития сердечной недостаточности, атеросклеротических заболеваний и ХБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я.
6

Течение коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Хамидуллина З. З., Авзалетдинова Д. Ш., Моругова Т. В., Загидуллин Н. Ш.
14

Терапевтический потенциал применения гликлазида МВ при сочетании COVID-19 и сахарного диабета 2 типа
Беликина Д. В., Некрасова Т. А., Стронгин Л. Г., Дурыгина Е. М., Родина М. Ю.
20

Влияние семаглутида на массу тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Демидова Т. Ю., Титова В. В.
24

Овариальный резерв у пациенток с ожирением: куда пропадают яйцеклетки?
Азизова К. В., Дора С. В., Халимов Ю. Ш., Волкова А. Р., Чебоксарова Т. А.
34

Обзор международных клинических рекомендаций по управлению артериальной гипертензией у пациентов с СД
Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Пантелеева С.В.
42

Адренокортикальный рак: принципы морфологической диагностики для эндокринолога
Порубаева Э. Э., Пачуашвили Н. В., Урусова Л.С.
52

Биохимические основы органопротективных свойств метформина
Теплова А. С., Титова В. В., Тенчурина А. И.
59

Диагностика и лечение остеопороза: смена парадигмы
Лобанова К. Г., Ушанова Ф. О.
65

Синдром мнимого избытка минералокортикоидов: клинический случай
Нуралиева Н. Ф., Лавренюк А. А., Аджиасанова М. Ж., Юкина М. Ю., Чугунов И. С., Платонова Н. М., Трошина Е. А.
74

CONTENTS

Predictive models of high risk of heart failure, atherosclerotic diseases and CKD in patients with type 2 diabetes mellitus
Demidova T. Yu., Izmaylova M. Y.
6

Course of coronavirus infection in patients with type 2 diabetes mellitus
Khamidullina Z. Sh., Avzaletdinova D. Sh., Morugova T. V., Zagidullin N. Sh., Gareeva D. F.
14

The therapeutic potential of the use of gliclazide MV in combination with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus
Belikina D. V. , Nekrasova T. A. , Strongin L. G. , Durygina E. M., Rodina M. Yu.
20

The effect of semaglutide on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus
Demidova T. Yu., Titova V. V.
24

Ovarian reserve in obese patients: where do the eggs disappear?
Azizova K. V., Dora S. V., Khalimov Yu. Sh., Volkova A. R., Cheboksarova T. A.
34

Review of international clinical guidelines for the management of hypertension in patients with diabetes mellitus
Ushanova F. O., Demidova T. Yu., Panteleeva S. V.
42

Adrenocortical cancer: principles of morphological diagnostics for the endocrinologist
Porubayeva E. E., Pachuashvili N. V., Urusova L. S.
52

Biochemical bases of the organoprotective properties of metformin
Teplova A. S., Titova V. V., Tenchurina A. I.
59

Diagnosis and treatment of osteoporosis: a paradigm shift
Lobanova K. G., Ushanova F. O.
65

Syndrome of imaginary excess of mineralocorticoids: a clinical case
Nuralieva N. F., Lavrenyuk A. A., Adjiasanova M. Zh., Yukina M. Yu., Chugunov I. S., Platonova N. M., Troshina E. A.
74

Слово главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной номер научно-практического журнала «Focus Эндокринология», посвященный вопросам коморбидности в эндокринологии. Междисциплинарный принцип ведения пациентов остается важнейшей основой для реализации стратегии персонализированного подхода в управлении эндокринными заболеваниями и их осложнениями. В связи с чем вопросы многофакторного управления смешанной патологией в практике как узких специалистов, так и врачей общей практики, являются принципиально актуальными.

В очередном номере мы продолжаем знакомить вас с последними достижениям эндокринологии и мировой медицины, которые позволяют расширить возможности врачей различных специальностей в рутинной практике. Журнал публикуется как в электронном, так и в печатном виде, что позволяет познакомиться с наиболее свежими данными международной науки большому количеству специалистов в любом удобном формате.

В текущем номере мы уделили внимание данным исследовательских работ, посвященных вопросам коморбидности сахарного диабета и сердечной недостаточности, ХБП, а также коронавирусной инфекции. Вашему вниманию представлен обзор современных международных клинических рекомендаций по управлению артериальной гипертензией у пациентов с СД, основанных на гайдлайнах как кардиологических, так и ведущих диабетологических сообществ. Отдельный блок посвящен теме ожирения, включая анализ влияния на массу тела препарата группы агонистов рецептора ГПП-1, а также обзор данных о связи ожирения с репродуктивным здоровьем. Представлена актуальная информация по принципам диагностики и ведения остеопороза. Часть тем традиционно посвящена редко встречающимся сложным патологиям. Так, обсудим с вами роль эндокринолога в ведении адренокортикального рака, а также особенности проявлений синдрома мнимого избытка минералокортикоидов на примере клинического случая.

Уважаемые коллеги, надеемся, что содержание первого в этом году номера журнала будет интересно и полезно широкому кругу читателей.

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

Т.Ю. Демидова

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-01
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальное исследование / Original research

Предсказательные модели высокого риска развития сердечной недостаточности, атеросклеротических заболеваний и ХБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я.

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

В связи с высокой распространенностью осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа уже на ранних этапах развития заболевания, представляется интересным выявление предикторов, которые можно было бы использовать для ранней диагностики и профилактики кардио-ренальных осложнений у больных с СД 2 типа.
Цель: разработать прогностические модели развития АССЗ, ХСН, ХБП у пациентов с СД 2 типа с выделением предикторов и определением вклада каждого фактора в развитии этих заболеваний.
Материал и методы: Проведено одномоментное обсервационное исследование на выборке пациентов, госпитализированных в отделение эндокринологии ГБУЗ ГКБ имени В. П. Демихова. Статистический анализ проводился в программах Jamovi и IBM SPSS Statistics 23 (IBM. USA). Различия расценивались как статистически значимые при p <0,05. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии с обратным пошаговым исключением коллинеарных факторов, расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).
Результаты: В исследование включено 1150 пациентов с СД 2 типа, медиана возраста которых составила 65 [57;74] лет, медиана ИМТ – 31,2 [26,3; 35,8] кг/м2. Согласно анализу логистической регрессии самыми значимыми факторами, ассоциированными с развитием АССЗ в популяции пациентов с СД 2 типа, являлись: длительность СД более 10 лет (ОШ 4,16 (95% ДИ: 3,01–5,76) (p>0,001)) и АГ (ОШ 3,92 (95% ДИ: 2,17–7,08). Возраст старше 60 лет (ОШ 2,12 (95% ДИ: 1,46–3,06) (p>0,001), мужской пол (ОШ 1,61 95% ДИ: 1,14–2,26) (p>0,006)). Предикторами, повышающими вероятность ХСН, были: возраст пациентов старше 60 лет (ОШ 4,05 (95% ДИ: 2,70–6,06), (p>0,001)), перенесенный ИМ (ОШ 3,71 (95%(2.58–5,33), p<0,001), наличие ФП 2,93 (ОШ 2,93 (95% ДИ: 1,79–4,78), p<0.001), АГ (ОШ 2,45 (95% ДИ: 1,29–4,65), p<0.006) и женский пол (ОШ 1,58 (95% 1,09–2,28), p<0.014). Факторами, повышающие шансы ХБП, были: возраст более 60 лет (ОШ 2,36 (95% ДИ: 1,61–3,47), p<0,001), наличие ХСН ассоциировалось с увеличением шансов ХБП в 1,86 раза (p<0,001), перенесенный ИМ в 1,55 раза (p<0,008), женский пол в 1,62 раза (p<0,004) и длительность СД более 10 лет в 1, 44 раза (p>0,037).
Заключение: Универсальными предикторами развития кардиоренальных осложнений у пациентов с СД 2 типа являлись: возраст старше 60 лет и АГ. Предикторами развития АССЗ, помимо универсальных, были: длительность СД и мужской пол; вероятность развития ХСН увеличивалось у пациентов с перенесенным ИМ, наличием ФП и у лиц женского пола. Наличие ожирения повышало шансы развития ХСН, но не ассоциировалось с АССЗ и ХБП. Шансы развития СН были одинаковыми независимо от длительности СД, в то время как длительность диабета тесно ассоциировалась с развитием АССЗ и почечной дисфункции. С развитием ХБП ассоциировались следующие факторы: длительность СД, женский пол, наличие ССЗ в анамнезе и женский пол.
Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я. Предсказательные модели высокого риска развития сердечной недостаточности, атеросклеротических заболеваний и ХБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 1(5): 6–13. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-01

Predictive models of high risk of heart failure, atherosclerotic diseases and CKD in patients with type 2 diabetes mellitus

Demidova T.Yu., Izmaylova M.Y.

Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russia

Due to the high prevalence of complications from the cardiovascular system and kidneys in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) already in the early stages of the disease, it is interesting to identify predictors that could be used for early diagnosis and prevention of cardio-renal complications in patients with type 2 diabetes.
Objective: to develop prognostic models for the development of ASCVD, CHF, and CKD in patients with type 2 diabetes, identifying predictors and determining the contribution of each factor in the development of these diseases.
Material and methods: A one-time observational study was conducted on a sample of patients hospitalized in the endocrinology department of the State Budgetary Healthcare Institution of the City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov. Statistical analysis was carried out using Jamovi and IBM SPSS Statistics 23 (IBM. USA). Differences were considered statistically significant at p <0.05. The construction of a prognostic model of the probability of a certain outcome was carried out using the logistic regression method with reverse stepwise exclusion of collinear factors, calculation of the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

Results: The study included 1150 patients with type 2 diabetes, whose median age was 65 [57;74] years, median BMI - 31.2 [26.3; 35.8] kg/m2. According to logistic regression analysis, the most significant factors associated with the development of ASCVD in the population of patients with type 2 diabetes were: duration of diabetes more than 10 years (OR 4.16 (95% CI: 3.01-5.76) (p>0.001)) and hypertension (OR 3.92 (95% CI: 2.17-7.08). Age over 60 years (OR 2.12 (95% CI: 1.46-3.06) (p>0.001), male gender (OR 1.61 95% CI: 1.14-2.26) (p>0.006)). Predictors increasing the likelihood of CHF were: patient age over 60 years (OR 4.05 (95% CI: 2). .70-6.06), (p>0.001)), previous MI (OR 3.71 (95%(2.58-5.33), p<0.001), presence of AF 2.93 (OR 2.93 (95 % CI: 1.79-4.78), p<0.001), hypertension (OR 2.45 (95% CI: 1.29-4.65), p<0.006) and female gender (OR 1.58 (95% 1.09-2.28), p<0.014). Factors increasing the odds of CKD were: age over 60 years (OR 2.36 (95% CI: 1.61-3.47), p <0.001), the presence of CHF was associated with an increase in the odds of CKD by 1.86 times (p <0.001), previous MI by 1.55 times (p<0.008), female gender by 1.62 times (p<0.004) and diabetes duration of more than 10 years by 1.44 times (p>0.037).

Conclusion: The universal predictors of the development of cardiorenal complications in patients with type 2 diabetes were: age over 60 years and hypertension. Predictors of the development of ASCVD, in addition to universal ones, were: duration of diabetes and male gender; the likelihood of developing CHF increased in patients with a history of myocardial infarction, the presence of AF, and in females. The presence of obesity increased the chances of developing CHF, but was not associated with ASCVD and CKD. The odds of developing HF were similar regardless of the duration of diabetes, while the duration of diabetes was closely associated with the development of ASCVD and renal dysfunction. The following factors were associated with the development of CKD: duration of diabetes, female gender, history of CVD and female gender.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, atherosclerotic cardiovascular diseases, heart failure.

For citation: Demidova T.Y., Izmaylova M.Y. Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russia. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 1(5): 6-13. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-01

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой патологию гетерогенной этиологии, характеризующуюся хронической гипергликемией, возникающей в результате дефектов действия инсулина либо его секреции или при сочетании обоих этих факторов. По данным эпидемиологических исследований к концу 2021 года 537 миллионов человек страдали СД, что составляет около 6,28% населения мира, а согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 году будет насчитываться более 643 миллионов человек с данным заболеванием [1]. Кроме того, помимо высокой распространенности, СД2 сыграл существенную роль в значительном увеличении числа кардиоваскулярной патологии и хронической болезни почек (ХБП) во всем мире, а ССЗ занимают лидирующие позиции в рейтинге заболеваемости и смерти у этих больных, которые возникают примерно на 15 лет раньше по сравнению с лицами без диабета [2]. К наиболее частым проявлениям ССЗ у пациентов с СД2 относят атеросклеротические поражения сосудов и сердечную недостаточность (СН) [3,4]. По данным Davis, T. и соавт, каждый шестой пациент с впервые диагностированным СД2 типа имеет признаки перенесенного ИМ, связанного с повышенным риском смертности (ОР 1,26, 95% ДИ 1,06–1,50) [5]. В свою очередь, эпохальное исследование Framingham Heart Study показало, что СД увеличивает риск СН в 2 раза у мужчин и в 5 раз у женщин по сравнению с контрольной группой того же возраста даже после коррекции на другие основные и значимые факторы риска. Также, по некоторым данным, риск госпитализации по поводу СН у пациентов с СД 2 типа на 33% выше, чем у лиц без СД 2. Помимо высокого риска развития ССЗ, более 40% пациентов с СД 2 типа имеют ХБП. Согласно данным крупного исследования Birkeland KI и соавт., которое включало 1 177 896 участников с СД 2 типа из 6-ти стран мира, СН или ХБП являлись первыми и наиболее частыми осложнениями СД2, а альянс этих состояний ассоциировался с 4-кратным увеличением риска смерти от всех причин (ОР 3,91 (95% ДИ 3,02–5,07) и 3-кратным от кардиоваскулярных заболеваний (ОР 3,14 (95% ДИ 2,90–3,40) [6]. Известно, что наличие ХБП не только в разы увеличивает вероятность осложнений со стороны ССС, но и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Следовательно, в основе лечения СД лежит не только строгий контроль углеводного обмена, но ранняя профилактика осложнений со стороны как сердечно-сосудистой системы и почек.

В последние годы все ведущие профессиональные ассоциации выделяют сахароснижающие препараты, способные модифицировать кардиоренометаболический прогноз. В настоящее время не вызывает сомнения, что 2 класса антидиабетических препаратов (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ 2 типа), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1)) имеют доказанные преимущества в отношении рисков развития АССЗ, ХСН и ХБП. Однако остается открытым вопрос: каким пациентам и на каком этапе интенсификации терапии должны быть назначены представители этих 2-х классов?

Еще в 2008 начали активно изучать проблему сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов в рамках CVOT-исследований, результаты которых легли в основу современного персонализированного подхода ведения пациентов с СД 2 типа. Впервые снижение первичной конечной точки 3P-MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт и инсульт) у пациентов с СД2 было продемонстрировано в исследованиях EMPA REG OUTCOME (эмпаглифлозин) и LEADER (лираглутид), которые помимо сахароснижающего эффекта показали снижение летальности от ССЗ на 38% и 22% соответственно, что стало переломным моментом в диабетологии и огромным прорывом в мире медицины в целом. Целый ряд

крупных последующих исследовательских программ был выполнен для изучения влияния разных молекул этих классов препаратов на развитие и прогрессию ХСН и ХБП. В программах EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF, Deliver изучавшие эффективность различных представителей иНГЛТ 2 типа у пациентов с ХСН как с со сниженной ФВ, так и с сохранной ФВ независимо от наличия СД2 типа показали статистически значимое снижение риска первичной конечной точки, которая определялась как ухудшение течения СН (госпитализация по поводу СН или неотложное обращение по поводу СН) или сердечно-сосудистая смерть. В свою очередь в исследованиях EMPA-KIDNEY и DAPA-CKD также были получены позитивные результаты у пациентов с ХБП на фоне терапии иНГЛТ 2 типа, отмечалось достоверное снижение прогрессии почечной дисфункции или смерти по причине сердечно-сосудистых катастроф. Также, по данным крупного метаанализа, включавшего 11 клинических исследований, были продемонстрированы кардиоренальные преимущества представителей ингибиторов иНГЛТ-2 по сравнению с плацебо. Выводы метаанализа показали, что иНГЛТ 2 типа независимо от уровня HbA1c, длительности СД, возраста и пола снижают главную комбинированную точку 3P-MACE на 12% и смертность от ССЗ на 16% [7].

Аналогичным образом, другой метаанализ восьми CVOT-исследований (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY Outcomes, REWIND, PIONEER 6, AMPLITUDE-O) изучавший эффекты агонистов рецептора ГПП-1, также продемонстрировал снижение частоты главной трехкомпонентной сердечно-сосудистой точки MACE и смертности от кардиоваскулярной патологии на 14% и 13% соответственно [9]. Вместе с тем, представители АР ГПП-1 показали достаточно неоднородные результаты в отношении снижения комбинированной конечной точки. Так, только в 2 из 8 исследований отмечалось снижение смертности от ССЗ: LEADER (лираглутид; 95% ОР 0,78 [0,66–0,93], p = 0,01) и PIONEER-6 (пероральный семаглутид; ОР 0,49 [0,27–0,92], p = 0,03); В свою очередь, в исследованиях SUSTAIN-6 (семаглутид) и REWIND (дулаглутид) было показано значительное снижение частоты риска нефатального инсульта на 39% и 24% соответственно и только в HARMONY OUTCOMES (албиглутид) частоты инфаркта миокарда на 25%. Также AMPLITUDE-O – единственное исследование, в котором наблюдалось значительное снижение риска СН на 39% на фоне терапии эфпегленатидом [8].

Таким образом, исследования по оценке СС-исходов сахароснижающих препаратов позволили не только расширить медикаментозные возможности по лечению этих заболеваний у пациентов с СД 2 типа, но и легли в основу лечения ХСН и ХБП. Однако, следует помнить о неоднородности пациентов, участвовавших в перечисленных выше CVOT программах, отличавшихся по возрасту, длительности заболевания и состоявшимся коморбидным заболеваниям, что определяет интерпретацию полученных результатов. По-прежнему остается не ясным более четкое формирование групп риска по развитию фатальных кардиоваскулярных и почечных состояний с целью более обоснованной интеграции препаратов этих классов в схему лечения и время начала терапии у пациентов с СД 2 типа. Следовательно, выявление значимых предикторов и факторов, ассоциированных преимущественно с атеросклерозом или СН и/или ХБП, имеет принципиальное значение с точки зрения персонализированной профилактики развития и прогрессирования этих заболеваний у пациентов с СД 2 типа.

Целью данной работы стал углубленный анализ клинико-лабораторных особенностей пациентов СД 2 типа и сопутствующими АССЗ, ХСН, ХБП с целью разработки предсказательных моделей развития этих заболеваний. Выявление предикторов высокого риска развития указанных осложнений могло бы помочь персонифицировать сахароснижающую терапию и более обосновано интегрировать органопротективные классы препаратов в схему лечения с целью таргетной профилактики кардиоренальных осложнений и улучшения долгосрочного прогноза у больных с СД 2 типа.

Для достижения этой цели были выполнены следующие задачи:

1. На основании многофакторного анализа широкой панели клинико-лабораторных показателей пациентов с СД 2 типа были выделены наиболее значимые предикторы, ассоциированные с преимущественным риском развития АССЗ, ХСН или ХБП.
2. Разработаны прогностические модели развития АССЗ, ХСН и ХБП при СД 2 типа, проведена их качественная оценка путем определения специфичности и чувствительности с построением ROC-кривых.

Материалы и методы

В период с 2022–2023 гг. проведено одномоментное обсервационное исследование на выборке пациентов с СД 2 типа, госпитализированных в городскую клиническую больницу им В. П. Демихова. Для включения в работу были отобраны случайным образом пациенты, которым проводилось необходимое обследование согласно стандартам и порядку оказания медицинской помощи с оценкой клинико-лабораторных и инструментальных данных. Оценивались основные клинические характеристики: возраст на момент включения в исследование и на момент манифестации СД, продолжительность СД. Антропометрические характеристики пациентов включали оценку роста, массы тела и расчет индекс массы тела. Анализ параметров углеводного обмена проводился по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) и постпрандиальной глюкозы (ППГ). Оценка липидного профиля проводилась по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плот-

ности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Также оценивалась функция почек по расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI. Диагноз ХБП устанавливался при рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м^2 на протяжении не менее 3-х месяцев. Выполнялись электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое (ЭХОКГ) исследование сердца.

Систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился в программах Jamovi и IBM SPSS Statistics 23 (IBM. USA). Проверка нормальности распределения количественных признаков выполнялась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. При описании признаков использовали медиану с указанием межквартального диапазона [25-й и 75-й перцентили]. Данные из совокупностей сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных данных применялась таблица сопряженности по критерию $\chi 2$ Пирсона и точному критерию Фишера.

Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии с обратным пошаговым исключением коллинеарных факторов, расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 1150 пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа, госпитализированных в отделение эндокринологии ГБУЗ ГКБ имени В. П. Демихова ДЗ г Москвы по поводу декомпенсации СД и для коррекции сахароснижающей терапии. Всем пациентам проводился активный диагностический поиск согласно утвержденным клиническим рекомендациям на предмет выявления АССЗ, ХСН и ХБП с оценкой клинико-лабораторно-инструментальных показателей. Средний возраст больных составил 65 [57; 74] лет, длительность СД – 8 [1; 15] лет. Обращало на себя внимание, что подавляющее число пациентов, вошедших в исследование, характеризовались тяжелой глюкозотоксичностью, медиана HbA1c составила 9,6 [7,9; 10,9] %, при этом HbA1c выше 7% имели 88,6% пациентов; выраженной дислипидемией, медиана ХС ЛПН составила 2,89 [2,04; 3,75] ммоль/л, нарушение липидного спектра регистрировалось в 69,8% случаев. Больше половины пациентов имели ожирение – 56%, медиана индекса массы тела (ИМТ) была равна 31,2 [26,3; 35,8] кг/м^2.

Согласно полученным в результате анализа данным было установлено, что самым частым осложнением у пациентов СД 2 типа была ХСН, которая наблюдалась у 644 пациентов (56%), преобладающая часть имела сохранную ФВ (43,91%), в то время как ХСН со сниженной или умеренно сниженной ФВ (ХСНн/унФВ) составила лишь 12,09%. Медиана ФВ составила 56 [47; 61] %. Вторыми по частоте встречаемости среди стационарных больных были АССЗ, диагностированные у 574 (49,9%) участников, среди которых самым частым проявлением был перенесенный ранее ИМ, доля таких пациентов составила 24,7%, инсульта/ТИА – 18,9%, ЗАНК – 17%, стенокардии – 6%. ХБП регистрировалась у 550 (47,83%) пациентов, из которых 23,91% имели стадию заболевания С3а, 17,65% – С3б и у 6,26% регистрировалась тяжелая почечная недостаточность со снижением рСКФ менее 30 мл/мин/см2. Из всей когорты пациентов лишь у 22,55% не были выявлены осложнения со стороны ССС и почек.

Оценивая роль длительности СД 2 типа как самостоятельного, независимого фактора риска развития тяжелых кардиоренальных заболеваний, мы сопоставляли их распространенность у пациентов, страдающих СД 2 типа менее 5 лет (медиана длительности СД 0 [0;3] лет) и более 10 лет (медиана длительности СД – 15 [12; 20] лет). Была выявлена высокая частота встречаемости АССЗ, ХСН и ХБП у пациентов обеих групп, при этом обращал на себя внимание тот факт, что независимо от длительности СД более 25,22% больных характеризовались развернутой картиной кардиоренальных осложнений и сочетанием одновременно всех 3-х нозологий. При сравнительном анализе основных лабораторных и антропометрических параметров пациентов с большей и меньшей продолжительностью СД 2 типа нам не удалось выявить статистически значимых различий, несмотря на то, что пациенты характеризовались различной сердечно-сосудистой патологией, изолированной ХБП или сочетанием кардиоренальных состояний [9].

Для выявления предикторов развития указанных кардиоренальных осложнений у пациентов с СД 2 типа, наиболее достоверно предрасполагающих к развитию АССЗ, ХСН и ХБП, в многофакторный анализ были включены следующие клинико-лабораторные параметры: возраст пациентов, гендерная принадлежность, продолжительность СД, показатели HbA1c, ГПН, ППГ, параметры липидного метаболизма (ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП), ИМТ, наличие АГ, ИБС, ФП. В результате были установлены клинические признаки, которые достоверно связаны со значительным повышением риска развития АССЗ, ХБП, ХСН. Эти параметры вошли в статистическую обработку с использованием метода одномерной логистической регрессии с предварительным пошаговым исключением коллинеарных (взаимосвязанных) факторов, который позволил определить степень влияния каждого отдельного взятого фактора на вероятность развития либо АССЗ, либо ХСН или ХБП у пациентов с СД 2 типа.

Согласно проведенному регрессионному анализу, такие факторы, как возраст старше 60 лет и наличие АГ, повышали риск развития всех трех кардиоренальных заболеваний, которые мы расценили как универсальные для пациентов с СД 2 типа. В дальнейшем для каждого самостоятельного заболевания были выделены дополнительные, специфичные параметры, которые доказали статистическую значимость и весомую роль

в качестве предикторов развития преимущественно АССЗ, ХСН или ХБП.

Так, предрасполагающими к развитию в первую очередь **АССЗ** стал ряд факторов: длительность СД более 10 лет (в 4 раза), наличие АГ (в 3,9 раза), возраст старше 60 лет (в 2 раза) и мужской пол (см. таблица 1). Таким образом, можно с уверенностью говорить, что АССЗ будут чаще развиваться у мужчин с высокой продолжительности СД 2 типа, старше 60 лет, страдающих артериальной гипертонией. Предрасполагающими к развитию **ХСН** стали сочетание таких факторов как: возраст старше 60 лет (в 4 раза), перенесенный ИМ (в 3,7 раза), наличие ФП (в 2,9 раза), наличие АГ (в 2,4 раза), ожирение (в 2,2 раза) и женский пол (см. таблица 2). Таким образом, ожидать развития ХСН при СД 2 типа следует чаще у женщин старше 60 лет, перенесших ИМ или с ФП, страдающих ожирением и артериальной гипертензией. На сегодняшний день существуют достаточно противоречивые данные, указывающие на связь гендерной принадлежности с развитием кардиоваскулярных осложнений. Так, в работе Ballotari P. и соавт (n=24348, период наблюдения 3 года) было показано, что риск развития инсульта и ХСН был сопоставим у обоих полов, в то время как вероятность развития ИМ была выше у лиц женского пола (ОР 1,81; 95% ДИ: 1,27–2,59) по сравнению с мужчинами (ОР 1,48; 95% ДИ 1,10–1,99). В исследовании Kornelius E. et al. (n=8916), было продемонстрировано, что мужской пол более уязвим в развитии АССЗ и их осложнений – ИБС и инсульта, по сравнению с женским (ОР) 1,40; 95% ДИ: 1,28–1,54). Наконец, Фремингемское исследование установило взаимосвязь ХСН с гендерной принадлежностью, показав, что у мужчин с СД 2 типа в 2 раза, а у женщин в 5 раз выше риск развития ХСН по сравнению с общей популяцией. По данным нашего анализа и построенной предикторной модели, женский пол ассоциировался с повышением шансов развития ХСН и/или ХБП, в то время как мужской пол был связан с развитием АССЗ.

Таблица 1.
Факторы, повышающие шансы АССЗ у пациентов с СД 2 типа по данным анализа пошаговой логистической регрессии

	Фактор	β	ОШ	ДИ	p
АССЗ	Длительность СД> 10 лет	1,4255	**4,16**	95% (3,01–5.76)	<0,001
	АГ	1,3670	**3,92**	95% (2.17–7.08)	<0,001
	Возраст> 60	0,7515	**2,12**	95% (1.46–3.06)	<0,001
	Мужской пол	0,4791	**1,61**	95% (1.14–2.26)	<0,006

*Площадь под ROC-кривой, которая соответствовала взаимосвязи прогноза АССЗ и показатели логистической регрессионной функции, составила 0,77±0,16 с 95% ДИ: 0,74–0,80. Пороговое значение функции P (1) в точке cut-off составляло 0,5. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу наличия АССЗ. Чувствительность и специфичность метода составили 71,5% и 72% соответственно. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001).

Таблица 2.
Факторы, повышающие шансы ХСН у пациентов с СД 2 типа по данным анализа пошаговой логистической регрессии

	Фактор	β	ОШ	ДИ	p
ХСН	Возраст > 60 лет	1,3995	**4,05**	95% (2.70–6.06)	<0,001
	ИМ	1,3129	**3,71**	95% (2.58–5.33)	<0,001
	ФП	1,0753	**2,93**	95% (1.79–4,78)	<0,001
	АГ	0,8961	**2,45**	95% (1.29–4.65)	<0,006
	Ожирение	0,8210	**2,27**	95% (1.57–3.28)	<0,001
	Женский пол	0,4597	**1,58**	95% (1.09–2.28)	<0,014

*Площадь под ROC-кривой, которая соответствовала взаимосвязи прогноза ХСН и показатели логистической регрессионной функции, составила 0,88±0,11 с 95% ДИ: 0,85–0,90. Пороговое значение функции P (1) в точке cut-off составляло 0,5. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу наличия ХСН. Чувствительность и специфичность метода составили 81,7% и 77% соответственно. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001).

Таблица 3.
Факторы, повышающие шансы ХБП у пациентов с СД 2 типа по данным анализа пошаговой логистической регрессии

	Фактор	β	ОШ	ДИ	p
ХБП	Возраст > 60 лет	0,8605	**2,36**	95% (1,61–3,47)	<0,001
	ХСН	0,6213	**1,86**	95% (1.35–2.55)	<0,001
	Женский пол	0,487	**1,62**	95% (1,16–2,26)	<0,004
	ИМ	0,4418	**1,55**	95% (1.12–2.16)	<0,008
	Длительность СД > 10 лет	0,3664	**1,44**	95% (1.03–2.08)	<0,03

*Площадь под ROC-кривой, которая соответствовала взаимосвязи прогноза ХСН и показатели логистической регрессионной функции, составила 0,79±0,16 с 95% ДИ: 0,76–0,82. Пороговое значение функции P (1) в точке cut-off составляло 0,5. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу наличия ХСН. Чувствительность и специфичность метода составили 72,8% и 78,7% соответственно. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001).

Предикторами развития **ХБП** у пациентов СД 2 типа стали: возраст старше 60 лет (в 2,3 раза), наличие ХСН (в 1,8 раза), женский пол, перенесенный ИМ, а также длительность СД более 10 лет. Таким образом, предсказать развитие ХБП у пациентов с СД оказалось сложнее, и, по нашим данным, в основном возраст старше 60 лет в 2 раза повышал риск ХБП, чаще у женщин, страдающих ХСН или после перенесенного ИМ, при высокой продолжительности СД 2 типа. Интересно, что наличие ожирения у проанализированных пациентов с СД 2 типа повлияло на шансы развития только ХСН, но не достигло достоверной значимости в развитии АССЗ и ХБП. Кроме того, шансы развития ХСН не зависели от длительности СД и были схожими для всех пациентов, что подтверждает данные о том, что ХСН чаще всего первое и самое раннее осложнение при СД 2 типа, в то время риски развития АССЗ и ХБП будут в разы повышаться по мере увеличения продолжительности основного заболевания.

Обсуждение

На основании анализа антропометрических, метаболических, клинических, гемодинамических и др. факторов нами были построены прогностические модели с последующим выделением наиболее значимых предикторов, повышающих риск развития АССЗ, ХСН или ХБП у пациентов с СД 2 типа. Каждая построенная прогностическая модель показала достаточно высокие значения чувствительности и специфичности, которые соответствовали более 70%, что обеспечивает высокую статистическую значимость для каждой выделенной модели. На основании полученных данных универсальными в отношении риска развития всех трех хронических кардиоренальных заболеваний при СД 2 типа были два фактора: возраст старше 60 лет и наличие АГ. Указанные данные и сделанные выводы согласуются с результатами зарубежных исследований, проведенных в Пакистане (ОШ 4,22; 95% ДИ: 3,09–5,75), Тайване (ОШ 2,95; 95% ДИ: 2,19–3,97) и Швеции (ОШ 3,10; ДИ 2,53–3,8), в которых возраст пациентов старше 60 лет ассоциировался с развитием СС-катастроф более чем в 2 раза. Дополнительными, помимо универсальных, достоверно значимыми предикторами повышения шансов развития заболеваний атеросклеротического характера стали: длительность СД более 10 лет, мужской пол; а для ХСН: перенесенный ИМ, наличие ФП, женский пол. Наличие ожирения повышало шансы развития ХСН более чем в 2,2 раза, но не ассоциировалось с АССЗ и ХБП. Важно отметить, что шансы развития ХСН в равной степени сохранялись высокими независимо от длительности СД 2 типа, в то время как длительность СД тесно ассоциировалось с развитием АССЗ и ХБП. На основании наших данных были также выделены предикторные параметры, позволяющие предсказать повышение риска развития ХБП у пациентов с СД. Помимо 2-х универсальных факторов были выделены: ХСН или ИМ в анамнезе, женский пол, и продолжительность СД 2 типа более 10 лет.

Одним из главных компонентом кардио-рено-метаболического континуума и самым распространенным хроническим заболеванием является ожирение, особенно часто ассоциированное с СД 2 типа и ССЗ. В исследовании Lavie CJ и соавт. было показано, что увеличение ИМТ на 1 единицу повышает вероятность ишемического и геморрагического инсульта на 4% и на 6% соответственно. А по данным Din-Dzietham R, увеличение массы тела на 10 кг ассоциировалось с повышением риска ИБС на 12%, а согласно результатам Framingham Heart Study, на каждый 1 кг/м^2 прироста ИМТ риск СН увеличивался на 5% у мужчин и на 7% у женщин. Также по некоторым эпидемиологическим работам 32–49% пациентов, страдающих ХСН, имеют ожирение, а 31–40% – избыточную массу тела. Однако многочисленные исследования за последние три десятилетия показали настолько противоречивые данные о роли ожирения в сердечно-сосудистом и ренальном прогнозе, что привели к описанию и широкому обсуждению «парадоксов ожирения». Полученные нами данные согласуются с результатами ряда крупных работ зарубежных исследователей. Так, согласно Rawshani A и соавт., ожирение являлось сильнейшим ФР развития ХСН, но не была доказана роль повышенной массы тела в развитии ИМ и инсульта [10]. Аналогичным образом, Morkedal B. и соавт. показали, что ожирение имеет высокую корреляционную зависимость с ХСН, однако в отношении развития ОИМ статистически достоверной разницы между пациентами с ожирением и нормальной массой тела получено не было (ОР 1,1; 95% ДИ:0,9–1,4). По нашим данным, ИМТ выше 30 кг/м^2 увеличивало шансы развития ХСН у пациентов с СД 2 типа в 2,27 раза ($p < 0,001$), однако не была выявлена взаимосвязь между ИМТ с АССЗ или ХБП.

Довольно неожиданной и интересной для нас находкой стало то, что метод логистической регрессии не позволил получить подтверждение существенной значимости ни одного из метаболических факторов, отражающих состояние углеводного и липидного обменов. Ни уровни ТГ, ни ХС ЛНП или ХС ЛВП, ни параметры HbA1c, ГПН ни постпрандиальная гипергликемия не продемонстрировали значимого влияния на риски развития АССЗ, ХСН либо ХБП и не вошли в перечень предикторов развития ни для одного из кардиоренальных заболеваний. Во всех 3-х построенных предсказательных моделях риск развития АССЗ, ХСН и ХБП не зависел от степени гипергликемии и дислипидемии. Более того, проведенный нами пошаговый анализ роли гликемических показателей не показал на каждый 1% повышения уровней HbA1c, ГПН на 1 ммоль/л, ППГ на 1 ммоль/л, у пациентов с СД 2 типа повышения шансов развития АССЗ, ХСН и ХБП (уровень достоверности $p > 0,05$). Однако все же подчеркнем, что особенностью нашей выборки пациентов, вошедших в анализ, было наличие выраженной гипергликемии и тяжелой декомпенсации СД, которые стали причиной госпитализации пациентов

в стационар. Практически все пациенты характеризовались тяжелой гипергликемией: медиана HbA1c была равна 9,6 [7,9; 10,9]%, что почти на 3% выше от рекомендованного показателя для большинства пациентов с СД, что уже сопряжено с высоким риском преждевременной летальности. Усредненный целевой уровень HbA1c <7,0% имели всего лишь 11,3% участников, однако с учетом их очень высокого сердечно-сосудистого риска персонифицированная цель могла быть и выше для этих пациентов. Из чего следует, что все пациенты, подвергнутые анализу, не имели должного гликемического контроля. Ограничением нашего исследования является и отсутствие данных о количестве и частоте гипогликемических событий, что ограничивает возможности точного анализа роли гликемического фактора в развитии АССЗ, ХСН и ХБП и не позволяет делать окончательные выводы.

В целом, полученные результаты согласуются с выводами многих зарубежных исследователей, в частности, такие крупные рандомизированные исследования, как UKPDS, ADVANCE, VADT, не показали достоверного снижения макрососудистых осложнений между группами строго и неинтенсивного контроля углеводного обмена. В более поздних исследованиях на больших когортах пациентов не была показана корреляция между уровнем HbA1c и развитием ХСН. Тем не менее, более высокая распространенность тяжелой коморбидной патологии, в частности АССЗ ХСН и ХБП, у больных СД 2 типа не вызывает сомнений и не позволяет нивелировать роль глюкотоксичности и вклад хронической гипергликемии в развитии кардиоренальных осложнений. Кроме того, нет сомнений, что важнейшим ФР развития атеросклероза и ИБС является дислипидемия, которая в нашем анализе не доказала значимости. Так, в известном Фремингемском исследовании только повышение уровня общего холестерина более 6,76 ммоль/л ассоциировалось с 2-кратным повышением риска развития ИБС, а в работе UKPDS было продемонстрировано, что повышение ХС ЛПНП было сильнейшим предиктором развития ИБС. Также, согласно данным Kaze A. D. и соавт., «метаболическая триада» независимо от других факторов риска ССЗ ассоциировалась с повышенным риском смерти от ИБС, инсульта, а также госпитализацией по поводу острого коронарного синдрома. Еще раз напомним, что пациенты, включенные в настоящий анализ, относились к очень высокому сердечно-сосудистому риску, что определяет целевые уровни липидных показателей, например, уровень ХС ЛНП должен быть менее 1,4 ммоль/л. Отметим, что, помимо выраженной глюкозотоксичности, пациенты характеризовались дислипидемией, с основными показателями, выходящими за пределы целевых значений. Однако использованная нами модель логистической регрессии показала лишь статистической недостоверное повышение шансов развития АССЗ на 21% при наличии дислипидемии, так же, как не выявила взаимосвязи с риском развития ХСН ни ХБП. Возможно, полученные результаты обусловлены эффектами липидмодифицирующей терапией, которую получали все пациенты, несмотря на недостижение жестких терапевтических целей.

Обсуждая роль продолжительности СД 2 типа в развитии кардиоренальных осложнений, в частности длительности СД более 10 лет, мы обнаружили убедительную корреляцию с 4-х кратным (p<0,001) повышением шансов развития АССЗ и риска развития ХБП в 1,44 раза (p<0,001), в то время как статистически достоверной взаимосвязи с ХСН установлено не было. Если влияние продолжительности заболевания не обусловлено негативной ролью нарушений метаболических факторов, то, по-видимому, есть необходимость более углубленно изучать патогенетические нарушения свойственные СД 2 типа. Мы можем предполагать, что механизмы, обуславливающие непрерывную прогрессию СД 2 типа лежат в основе развития и прогрессии кардиоренальных осложнений, в первую очередь атеросклеротического генеза. Чаще всего обсуждается и имеет наивысшую доказательность роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в развитии сердечно-сосудистой коморбидности и ХБП, однако требуется дополнительное изучение роли инкретиновых дефектов, гиперглюкагонемии и другой гормональной дисрегуляции в развитии обнаруженных закономерностей.

Обращает на себя внимание убедительно доказанная роль системной гемодинамики и повышения артериального давления в развитии всех сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП. Несмотря на то, что практически все пациенты СД, включенные в анализ, характеризовались АГ и им рекомендовали терапию блокаторами РААС, не многие достигали и удерживали целевой контроль АД. Конечно, анализируя стационарный сегмент реальной клинической практики, мы должны учитывать предполагаемую некомплаентность пациентов по выполнению врачебных рекомендаций и приему медикаментозных препаратов. Полученные нами данные еще раз доказывают чрезвычайно значимую роль АГ и расценили этот фактор как универсальный предиктор развития кардиоренальных осложнений. Наличие АГ статистически достоверно повышало шансы развития АССЗ в 3,92 раза (p<0,001), ХСН в 2,45 раза (p<0,001). Следует подчеркнуть, что все пациенты с ХБП (100%) имели в анамнезе АГ, что делает невозможным включение этого параметра в регрессионный анализ, но убедительно доказывает роль повышенного АД в развитии почечной дисфункции. Крупный метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 15 924 участников с ХБП, показал, что более интенсивное снижение АД (со 148 до 132 мм рт. ст.) приводит к значительному снижению смертности от всех причин на 14% (ОШ 0,86 [95% ДИ, 0,76–0,97]; P =0,01) по сравнению с менее интенсивным контролем этого фактора (от 148 до 140 мм рт. ст.) [11]. По данным метаанализа Bangalore

и соавт., систолическое артериальное давление (САД) ⩽ 135 мм рт. ст. у пациентов с СД 2 типа или с нарушенной гликемии натощак коррелировало со снижением риска нефропатии и инсульта, а также смертностью от всех причин по сравнению с САД ⩽ 140 мм рт. ст. В другой работе повышение САД на каждые 20 мм рт. ст и ДАД на 10 мм рт. ст выше нормы ассоциировалось с 2-кратным повышением риска развития СС патологии у пациентов в возрастной группе 40–70 лет. В свою очень в работе UKPDS было убедительно доказано, что уровень АД у пациентов с СД2 типа имеет высокую корреляцию с развитием макрососудистых осложнений. Результаты исследования показали, что повышение САД на каждые 10 мм рт. ст было связано с повышением риска развития любых осложнений СД и смерти, связанный с ним на 12% и 15% соответственно, ИМ на 11% и на 13% микрососудистых осложнений. Таким образом, наличие АГ значительно отягощает течение СД 2 типа и ассоциировано с развитием осложнений со стороны как ССС, так и почек и требует раннего и интенсивного контроля.

На сегодняшний день в литературе достаточно данных, которые показали тесную взаимосвязь между СД 2 типа, ССЗ и ХБП. Эти состояния взаимно отягощают друг друга и при сочетании ассоциированы с более тяжелым течением и кратно повышают летальные риски. Согласно проведенному нами анализу при наличии ХБП шансы ХСН или АССЗ увеличивались в 1,86 (p<0,001) раза и в 1,55 раза (p<0,008) соответственно, что согласуется с многочисленными исследованиями как отечественных, так и зарубежных исследователей.

Заключение

На сегодняшний день результаты многочисленных исследований убедительно продемонстрировали, что СД 2 типа с момента установления диагноза является мощнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф и ХБП. Некоторые сахароснижающие препараты (иНГЛТ2 типа, АР ГПП-1) показали благоприятное влияние на такие значимые, фатальные и ассоциированные с высокой инвалидностью заболевания, как АССЗ, ХСН или ХБП. Следовательно, для клиницистов особенно важно раннее выявление предопределяющих ФР к развитию осложнений со стороны кардиоренальной систем с целью более ранней персонализированной профилактики развития этих осложнений. В нашей работе такие факторы, как возраст старше 60 лет и АГ, были универсальными ФР развития всех 3-х оцениваемых нозологий у пациентов с СД 2 типа. Женский пол ассоциировался с развитием ХСН или ХБП, в то время как мужчины имели более высокие шансы АССЗ. Также, согласно проведенному нами анализу, длительность СД ассоциировалось с развитием АССЗ, ХБП, но было отмечено, что пациенты с СД 2 типа независимо от показателя HbA1c и длительности СД имеют высокие шансы ХСН, что требует особого внимания с момента установления СД.

Литература/References

1. 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
2. Schuett K, Marx N, Lehrke M. The Cardio-Kidney Patient: Epidemiology, Clinical Characteristics and Therapy. Circ Res. 2023 Apr 14;132(8):902–914. Epub 2023 Apr 13. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321748.
3. Almourani R, Chinnakotla B, Patel R, Kurukulasuriya LR, Sowers J. Diabetes and Cardiovascular Disease: an Update. Curr Diab Rep. 2019 Dec 11;19(12):161. doi: 10.1007/s11892-019-1239-x.
4. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:105–113. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
5. Davis TME, Coleman RL, Holman RR, UKPDS Group Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 79. *Circulation.* 2013;127:980–987. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000908.
6. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM 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. Epub 2020 Jun 3. doi: 10.1111/dom.14074.
7. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:236. doi: 10.1186/s12933-021-01430-3
8. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:189. doi: 10.1186/s12933-021-01366-8.
9. Т. Ю. Демидова, М. Я. Измайлова. Структура распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа стационарного звена. Терапия. 2022; 8(8): 20–31. Doi: https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.8.20–31
10. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjörnsdottir S. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2018 Aug 16;379(7):633–644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
11. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, Odden MC, Peralta CA, Cheung AK, Nadkarni GN, et al.. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1498–1505. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4377

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: t.y.demidova@gmail.com ORCID iD 0000–0001–6385–540X.

***Измайлова Марьям Ярагиевна** – 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. E-mail maremizm@gmail.com

* Автор, ответственный за контакт с редакцией maremizm@gmail.com

Рукопись получена 12.02.2024. **Рецензия получена** 13.03.2024. **Принята к публикации** 28.03.2024.

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

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com ORCID: 0000-0001-6385-540X

***Maryam Y. Izmailova** – assistant at the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia,. ORCHID: 0000–0002–1385–0245

***Corresponding author:** maremizm@gmail.com

Received: 12.02.2024 **Revision Received:** 13.03.2024 **Accepted:** 28.03.2024

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-02
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальное исследование / Original research

Течение коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Хамидуллина З. Ш., Авзалетдинова Д. Ш., Моругова Т. В., Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) по сей день остается актуальной темой для изучения. Согласно исследованиям, смертность у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом (СД) в анамнезе в 2-3 раза выше, чем у пациентов без СД.
Цель исследования: провести анализ течения коронавирусной инфекции у пациентов с СД2.
Материал и методы: Проведено проспективное наблюдение 381 пациента с СД2 и COVID-19 отделения интенсивной терапии за 2020-2021 гг. Сформированы 2 группы: I группа (группа сравнения) – пациенты с летальным исходом, II группа (группа контроля) – пациенты, выписавшиеся из стационара с улучшением состояния. Проведена оценка изменения в динамике клинико-лабораторных показателей при поступлении и перед выпиской в обеих группах.
Результаты и обсуждение: Пациенты с летальным исходом чаще поступали в тяжелом состоянии (75% против 12,7% при p <0,0001). Достоверно чаще ломота (92,5% против 69,58%, p=0,0044), одышка при нагрузке (92,5% против 75,17%, p=0,0245), ДН 3 степени (62,5%, p<0,0001), потребность в неинвазивной вентиляции легких (28,95% против 1,39%, p<0,0001), искусственной вентиляции легких (81,1% против 1,75% (p<0,0001) были отмечены в I группе. В группе сравнения индекс коморбидности Чарлсона был выше: 6,0 [5,0;7,0] против 4 [4; 4], при p<0,0001. В группе выписавшихся с улучшением пациентов чаще принимали метформин и препараты сульфонилмочевины, в группе умерших – чаще находились на инсулинотерапии. В динамике уровни внутриклеточных ферментов, таких как щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа в группе с неблагоприятным исходом достоверно увеличивались, в противоположность группе с положительным исходом. Так же при смертельном исходе наблюдается ухудшение функции почек, лабораторно характеризующаяся повышением уровня креатинина и мочевины, снижением СКФ и альбумина крови. Несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, у пациентов с летальным исходом отмечены выраженные признаки активации системы гемостаза, которые характеризуются повышением МНО, пролонгированием протромбинового времени и АЧТВ и тромбоцитопенией.
Заключение. Риск смертельного исхода коронавирусной инфекции при СД с возрастом увеличивается. СД2 – коморбидное заболевание, и при присоединении коронавирусной инфекции развиваются острые полиорганные нарушения. Коронавирус-индицированные коагулопатии у пациентов СД2 и COVID-19 с летальным исходом характеризуются плохой управляемостью и низкой эффективностью антикоагулянтной терапии.
Ключевые слова: коронавирусная инфекция; сахарный диабет; предикторы; клинико-лабораторные показатели; летальный исход.

Для цитирования: Хамидуллина З. Ш., Авзалетдинова Д. Ш., Моругова Т. В., Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф. Течение коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 1(5): 14–19. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-02

Course of coronavirus infection in patients with type 2 diabetes mellitus

Khamidullina Z. Sh., Avzaletdinova D. Sh., Morugova T. V., Zagidullin N. Sh., Gareeva D. F.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The coronavirus infection (COVID-19) pandemic remains a hot topic of study to this day. According to studies, mortality in patients with COVID-19 and a history of diabetes mellitus (DM) is 2-3 times higher than in patients without DM.
The purpose of the study is to analyze the course of coronavirus infection in patients with T2DM.
Material and methods: A prospective observation of 381 patients with T2DM and COVID-19 in the intensive care unit was carried out in 2020-2021. 2 groups were formed: Group I (comparison group) – patients with a fatal outcome, Group II (control group) – patients discharged from the hospital with an improvement in their condition. An assessment was made of changes in the dynamics of clinical and laboratory parameters upon admission and before discharge in both groups.
Results and discussion: Patients with a fatal outcome were more often admitted in a serious condition (75% vs. 12.7% at p ⩽ 0.0001). Significantly more often than aches (92.5% vs. 69.58%, p=0.0044), shortness of breath on exertion (92.5% vs. 75.17%, p=0.0245), grade 3 DN (62.5%, p<0.0001), the need for non-invasive lung ventilation (28.95% versus 1.39%, p<0.0001) artificial lung ventilation (81.1% versus 1.75% (p<0.0001) was noted in group I. In the comparison group, the Charlson comorbidity index was higher: 6.0 [5.0;7.0] versus 4 [4; 4], at p<0.0001. In the group of patients who were discharged with improvement, they more often took metformin and sulfonylureas, in the group of patients who died, they were more often on insulin therapy. In dynamics, the levels of intracellular enzymes such as alkaline phosphatase, creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase in the group with an unfavorable outcome significantly increased, in contrast to the group with a positive outcome. Also, in a fatal outcome, there is a

deterioration in kidney function, laboratory characterized by an increase in the level of creatinine and urea, a decrease in the glomerular filtration rate and blood albumin. Despite the ongoing anticoagulant therapy, patients with a fatal outcome showed pronounced signs of activation of the hemostasis system, which are characterized by an increase in INR, prolongation of prothrombin time and aPTT, and thrombocytopenia.
Conclusion. The risk of death from coronavirus infection in people with diabetes increases with age. DM 2 is a comorbid disease and acute multiple organ disorders develop with the addition of a coronavirus infection. Coronavirus-induced coagulopathy in patients with DM2 and COVID-19 with a fatal outcome is characterized by poor controllability and low efficacy of anticoagulant therapy.
Keywords: coronavirus infection; diabetes; predictors; clinical and laboratory indicators; death.

For citation: Khamidullina Z. Sh., Avzaletdinova D. Sh., Morugova T. V., Zagidullin N. Sh., Gareeva D. F. Course of coronavirus infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 1(5): 14-19. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-02

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), возникшая в конце 2019 года и вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2), по сей день остается острой и до конца неизученной проблемой. По официальным данным, по состоянию на 12 марта 2023 года во всем мире зарегистрировано более 760 миллионов подтвержденных случаев COVID-19 и более 6,8 миллионов смертей [1]. SARS-CoV-2 обладает высокой контагиозностью и вызывает осложнения в виде двусторонней COVID-19-специфичной пневмонии, в том числе с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, тромбозов, острой дыхательной и полиорганной недостаточности и смерти [2–4]. Сахарный диабет (СД) является серьезным фактором риска неблагоприятных исходов COVID-19. У пациентов с СД вероятность госпитализации и смерти в результате заражения COVID-19 значительно выше, чем у людей без диабета. Результаты накопившихся за годы пандемии исследований показали, что пациенты с COVID-19 и СД в большей степени нуждаются в проведении неинвазивной кислородотерапии, в лечении в отделении интенсивной терапии, проведении искусственной вентиляции легких по сравнению с больными без СД в анамнезе [5–7].

Мета-анализ исследований, сообщающих о характеристиках пациентов в зависимости от тяжести COVID-19, показал, что диабет приводит к 2–3-кратному увеличению частоты неблагоприятных исходов заболевания [8,9].

Таким образом, анализ течения коронавирусной инфекции у пациентов с диабетом является актуальной темой для изучения.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ течения коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, получившими одобрение комиссии по этике Башкирского государственного медицинского университета (№ 11, 2020).

Выполнено проспективное наблюдение 381 пациента с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в отделение интенсивной терапии Клиники БГМУ с подтвержденным диагнозом COVID-19 за период с января 2020 года по январь 2021 года.

В зависимости от исхода заболевания пациенты распределены на 2 группы: I группа (группа сравнения) – 51 пациент (13,4%) с летальным исходом, II группа (группа контроля) – 330 пациентов (86,6%), выписавшихся из стационара с улучшением состояния ($p<0,0001$).

Критериями включения в исследование была госпитализация в отделение интенсивной терапии для лечения COVID-19 с диагнозом COVID-19, подтвержденным биологически (с помощью ПЦР-теста на SARS-CoV-2) и/или клинически/рентгенологически (компьютерная томография (КТ) грудной клетки) и СД2 в анамнезе. Критериями исключения из исследования были другие типы СД (СД 1, гестационный СД и т.д.), кроме СД 2 и нарушения толерантности к глюкозе.

В этих группах оценивались такие клинико-лабораторные показатели при поступлении и перед выпиской (или самые крайние результаты в случае летального исхода), как глюкоза плазмы натощак (ГПН), лактат, С-реактивный белок (СРБ), креатинин, мочевина, альбумин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатининфосфокиназа, аланинаминотрасфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, калий, натрий, Д-димер, МНО, протромбиновое время, АЧТВ, РФМК, фибриноген, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лимфоциты, нейтрофилы, лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит. Для всех пациентов рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study).

База данных представлена в MS Excel. Статистический анализ проводился в программе MedCalc. Для анализа вида распределений применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75], массовой доли (%). Описание качественных показателей представлено в виде абсолютной и относительной частоты n (%). Различия в независимых непрерывных переменных между двумя группами были проверены на статистическую значимость с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок или U-критерия Манна-Уитни в зависимости от распределения данных. Для зависимых непрерывных переменных использовали критерий Уилкоксона. Различия в категориальных переменных были проверены

на статистическую значимость с использованием χ2 или точного критерия Фишера для таблиц 2 × 2. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез p<0,05.

Результаты

Исход стационарного лечения в 13,4% случаях был летальным, p<0,0001. Пациенты с неблагополучным исходом стационарного лечения коронавирусной инфекции были достоверно старше пациентов, выписавшихся из стационара с улучшением состояния: 71 [69; 74] лет, а в контрольной группе – 65 [64; 67] лет (p<0,0001). Сравниваемые группы были не сопоставимы по полу – p=0,9068, таблица 1.

Таблица 1.
Распределение пациентов по группам и по полу

	Благоприятный исход лечения	Госпитальная смерть	
Женщины	220 (66,67%)	35 (68,63%)	255 (66,9%)
Мужчины	110 (33,33%)	16 (31,37%)	126 (33,1%)
	330 (86,6%)	51 (13,4%)	381

Пациенты с летальным исходом сравнительно чаще поступали в тяжелом состоянии (75% против 12,7% при p<0,0001). При поступлении пациенты жаловались в основном на слабость, ломоту, одышку в покое или при физической нагрузке. Достоверно чаще ломота и одышка при нагрузке была выражена у пациентов с неблагополучным исходом: 92,5% против 69,58% при p=0,0044 и 92,5% против 75,17% при p=0,0245 соответственно.

У пациентов с положительным исходом лечения чаще всего отмечалась дыхательная недостаточность 1 степени (67,96%), а у пациентов, умерших в исходе стационарного лечения, – ДН 3 степени (62,5%), p<0,0001. Медиана процента поражения легких в группе сравнения составила 49% [40;60], а в контрольной группе – 40% [40;44] при p= 0,0660.

К неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) пациенты группы сравнения подключались чаще: 28,95% против 1,39% (p<0,0001) и 81,1% против 1,75% (p<0,0001) соответственно.

Медиана койко-дней статистически не различалась: в группе сравнения составила 10,5 [6; 14] дней, в контрольной группе – 12 [11; 12] дней при p= 0,1094, а общая продолжительность заболевания, с учетом количества дней с появления первых симптомов и до госпитализации, составила 13 [12; 15] и 15 [14; 15] дней соответственно при p = 0,0204.

Индекс коморбидности Чарлсона был выше у пациентов со смертельным исходом по сравнению с пациентами контрольной группы: 6,0 [5,0;7,0] против 4 [4; 4], при p<0,0001.

Достоверно чаще у пациентов с летальным исходом при поступлении в анамнезе фиксировалась хроническая болезнь почек (30% против 13,99% при p=0,0183). Другие наиболее часто встречающиеся состояния у пациентов с СД2 не нашли статистически значимых различий в исследуемых группах (таблица 2).

При сравнительном анализе сахароснижающей терапии получены ожидаемые результаты: пациенты с летальным исходом в основном получали инсулин внутривенно – 57% (p<0,0001), что вероятно связано с большей тяжестью течения коронавирусной инфекции.

Также выявлено, что пациенты с положительным исходом достоверно чаще получали метформин (29,1% против 4,8% при p=0,0336) и препараты сульфонилмочевины (37,4% против 4,85 при p=0,0006) (рисунок 1).

Проведено исследование динамики показателей лабораторных исследований при поступлении и в исходе лечения у исследуемых пациентов с использованием парного теста Вилкоксона.

Скорость клубочковой фильтрации в группе с летальным исходом снижалась, а в контрольной группе к концу лечения повышалась: с 51,5 [38,17;58,97] мл/мин/1,73м^2 до 31 [26,03;42,97] мл/мин/1,73м^2 (p= 0,0188) и с 63 [61;66] мл/мин/1,73м^2 до 67 [63;69,17] мл/мин/1,73м^2 (p <0,0001) соответственно.

Уровень креатинина достоверно повышался в группе с летальным исходом – с 108,45 [95,51;124,19] мкмоль/л до 147,5 [124,59;174,59] мкмоль/л, p = 0,0033, а в контрольной группе снижался: с 91,5 [89,18;96] мкмоль/л до 87,9 [85,19;91,96] мкмоль/л, p <0,0001.

Уровень альбумина в группе с летальным исходом снизился ниже нормальных значений – с 38,8 г/л [36,97;40,54] до 30,55 г/л [28,99;32,80], (p <0,0001).

Уровень калия в группе пациентов с летальным исходом достоверно повышался с 4,2 [3,97;4,5] до 4,66 [4,29;5,0], p = 0,0033, в группе выживших пациентов калий снизился с 4,3 [4,2;4,34] до 4,2 [4,1;4,3], однако нет достоверного снижения – p=0,7445.

Уровень мочевины достоверно повышался в группе пациентов с летальным исходом с 9,61 [7,94;11,93]

Таблица 2.
Структура сопутствующих состояний в исследуемых группах.

Сопутствующие состояния	Благоприятный исход лечения (n/%)	Госпитальная смерть (n/%)	Уровень значимости, p
Артериальная гипертензия	227 (79,37%)	35 (87,5%)	0,3174
Ишемическая болезнь сердца	70 (24,48%)	16 (40%)	0,0581
Хроническая сердечная недостаточность	59 (20,63%)	14 (35%)	0,0658
Хроническая болезнь почек	40(13,99%)	12 (30%)	0,0183
Постинфарктный кардиосклероз	27 (9,44%)	8 (20%)	0,0805
Последствия острого нарушения мозгового кровообращения	16 (5,59%)	4 (10%)	0,4618
Ожирение	17 (5,94%)	1 (2,5%)	0,6005

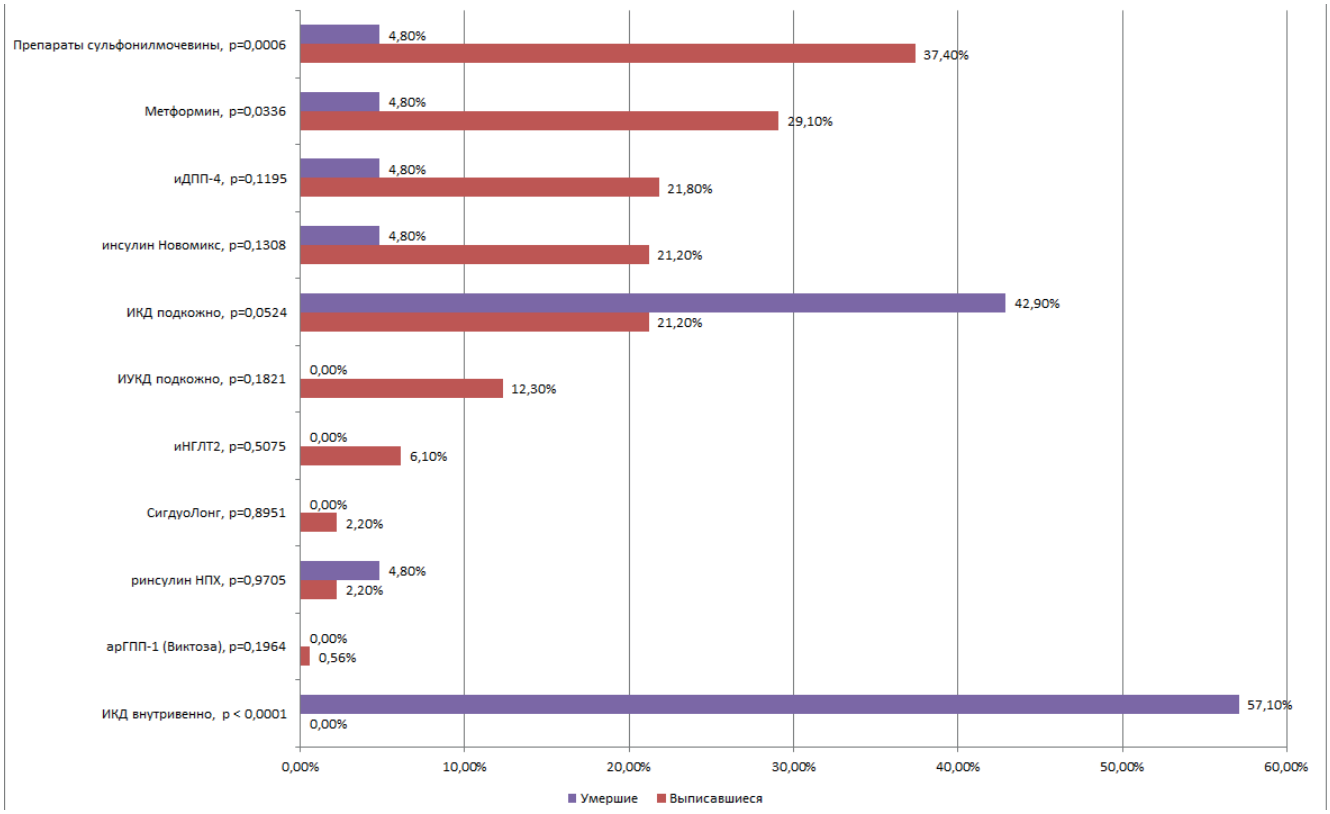


Рисунок 1. Структура сахароснижающей терапии

ммоль/л до 13,48 [12,01;18,74] ммоль/л, p <0,0001, а в группе пациентов с положительным исходом лечения статистически незначимо снизился с 7,01 [6,65;7,42] ммоль/л до 6,92 [6,69;7,42] ммоль/л, p = 0,4577.

В группе пациентов с летальным исходом и в контрольной группе медиана АЛТ характеризуется повышением с 26,3 [22,83;31,58] Ед/л до 44,8 [34,88;54,63] Ед/л, p= 0,0001 и с 27,75 [25,9;29,5] Ед/л до 37,4 [33,19;39,9] Ед/л, p <0,0001 соответственно.

Медиана АСТ у умерших пациентов повысилась с 39,8 [27,35;44,97] Ед/л до 50,3 [38,96;71,27] Ед/л, p=0,0136. Напротив, в контрольной группе с благоприятным исходом стационарного лечения медиана АСТ снизилась с 26,45 [24,61;28,4] Ед/л до 21,45 [19,65;23,5] Ед/л при достоверно значимом p <0,0001.

Уровни внутриклеточных ферментов, таких как щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, в группе с летальным исходом повышались с 141,1 [134,49;172,85] Ед/л до 163,7 [145,91;213,91] Ед/л (p = 0,0163), с 183 [104,08;282,14] Ед/л до 380 [161,81;643,04] Ед/л (p = 0,0390) и с 539 [444,96;681,52] Ед/л до 900 [728; 1124,02] Ед/л (p = 0,0001) соответственно. В то время как в группе с положительным исходом данные показатели, наоборот, снижались: щелочная фосфатаза снизилась с 169,35 [160,66;177,29] Ед/л до 155,5 [148,83;165,56] Ед/л (p <0,0001), креатинфосфокиназа – с 107 [95,77;138,62] Ед/л до 47 [42;54] Ед/л (p <0,0001) и лактатдегидрогеназа – с 389 [358,05;414,89] Ед/л до 358 [342,05;376] Ед/л (p = 0,0003).

Уровни глюкозы плазмы натощак, натрия, лактата статистически значимо за период стационарного лечения не изменились.

С-реактивный белок снижался у всех исследуемых пациентов: достоверно с 45 [36;51] мг/л до 4,5 [1,91;6,2] мг/л (p <0,0001) у выписавшихся с улучшением и статистически незначимо с 78,45 [71,28; 83,87] мг/л до 56,15 [25,64; 74,52] мг/л (p = 0,0534) у умерших.

Уровни Д-димера к концу лечения достоверно повысились в группе умерших (с 267 [141;515,27] нг/мл до 713 [204,86;1398,6] нг/мл при p = 0,0109) и в группе выживших, но в данном случае без статистической достоверности (с 282 [231;342,88] нг/мл до 319 [253;353,79] нг/мл при p = 0,7130).

Протромбиновое время у пациентов с летальным исходом достоверно увеличилось с 14,4 сек [13,72;15,48] до 16 сек [14,97;17,1] (p = 0,0038), а у пациентов с положительным исходом – наоборот, сократилось с 14,0 сек [13,8;14,3] до 13,6 сек [13,4;13,8] (p = 0,0009). Аналогично показатель МНО увеличился в группе умерших (1,07 [1,02;1,14] до 1,22 [1,15;1,35] при p = 0,0010) и уменьшился в группе выписавшихся с улучшением (1,06 [1,03;1,06] до 1,02 [1,00;1,04] при p = 0,0002). Показатели фибриногена и РФМК к концу лечения снижались и в случае смерти (с 4,6 [4,37;4,91] г/л до 3,6 [2,93;4,03] г/л при p=0,0012 и с 9,0 [6,5;12,0] мг/дл до 5,75 [4,18;8,46] мг/дл p=0,0239 соответственно), и при выздоровлении (с 4,3 [4,2;4,65] г/л до 3,0 [2,69;3,2] г/л при p <0,0001 и с 8,0 [6,67;10,3] мг/дл до 7,0 [4,5;7,83] мг/дл при p=0,1540).

Наблюдается увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у пациентов перед наступлением летального исхода: с 31,75 сек [29,51;33,23] до 37,85 сек [31,4;51,4] (p = 0,0008), а у пациентов с благополучным исходом значимых

изменений АЧТВ в динамике не наблюдается (с 30,6 сек [29,35;32,05] до 30,5 сек [27,65;32,09] (p = 0,1200).

Количество тромбоцитов у пациентов с выздоровлением перед выпиской повысилось с 197*10^9/л [188;211] до 256,5*10^9/л [249;270] при p <0,0001, а у пациентов с летальным исходом наблюдается статистически незначимое снижение с 168,5*10^9/л [144,18;191,82] до 155,5*10^9/л [121,55;177,63] при p=0,0758.

Выявлено достоверное снижение СОЭ у пациентов с выздоровлением и статистически незначимое снижение у умерших пациентов: с 36 [32,48;38] мм/ч до 25 [23;28,52] мм/ч при p <0,0001 и с 38 [26,52;46,24] мм/ч до 34 [26,52;38,72] мм/ч при p = 0,3462 соответственно. Абсолютное количество лейкоцитов и нейтрофилов в исследуемых группах в динамике увеличилось: с 6,1*10^9/л [5,7;6,59] до 8,95*10^9/л [8,26;9,4] и с 4,34*10^9/л [3,89;4,69] до 6,19*10^9/л [5,59;6,58] при p <0,0001 при положительном исходе и с 9,52*10^9/л [7,31;12,27] до 12,0*10^9/л [10,84;18,73] при p=0,0044 и с 7,08*10^9/л [4,79;11,12] до 11,15*10^9/л [8,54;18,5] при p=0,0071 соответственно. Абсолютное количество лимфоцитов достоверно повысилось с 1,14*10^9/л [1,05;1,21] до 1,69*10^9/л [1,59;1,79] при p <0,0001 у выписавшихся с улучшением, и, напротив, снизилось у умерших: с 0,97*10^9/л [0,76;1,13] до 0,72*10^9/л [0,53;0,94] при p=0,0422.

В группе пациентов с положительным исходом лечения уровни гемоглобина, гематокрита, эритроцитов к концу лечения снижались: с 128,5 [126;130] г/л до 125 [124;127,63] г/л (p = 0,0066), с 38,3% [37,7;38,8] до 37,6% [37;38,16] (p = 0,0116) и с 4,52*10^{12}/л [4,46;4,6] до 4,45*10^{12}/л [4,37;4,52] (p = 0,0295) соответственно. В группе с летальным исходом аналогично уровни гемоглобина, гематокрита и эритроцитов снизились: с 133,5 [124;139] г/л до 120,5 [112;130,6] г/л (p = 0,0009), с 39,6% [37,94;41,29] до 36,55% [34,44;39,3] (p = 0,0180) и с 4,42*10^{12}/л [4,25;4,98] до 4,22 *10^{12}/л [3,89;4,48] (p = 0,0025) соответственно.

Обсуждение

Чем старше пациенты с сахарным диабетом 2 типа, тем выше риск летальных исходов при тяжелом и коморбидном течении COVID-19. Согласно полученным результатам, пациенты в группе с летальным исходом были старше пациентов с благополучным исходом стационарного лечения. Это объясняется тем, что с возрастом происходит ремоделирование иммунной системы, снижаются функции иммунных клеток [10]. Имеются данные, что на фоне возрастных нарушений ответа интерферона 1-го типа (ИФН) некоторые неструктурные белки SARS-CoV-2 подавляют ответ ИФН типа 1, что приводит к подавлению ответа CD8+ Т-клеток на вирусную инфекцию [11,12].

Высокий индекс коморбидности также определяет тяжесть состояния пациентов и летальный исход лечения. Ииндекс коморбидности Чарлсона был выше у пациентов со смертельным исходом по сравнению с пациентами контрольной группы: 6,0 [5,0;7,0] против 4 [4; 4], при p <0,0001.

Данные анализа сахароснижающей терапии согласуются с другими результатами исследований: пациенты на инсулинотерапии имели более высокий риск летального исхода, однако нужно учитывать, что в этой группе находятся пациенты с большей тяжестью заболевания и коморбидностью. Так же подтверждается значимо более низкая летальность у пациентов СД2, получающих терапию метформином. Согласно литературе, протективное влияние метформина объясняется его способностью фосфорилировать и изменять конформационные свойства АПФ2-рецептор вируса SARS-CoV-2, снижая, таким образом, связывание с коронавирусом. Данные исследований по изучению влияния препаратов сульфонилмочевины на исход коронавирусной инфекции противоречивы. В настоящем исследовании прием препаратов СМ не был связан с риском неблагоприятного исхода [13].

Как известно, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 течение заболевания сопровождается каскадом патологических процессов, связанных с активацией системной воспалительной реакции, что проявляется в виде повышения содержания СРБ, внутриклеточных ферментов в плазме крови, активации системы гемостаза [14,15,16].

В обеих исследуемых группах выявлено повышение аланинаминотрасферазы в динамике, что говорит о повреждении гепатоцитов, вызванном либо естественным течением коронавирусной инфекции [16], либо гепатотоксичностью лекарственных препаратов [18].

Уровни внутриклеточных ферментов, таких как щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, аспартатаминотрансфераза, в группе с летальным исходом достоверно увеличивались, в то время как в группе с положительным исходом уровни ферментов к концу лечения снижались. Что свидетельствует о прогрессировании острых полиорганных нарушений, приводящих к смертельному исходу [19,20].

Снижение функции почек в динамике, которое характеризуется повышением уровня креатинина и мочевины, снижением скорости клубочковой фильтрации и альбумина крови, достоверно повышает риск госпитальной смерти при СД2типа, осложненном коронавирусной инфекцией [21].

Несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, у пациентов с летальным исходом отмечены выраженные признаки активации системы гемостаза, которые характеризуются повышением МНО, пролонгированием протромбинового времени и АЧТВ и тромбоцитопенией [22,23].

Проведенный анализ важен не только с научной, но и с клинической точки зрения, так как установление предикторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами COVID-19 при сахарном диабете 2 типа, позволит заблаговременно определить пациентов с высоким риском развития осложнений, требующих повышенного внимания и проведения более активных диагностических и лечебных мероприятий.

Выводы

1. Риск смертельного исхода коронавирусной инфекции при сахарном диабете с возрастом увеличивается.
2. Сахарный диабет 2 типа – коморбидное заболевание, и при присоединении коронавирусной инфекции развиваются острые полиорганные нарушения, в том числе острая почечная недостаточность или печеночная недостаточность с летальным исходом, характеризующиеся изменениями уровня креатинина, СКФ, мочевины, протеинурии, АЛТ, АСТ, ЛДГ.
3. Коронавирус-индицированные коагулопатии у пациентов СД2 и COVID-19 с летальным исходом характеризуются плохой управляемостью и низкой эффективностью антикоагулянтной терапии.

Литература/References

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 134, published 16 March 2023// WHO. Geneva. 2023.
2. Бойцов С. А., Погосова Н. В., Палеев Ф. Н. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2021;61(2):4–14. doi:10.18087/cardio. 2021.2. n1532.
3. Zoppini G, Fedeli U, Schievano E, Dauriz M, Targher G, Bonora E, et al. Mortality from infectious diseases in diabetes//Nutrition, Metabolism, Cardiovascular Diseases: NMCD. 2018; Vol.28. 444–50.
4. 2.Al-Baadani AM, Elzein FE, Alhemyadi SA, Khan OA, Albenmousa AH, Idrees MM. Characteristics and outcome of viral pneumonia caused by influenza and Middle East respiratory syndrome-coronavirus infections: A 4-year experience from a tertiary care center//Ann Thorac Med. 2019. Vol. 14, N 8. P. 179–85.
5. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19// Lancet Diabetes Endocrinol 2020; Vol. 8, N 6. P. 546–50,
6. Хамидуллина З. З., Нагаев И. Р., Бобрик А. Г., Авзалетдинова Д. Ш., Моругова Т. В., Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф. Предикторы летального исхода при тяжелом течении коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 15–26. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-3-15-26
7. Т. В. Моругова, Ф. Б. Шамигулов, С. А. Чакрян [и др.]. New coronavirus infection (COVID-19) in type 2 diabetes patients // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15. – № 3(87). – С. 27–30.
8. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. J Clin Virol 2020;127 104354., Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2// J Endocrinol Invest. 2020. Vol. 127, N 43. P. 867–9.
9. Loris Roncon, Marco Zuin, Gianluca Rigatelli, Giovanni Zuliani, Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome// Journal of Clinical Virology. 2020. Volume 127, N 104354. P. 1386–6532.
10. Pawelec G. Age and immunity: what is “immunosenescence”? //Exp. Gerontol. 2018. Vol.105. P. 4–9.
11. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses// Emerg. Microbes Infect. 2020. Vol. 9. P. 558–570
12. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention// Ageing Res Rev. 2021.Vol. 65. N 101205.
13. Мокрышева Н. Г., Шестакова М. В., Викулова О. К., Елфимова А. Р., Исаков М. А., Гинс Н. А., Девяткин А. А., Дедов И. И. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25. – № 5. – С. 404–417. doi: https://doi.org/10.14341/DM12954
14. Henry B.M., de Oliveira M. H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis// Clin. Chem. Lab. Med. 2020. Vol. 58, N 7. P. 1021–1028.
15. Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients with Coronavirus 2019// Clin Infect Dis. 2020. Vol. 71, N 16. P. 2174–2179.
16. Cosentino F, Moscatt V, Marino A, et al. Clinical characteristics and predictors of death among hospitalized patients infected with SARS-CoV-2 in Sicily, Italy: A retrospective observational study// Biomed Rep. 2022. Vol. 16, N 5. P. 34.
17. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome// Lancet Respir Med. 2020. Vol. 8, N 4. P. 420–422.
18. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, Li Z, Zhou G, Gou J, Qu J, Sun Y, Liu Y, He Q, Chen J, Liu L, Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests// J Hepatol. 2020. Vol. 73, N 3. P. 566–574.
19. Hartl L, Haslinger K, Angerer M, Jachs M, Simbrunner B, Bauer DJM, Semmler G, Scheiner B, Eigenbauer E, Strassl R, Breuer M, Kimberger O, Laxar D, Trauner M, Mandorfer M, Reiberger T. Age-adjusted mortality and predictive value of liver chemistries in a Viennese cohort of COVID-19 patients// Liver Int. 2022. Vol. 42, N 6. P. 1297–1307
20. Han Y., Zhang H., Mu S. et al. Lactate dehydrogenase, a risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study// Aging. 2020. Vol. 12, № 12. P. 11245–11258.
21. Bertrand Cariou et all. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study// Diabetologia. 2020. Vol. 63. P. 1500–1515.
22. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study// Lancet. 2020. Vol. 395. P. 507–513.
23. Guan W.J., Ni Z. Y., Hu Y., Liang W. H., Ou C. Q., He J. X. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China// N Engl J Med. 2020. Vol. 382. P. 1708–1720.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Хамидуллина Земфира Закиевна**, ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: khamidullina.zemfira@mail.ru; ORCID ID 0000–0001–9156–743X.

Авзалетдинова Диана Шамилевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: hyppocrat@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1590-6433.

Моругова Татьяна Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tmorugova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7405-486X.

Загидуллин Науфаль Шамилевич, д.м.н., профессор, директор НИИ кардиологии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: znaufal@mail.ru, ORCID ID 0000–0003–2386–6707.

Гареева Диана Фирдависовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: d.f.gareeva@mail.ru, ORCID ID 0000–0002–1874–8661.

*Автор, ответственный за контакт с редакцией.

Рукопись получена 13.12.2024. **Рецензия получена** 20.01.2024. **Принята к публикации** 10.02.2024.

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

*** Zemfira Z. Khamidullina**, Assistant at the Department of Endocrinology of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: khamidullina.zemfira@mail.ru; ORCID ID 0000–0001–9156–743X;

Diana Sh. Avzaletdinova, Can. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1590-6433

Tatyana V. Morugova, Doc. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7405-486X

Naufal Sh. Zagidullin, Doc. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Cardiology, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID 0000–0003–2386–6707

Diana F. Gareeva, Can. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID 0000–0002–1874–8661.

***Corresponding author:**

Received:13.12.2024. **Revision Received:** 20.01.2024. **Accepted:** 10.02.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-03
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Терапевтический потенциал применения гликлазида МВ при сочетании COVID-19 и сахарного диабета 2 типа

Беликина Д. В., Некрасова Т. А., Стронгин Л. Г., Дурыгина Е. М., Родина М. Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород

Известно, что больные COVID-19 с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и выраженными дисгликемическими нарушениями характеризуются более тяжелым течением сочетанной патологии. В этой связи важное значение имеет выбор сахароснижающей терапии для эффективного управления гликемией. В обзоре рассмотрены публикации, проливающие свет на терапевтический потенциал приема гликлазида МВ у больных с сочетанием нетяжелого COVID-19 и сахарного диабета.
Ключевые слова: сахарный диабет, COVID-19, гликемия, гликлазид МВ.

Для цитирования: Беликина Д. В., Некрасова Т. А., Стронгин Л. Г., Дурыгина Е. М., Родина М. Ю. Терапевтический потенциал применения гликлазида МВ при сочетании COVID-19 и сахарного диабета 2 типа. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 1(5): 20–23. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-03

The therapeutic potential of the use of gliclazide MV in combination with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus

Belikina D. V., Nekrasova T. A. , Strongin L. G. , Durygina E. M., Rodina M. Yu.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

It is known that COVID-19 patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and severe dyslexic disorders are characterized by a more severe course of combined pathology. In this regard, the choice of hypoglycemic therapy for effective management of glycemia is important. The review examines publications shedding light on the therapeutic potential of taking gliclazide MV in patients with a combination of mild COVID-19 and diabetes mellitus.
Keywords: diabetes mellitus, COVID-19, glycemia, gliclazide MR.

For citation: Belikina D. V., Nekrasova T. A. , Strongin L. G. , Durygina E. M., Rodina M. Yu. The therapeutic potential of the use of gliclazide MV in combination with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 1(5): 20-23. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-03

Введение

Недавняя пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 охватила весь мир, дав мощный толчок изучению проблем, связанных с ведением больных с инфекционной патологией, в том числе при наличии у них значимых коморбидных заболеваний. Многими исследованиями показано особенно тяжелое течение COVID-19 у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (СД), у которых степень декомпенсации углеводного обмена и выраженность дисгликемических нарушений ассоциируются с высоким риском неблагоприятных исходов [1]. Таким образом, в условиях пандемии COVID-19 адекватный контроль гликемии, достижение индивидуальных целей гликемического контроля у больных СД – актуальная задача. При этом, несмотря на многообразие новых сахароснижающих препаратов, вопрос о выборе эффективной и безопасной терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) у больных с сочетанной патологией не решен до конца.

Наиболее важные данные по этой проблеме, которые накоплены за время пандемии отечественными и зарубежными исследователями, были проанализированы и обобщены в консенсусном решении совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов [2]. Данный консенсус содержит подробное описание подходов к проведению инсулинотерапии при сочетанной патологии, что важно для тяжелых и среднетяжелых госпитализированных больных. Консенсусом предусмотрена и возможность применения пероральных сахароснижающих средств, в том числе у пациентов средней тяжести, при учете противопоказаний согласно инструкции по применению конкретного препарата.

В реальной клинической практике выбор лекарственного средства для управления гликемией в ус-

ловиях COVID-госпиталя базируется на данных об исходной терапии сопутствующего СД, выраженности дисгликемических нарушений, тяжести COVID-19, клинического статуса пациента, во многом определяясь опытом лечащего врача.

Согласно консенсусу [2], эксперты Российской ассоциации эндокринологов пациентам с легкой и среднетяжелой степенью течения COVID-19 рекомендуют назначить/продолжить неинсулиновую терапию – пероральные противодиабетические препараты, в том числе сульфонилмочевины (СМ). При выборе данных препаратов «необходимо учитывать соотношение риска и пользы, а также осуществлять тщательный контроль за состоянием пациента, показателями гликемии, возможным развитием нежелательных побочных эффектов: гипогликемия, неоднозначные данные по сердечно-сосудистой безопасности».

Однако среди препаратов сульфонилмочевины имеются и такие, которые, вероятно, можно шире применять в стационарных условиях. В этой связи нами был проведен более подробный анализ возможности приема препарата СМ гликлазида МВ на основании имеющихся в литературе данных.

Гликлазид и его влияние на вирус SARS-Cov-2

В сентябре 2020 года были опубликованы интересные данные исследования Singh Tomar, P. P. et al [3], авторы которого выявили ингибирующее влияние гликлазида на белок SARS-CoV – 2 E, который представляет собой важный компонент, определяющий патогенность вируса. Результаты данного исследования не исключают возможность прямого подавляющего влияния гликлазида на возбудитель COVID-19.

Кроме того, имеется ряд опубликованных в допандемический период работ, показавших способность гликлазида влиять на окислительный стресс, активность воспаления и другие механизмы, которые могут иметь патогенетическое значение в том числе и при новой коронавирусной инфекции.

Было показано, что в структуре гликлазида есть аминоазабициклооктиловое кольцо, которое обладает антиоксидантными свойствами [4, 5].

В исследование польских ученых о свойствах гликлазида МВ [6] были включены пациенты, которые в течение 12 недель получали данный препарат. Лечение эффективно снизило не только концентрацию глюкозы в плазме натощак (с 7,6±1,4 до 6,6±1,2 ммоль/л, $p<0,01$) и уровень HbA1c (с 7,6±1,1 до 6,9± 0,8%, $p<0,01$), но и концентрацию ИЛ-6 (с 2,5±1,8 до 1,8±1,2 пг/мл, $p<0,05$). Было отмечено также повышение уровня адипонектина крови (с 6,4±3,3 до 7,6±4,4 мкг/мл, $p<0,05$); при этом снижение уровня ФНО-α в плазме и показателя инсулинорезистентности (HOMA-IR) оказалось незначительным. Таким образом, применение гликлазида МВ не только улучшает гликемический контроль, но и положительно влияет на концентрацию в крови некоторых маркеров воспаления и адипонектина. Этим, по крайней мере, частично, может быть объяснено также и антиатерогенное действие гликлазида, хотя свой вклад в него могут вносить и другие механизмы, связанные с процессами перекисного окисления и гликирования [7].

Исследования последних 15 лет показали, что гликлазид МВ не только снижает содержание глюкозы в крови, но и улучшает ее реологические свойства у больных СД с осложнениями [8, 9]. Гликлазид МВ уменьшает реактивность тромбоцитов и стимулирует синтез простациклина клетками эндотелия, а также увеличивает фибринолиз путем влияния на тканевой активатор плазминогена. Данные эффекты могут оказаться важными в контексте характерных для COVID-19 нарушений гемокоагуляции.

Таким образом, гликлазид МВ может обладать особыми свойствами в плане прямого и непрямого ингибирующего воздействия на вирус SARS-Cov-2 и на ассоциированные с ним патологические процессы в организме, что повышает его терапевтический потенциал при лечении больных с сочетанием СД2 и COVID-19.

Некоторые свойства гликлазида МВ, которые можно рассматривать как предпосылки для его успешного применения при сочетании COVID-19 и СД 2

Гликлазид МВ имеет особенности, которые отличают его от других препаратов сульфонилмочевины (ПСМ). Прежде всего, это низкий риск гипогликемических состояний, сравнимый с аналогичным риском при приеме ингибиторов ДПП-4 (иДПП-4). Было проведено несколько международных исследований, в том числе по программе DIA- RAMADAN, где давалась оценка риска гипогликемии на фоне приема разных препаратов ПСМ и иДПП-4 в период религиозного поста Рамадан [10], когда люди полностью воздерживаются от приема пищи и питья от рассвета до заката. Исследование показало безопасность гликлазида МВ – на фоне его приема эпизодов тяжелой гипогликемии зафиксировано не было, а симптоматическая гипогликемия возникала лишь у 2,2% пациентов во время и не более чем у 0,3% больных до или после голодания. Данные результаты демонстрируют преимущества гликлазида МВ в «ситуации риска», когда шанс гипогликемии увеличивается, что в полной мере относится к лечению среднетяжелых больных с COVID-19 и СД 2 в стационаре.

В исследовании Al Sifri et al. [11] симптомы гипогликемии выявили только у 6,6% пациентов, получавших гликлазид МВ, тогда как на фоне глимепирида и глибенкламида они возникали в 12,4% и 19,7% случаев соответственно. Количество гипогликемий при приеме гликлазида МВ было сопоставимо с их частотой при приеме иДПП-4 (6,7%).

Кроме того, исследование ADVANCE показало, что интенсификация лечения гликлазидом МВ была связана не только с эффективным достижением целевых значений гликемии, но и с долгосрочными преимуществами в отношении микрососудистых осложнений [12]. В силу этих преимуществ препарат обладает кардио- и нефропротективными свойствами [13], что также немаловажно для больного с сочетанием COVID-19 и СД 2.

Влияние применения гликлазида МВ на исходы COVID-19

Применение разной сахароснижающей терапии на догоспитальном этапе ассоциировалось с различными исходами у пациентов с COVID-19, СД 2 типа [14]. Большой метаанализ, включающий данные 3 061584 человек [15], продемонстрировал нейтральный эффект терапии препаратами сульфонилмочевины до заражения на смертность, связанную с COVID-19. Два других метаанализа показали, что препараты сульфонилмочевины могут быть связаны со снижением риска смертности у лиц с СД 2 и COVID-19 [16, 17]. В систематическом обзоре PRISMA [16] было проанализировано 31 исследование с участием 66914 пациентов. Метаанализ подтвердил не резкое, но достоверное снижение смертности среди принимавших препараты сульфонилмочевины, включая гликлазид МВ (ОШ = 0,93, 95% ДИ, 0,89–0,98, $p = 0,004$).

В общенациональном наблюдательном когортном исследовании, проведенном в Англии [18], было показано, что долгосрочное домашнее использование препаратов сульфонилмочевины не увеличивает риск смерти или других неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов с диабетом.

Представленные данные говорят в пользу нейтрального или умеренно положительного влияния предшествующего применения препаратов СМ, включая гликлазид МВ, на исходы COVID-19 у больных с сопутствующим СД.

Среди пациентов с COVID-19 и диабетом внутрибольничная смертность составляет 29% по сравнению с 6% среди людей без диабета или гипергликемии [19], что может быть связано со взаимным отягощением данных состояний. Это косвенно подтверждает важность эффективного гликемического контроля при лечении пациентов с сахарным диабетом в период возникновения у них COVID-19.

Управление гликемией на фоне COVID-19 и СД 2 может осуществляться как с применением пероральных сахароснижающих препаратов, так и посредством инсулинотерапии (ИТ). Выбор тактики лечения зависит от ряда факторов, включая наличие очевидных показаний к ИТ в силу особенностей СД, тяжесть COVID –19, наличие других значимых коморбидных заболеваний и состояний. Препараты СМ также могут использоваться у больных СД в период заболевания COVID-19 при его легком и среднетяжелом течении [2].

Данные относительно смертности от COVID-19 при лечении препаратами СМ неоднозначны [20–23]. M. Kimu et al. [23] не выявили различий в смертности между лицами, принимавшими препарат сульфонилмочевины (гликлазид МВ) и теми, кто их не употреблял (ОШ, 0,84; 95% ДИ, 0,23–3,09). В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании C. Izzi-Engbeaya et al. [24], где оценивалось влияние антигипергликемических препаратов, включая группу сульфонилмочевины, на смерть и/или перевод в ОРИТ в течение 30 дней от момента диагностирования COVID-19, значимых различий между группами лиц с разной терапией выявлено не было.

В дальнейшем проспективное исследование CORONADO, включившее пациентов с диабетом и COVID-19 [25], также не выявило ни вредного, ни положительного влияния на исходы сочетанной патологии приема препаратов сульфонилмочевины на госпитальном этапе (n = 367), что нашло отражение как в промежуточном отчете на 7-й день, так и в окончательном отчете на 28-й день наблюдения. В том числе, не было различий в частоте выписок (ОШ 1,13; 95% ДИ, 0,96–1,34; p = 0,15) или смертности (ОШ 0,83; 95% ДИ, 0,67–1,03; P = 0,09) пациентов.

Таким образом, при отсутствии очевидных показаний к назначению инсулинотерапии больным с СД в период развития у них нетяжелого COVID-19 можно рассматривать препараты сульфонилмочевины, в частности, гликлазид МВ, как возможное лекарственное средство для поддержания гликемического контроля.

Предыдущие вспышки тяжелых вирусных респираторных инфекций (SARS, грипп H1N1) продемонстрировали возможность длительного персистирования развившихся в ходе заболевания нарушений, в т.ч. метаболических. Такие же особенности отмечаются и у больных после COVID-19 [26]. В том числе, перенесенная инфекция COVID-19 может привести к ухудшению контроля уже имеющегося СД, прогрессированию предиабета в диабет, увеличению числа новых случаев СД, росту доли пациентов с глюкокортикоид-индуцированным диабетом [26], что значительно усугубляет течение постковидного синдрома.

Поэтому чрезвычайно важным является вопрос о применении различных классов гипогликемических препаратов не только во время заболевания COVID-19, но и в постинфекционный период [27]. На данный момент отсутствуют результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась бы роль различных классов гипогликемических препаратов у пациентов с СД в постковидном периоде в контексте выраженности и продолжительности ассоциированных с перенесенным COVID-19 нарушений.

Аналогично, мало данных относительно возможного влияния применения препаратов СМ для лечения больных с сочетанной патологией в стационаре на течение последующего постковидного периода. Имеются результаты исследования, в ходе которого наблюдались больные СД2, перенесшие госпитализацию в связи с COVID-19, во время которой они получали либо гликлазид МВ, либо ИТ для управления гликемией. В ходе дальнейшего 12-месячного амбулаторного наблюдения была подтверждена однонаправленная благоприятная динамика показателей гликемического контроля, клинико-лабораторных и рентгенологических данных в обеих указанных группах пациентов [28].

С учетом небольшого числе публикаций, влияние приема гликлазида МВ на течение постковидного периода у больных СД 2 типа требует уточнения в ходе дальнейших исследований.

Заключение

Среди пероральных сахароснижающих средств хорошие перспективы в плане терапии больных с сочетанием нетяжелого COVID-19 и сахарного диабета 2 типа может иметь гликлазид МВ, с учетом его безопасности в отношении гипогликемии, нефро- и кардиопротективных свойств, способности к подавлению коронавируса, а также удобства использования в общем отделении инфекционного госпиталя и в амбулаторных условиях.

Литература/References

1. Deng S-Q, Peng H-J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. J. Clin. Med. 2020;9(2):575. doi: 10.3390/jcm9020575
2. Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Маркова Т. Н. и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. Сахарный диабет. 2022; 25(1):27–49. https://doi.org/10.14341/DM12873
3. Singh Tomar, P. P., Arkin I. T. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine. Biochem Biophys Res Commun. – 2020. – Vol. 10. – Vol. 530 (1). – P. 10–14.
4. O'Brien R.C., Luo M., Balazs N., Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. J DiabetCompl 2000; 14:201–206.
5. Scott N. A., Jennings P. E., Brown J., Belch J. J. Gliclazide: a general free radical scavenger. Eur J Pharmacol 1991; 208: 175–177.
6. Drzewoski J., Zurawska-Klis M. Effect of gliclazide-modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin 2006; 22: 1921–1926.
7. Аметов А. С., Соловьева О. Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции. РМЖ 2011; 27: 1694–1699.
8. Смирнова О. М., Кононенко И. В. Диабетон МВ в лечении сахарного диабета 2-го типа и профилактике его поздних осложнений. Фарматека 2011; 16: 30–36.
9. Avogaro A. Treating diabetes today with gliclazide MR: a matter of numbers. DiabetObesMetab 2012; 14: Suppl 1: 14–19.
10. Hassanein M., Al Sifri S. et al.On behalf of the DIA-RAMADAN study investigators. A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. Diabetes Research and Clinical Practice Volume 163, May 2020, 108154 doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108154
11. Al Sifri S., Basiounny A., Echtay A., Al Omari M. et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sita-gliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial // Int. J. Clin. Pract. 2011. Vol. 65. P. 1132–1140.
12. Mohan V, Khunti K, Chan SP, et al. Management of type 2 diabetes in developing countries: balancing optimal glycaemic control and outcomes with affordability and accessibility to treatment. DiabetesTher. 2020;11(1):15–35. doi: https://doi.org/10.1007/s13300-019-00733-9
13. Кононенко И. В., Смирнова О. М. Низкий риск гипогликемии и высокая эффективность гликлазида МВ: результаты последних исследований. Сахарный диабет. 2021; 24(4):350–356. https://doi.org/10.14341/DM12768
14. Nam Nhat Nguyen a, Dung Si Ho b, c, Hung Song Nguyen a, d, Dang KhanhNgan Ho e, Hung-Yuan Li f, Chia-Yuan Lin g, Hsiao-Yean Chiu h, i, Yang-Ching Chen g,. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. https://doi. org/10.1016/j.metabol.2022.155196.
15. Nguyen N. N., Ho D. S., Nguyen H. S., DKN Ho, Li H. Y., Lin C. Y., Chiu H. Y., Chen Y. C. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: a meta-analysis. Metabolism. 2022 Jun;131 doi: 10.1016/j.metabol.2022.155196. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35367460; PMCID: PMC8970613.
16. Han T., Ma S., Sun C., Zhang H., Qu G., Chen Y., Cheng C., Chen E. L., Ayaz Ahmed M., Kim K. Y., Manem R., Chen M., Guo Z., Yang H., Yan Y., Zhou Q. Association between anti-diabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Arch Med Res. 2022 Feb;53(2):186–195. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.08.002. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34412904; PMCID: PMC8349690.
17. Kan C., Zhang Y., Han F., Xu Q., Ye T., Hou N., Sun X. Mortality risk of antidiabetic agents for type 2 diabetes with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2021 Sep;16(12) doi: 10.3389/fendo.2021.708494. PMID: 34603199; PMCID: PMC8481667.
18. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:293–303
19. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al.. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA (2020) 323:2052–9. doi: 10.1001/jama.2020.6775
20. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al.. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care* (2020) 43:1399–407. doi: 10.2337/dc20-0660
21. Mirani M, Favacchio G, Carrone F, Betella N, Biamonte E, Morenghi E, et al.. Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care* (2020) 43:3042–9. doi: 10.2337/dc20-1340
22. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al.. Phenotypic Characteristics and Prognosis of Inpatients With COVID-19 and Diabetes: The CORONADO Study. *Diabetologia* (2020) 63:1500–15. doi: 10.1007/s00125-020-05180-x
23. Kim MK, Jeon JH, Kim SW, Moon JS, Cho NH, Han E, et al.. The Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Moderate-To-Severe Coronavirus Disease 2019 Infection and Diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes Metab J* (2020) 44:602–13. doi: 10.4093/dmj.2020.0146
24. Izzi-Engbeaya C, Distaso W, Amin A, et al. Adverse outcomesin COVID-19 and diabetes: a retrospective cohort study from three London teaching hospitals. BMJ Open Diabetes Res Care.2021;9(1): e001858. doi: https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001858
25. Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou PY, et al.. Predictors of Hospital Discharge and Mortality in Patients With Diabetes and COVID-19: Updated Results From the Nationwide CORONADO Study. *Diabetologia* (2021) 64:778–94. doi: 10.1007/s00125-020-05351-w
26. Игнатенко Г. А., Багрий А. Э., Приколота О. А. и др. Сахароснижающая терапия и течение постковидного синдрома, есть ли связь? Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(2): 129–135. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-129-135.
27. Apicella M., Campopiano M. C., Mazoni L. et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse out-comes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8 (9): 782–792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2
28. Некрасова Т. А., Стронгин Л. Г., Беликина Д. В., Малышева Е. С., Некрасов А. А. Результаты 12-месячного наблюдения за больными сахарным диабетом 2 типа после госпитализации с COVID-19: прием гликлазида МВ в стационаре и метаболический статус на постгоспитальном этапе. *Сахарный диабет*. 2023;26(3):252–261. https://doi.org/10.14341/DM13003

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Беликина Дарья Викторовна**, ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0333-4092; e-mail: stepanova_dar@mail.ru

Некрасова Татьяна Анатольевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3184-8931; e-mail: tatnecrasova@yandex.ru

Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор; профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2645-2729; e-mail: malstrong@mail.ru

Дурыгина Елена Митрофановна, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1. e-mail: elenamitd@yandex.ru

Родина Марина Юрьевна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1.

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: stepanova_dar@mail.ru

Рукопись получена 16.01.2024. **Рецензия получена** 27.02.2024. **Принято к печати** 13.03.2024.

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

*Darya V. Belikina– Assistant of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of the Privolzhsky Research Medical University, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0333-4092; e-mail: stepanova_dar@mail.ru

Tatyana A. Nekrasova– Doc. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of the Privolzhsky Research Medical University, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3184-8931

Leonid G. Strongin – Doc. Sci. (Med.), Professor; Professor of the Department of Endocrinology and Internal Medicine of the Privolzhsky Research Medical University, ORCID http://orcid.org/0000–0003–2645–2729

Elena M. Durygina – Can. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Cardiology of the Privolzhsky Research Medical University

Marina Yu. Rodina – Assistant of the Department of Faculty and Outpatient Therapy of the Privolzhsky Research Medical University

*Corresponding author: stepanova_dar@mail.ru

Received: 16.01.2024. **Revision Received:** 27.02.2024. **Accepted:** 13.03.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-04
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Влияние семаглутида на массу тела пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Демидова Т. Ю., Титова В. В.

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

Ожирение – глобальная проблема здравоохранения, связанная с различными сопутствующими заболеваниями и повышением смертности. Особенное значение ожирение имеет в отношение развития и прогрессирования сахарного диабета 2 типа (СД2), являясь его основным патофизиологическим фактором. Изменение образа жизни – важнейший механизм для снижения массы тела, но может оказаться недостаточным для устойчивого ее снижения. В качестве дополнения к мерам по улучшению образа жизни для стимулирования и поддержания клинически значимой потери массы тела и снижения риска сопутствующих заболеваний рекомендуются фармакологические препараты, такие как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). С 2005 года несколько арГПП-1 были одобрены для лечения диабета 2 типа, включая эксенатид (короткого и пролонгированного действия), ликсисенатид, лираглутид, дулаглутид и семаглутид. Из них семаглутид (подкожный) и лираглутид в настоящее время одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для постоянного контроля веса у пациентов с диабетом или без него. На фоне терапии семаглутидом происходит значительная и устойчивая потеря веса, а также улучшение кардиометаболических факторов риска по сравнению с плацебо, препарат хорошо переносится, а профиль безопасности соответствовал другим арГПП-1. Наиболее частыми побочными эффектами при приеме семаглутида являются желудочно-кишечные явления, которые были преходящими, легкой или умеренной степени тяжести и обычно разрешались без постоянного прекращения лечения.

Ключевые слова: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, сахарный диабет 2 типа, ожирение.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Титова В. В. Влияние семаглутида на массу тела пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 1(5): 24–33. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-04

The effect of semaglutide on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus

Demidova T. Yu., Titova V. V.

Russian national research medical university, ministry of health of Russia, Moscow, Russia

Obesity is a global health problem associated with various comorbidities and increased mortality. Obesity is of particular importance in relation to the development and progression of type 2 diabetes mellitus (T2DM), being its main pathophysiological factor. Lifestyle changes are the most important mechanism for weight loss, but may not be sufficient for sustainable weight loss. Pharmacologic agents such as glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 receptor agonists) are recommended as an adjunct to lifestyle interventions to promote and maintain clinically meaningful weight loss and reduce the risk of comorbidities. Since 2005, several GLP-1 agonists have been approved for the treatment of type 2 diabetes, including exenatide (short- and long-acting), lixisenatide, liraglutide, dulaglutide, and semaglutide. Of these, semaglutide (subcutaneous) and liraglutide are currently approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for ongoing weight control in patients with or without diabetes. Semaglutide therapy resulted in significant and sustained weight loss and improvement in cardiometabolic risk factors compared with placebo, was well tolerated, and had a safety profile consistent with other GLP-1 agonists. The most common side effects with semaglutide are gastrointestinal events, which were transient, mild to moderate in severity, and usually resolved without permanent discontinuation of treatment.

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

For citation: Demidova T. Yu., Titova V. V. The effect of semaglutide on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 1(5): 24-33. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-04

Введение

Ожирение – это хроническое заболевание, имеющее различные причины, включая генетические, метаболические, поведенческие, социокультурные и экологические факторы. Распространенность ожирения во всем мире значительно возросла: в 2022 году 43% взрослых в возрасте 18 лет и старше (43% мужчин и 44% женщин) имеют ожирение [1]. Распространенность ожирения на территории РФ остается высокой и при этом продолжает увеличиваться. Так, среди мужчин распространенность возросла с 10,8% в 1993 г. до 27,9% в 2017 г., среди женщин – с 26,4 до 31,8% соответственно. Во всех регионах, где удалось оценить многолетние тренды, распространенность ожирения среди взрослых возросла (максимум – 48,5% в Белгородской области) [2].

Ожирение связано с различными хроническими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, СД2, заболевания опорно-двигательного аппарата, апноэ во сне и некоторые злокачественные новообразования, которые снижают ожидаемую продолжительность жизни. Снижение массы тела может снизить риск развития СД2, а также улучшить компенсацию уже манифестировавшего СД2, однако возможность значимого снижения массы тела с помощью диеты и физических упражнений ограничена. Фармакотерапия, включая препараты арГПП-1, может использоваться в качестве дополнения к изменению образа жизни для достижения и поддержания снижения веса и уменьшения риска сопутствующих осложнений. АрГПП-1 семаглутид первоначально был одобрен для лечения СД2, в исследовании сердечно-сосудистой безопасности показал значительное снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 [3] и был одобрен FDA в 2021 году для постоянного контроля веса у людей с избыточным весом или ожирением.

Механизм влияния семаглутида на изменение массы тела

Рецепторы к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1) встречаются как на периферии, так и в центральной нервной системе (ЦНС), а связывание ГПП-1 вызывает различные физиологические и поведенческие эффекты в зависимости от места действия. На периферии ГПП-1 усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина, замедляет опорожнение желудка и подавляет секрецию глюкагона. В ЦНС агонисты рецепторов ГПП-1 подавляют аппетит через гипоталамус и через ядро одиночного пути для поддержания энергетического баланса [4].

Исследования на животных показали, что рецепторы к ГПП-1, расположенные в головном мозге, отвечают за опосредованное влияние на снижение веса. В одном из исследований на животных нокдаун рецепторов ГПП-1 в нейронах головного мозга почти полностью устранил эффект арГПП-1, в то время как нокдаун рецепторов ГПП-1 в периферической нервной системе существенно не изменил его эффективность. Другое исследование также показало, что эффект на массу тела не снижался у ваготомированных животных, что подтверждает концепцию, согласно которой за нейрогенный эффект снижения веса в основном отвечают рецепторы ГПП-1 в мозге, а не связь между кишечником и мозгом, как предполагалось ранее [5].

В ряде исследований влияние арГПП-1 наблюдалось в околожелудочковых органах (срединный вырез, область пострема, субфорникальный орган, сосудистый орган терминальной пластинки) и в гипоталамусе (аркуатное ядро, паравентрикулярное ядро, супраоптический участок ядра одиночного пути, супраоптическая декуссия), что обусловило бы необходимость поглощения арГПП-1 через гематоэнцефалический барьер [5].

Однако в случае с лираглутидом и семаглутидом считается, что эти вещества влияют на работу мозга, накапливаясь в областях мозга, близких к гематоэнцефалическому барьеру, а не транспортируются через гематоэнцефалический барьер в глубокие отделы мозга, как предполагалось ранее [6]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что высокогомологичные арГПП-1 быстрее всего поглощаются мозгом, быстрее метаболизируются в мозге, чем в сыворотке. Возможно, это связано с тем, что транспорт подобных пептидных молекул по пути адсорбционного трансцитоза классически включает маршрутизацию в лизосомальный компартмент, что приводит к деградации пептида во время его прохождения через гематоэнцефплический барьер [6]. Предполагается, что частичное всасывание может происходить через фенестрированные капилляры. В связи с чем периферические дозы длительно действующих арГПП-1 имеют возможность доступа к некоторым нейронам и в нескольких отдельных участках гипоталамуса, но не пересекают в широком смысле гематоэнцефалический барьер [5].

В регуляцию аппетита агонистами рецепторов ГПП-1, антагонистами каннабиноидных рецепторов CB1 и агонистами рецепторов меланокортина-4 MC4 классически вовлечены ядра ствола мозга и гипоталамуса. Недостаточная проницаемость семаглутида через гематоэнцефалический барьер позволяет предположить, что сигналы c-Fos в более глубоких центрах питания, например, таких как вентральная тегментальная область, являются вторичными по отношению к прямым эффектам в заднем мозге и гипоталамусе [7]. Высокодискретный ответ c-Fos на семаглутид согласуется с тем, что пептид попадает только в околожелудочковую/паравентрикулярную область. Было установлено, что семаглутид действует непосредственно на нейроны в гипоталамусе и заднем мозге, участвующие в контроле потребления пищи.

Согласно анализу c-Fos в мозге, дальнейшая же схема активации нейронов, вызываемая семаглутидом, перекрывается с нейронными путями, участвующими в прекращении приема пищи. Исследователи предполагают, что семаглутид может регулировать массу тела путем запуска каскада реакций в ключевых релейных станциях, регулирующих аппетит, опосредовано через несколько независимых ядер мозга, к которым семаглутид имеет прямой доступ без распределения по другим отделам головного мозга [8].

Влияние на дофаминовую регуляцию

Предполагалось, что вызванные арГПП-1 изменения поведения, связанного с вознаграждением, опосредуются через мезолимбические зоны, включая вентральную тегментальную область, которая является основным источником дофамина для проекций приле-

жащего ядра прозрачной перегородки и префронтальной коры, участвует в пищевой мотивации и обработке сигналов и реагирует на потребление пищи в качестве вознаграждения.

В исследовании влияния семаглутида на получение пищевого вознаграждения и активность дофаминовых нейронов в вентральной тегментальной области у мышей было обнаружено, что периферическое введение семаглутида влияет на стремление к пищевому вознаграждению и дофаминовую сигнализацию вентральной тегментальной области именно во время потребления вознаграждения.

Одна из интерпретаций влияния семаглутида на дофаминовую сигнализацию заключается в том, что семаглутид опосредованно активирует дофаминовые нейроны через ядра, расположенные рядом с околожелудочковыми органами мозга, такие как ядро одиночного пути, аркуатное ядро гипоталамуса или латеральной перегородки. Результаты исследования говорят о том, что семаглутид не изменяет удовольствие от вознаграждения, снижая непосредственно мотивацию к получению вознаграждения, что делает вознаграждение более заметным после приема семаглутида [4].

Влияние непосредственно на жировую ткань

Некоторые данные свидетельствуют, что арГПП-1 напрямую влияют на жировую ткань. Ранее было доказано наличие рецепторов ГПП-1 в жировой ткани. Также установлено, что благоприятные эффекты ГПП-1 связаны с изменениями в процессах адипогенеза, липолиза, термогенеза и противовоспалительного процесса. В некоторых исследованиях наблюдалось, что семаглутид оказывает эффект снижения веса также за счет уменьшения доли висцеральной жировой массы и увеличения массы бурого жира по отношению к общей массе тела. Уровень липидов (холестерина и триглицеридов) и липопротеинов (ЛПНП) в плазме крови также значительно снижается после терапии семаглутидом.

В исследовании на мышах, получавших семаглутид, не только значительно уменьшилась масса жировой ткани, но и, как показало окрашивание гемотоксилино-эозином, крупные липидные капли с четкой морфологией в адипоцитах мышей с ожирением были уменьшены под действием семаглутида. Молекулярный анализ данных исследования на мышах показал, что семаглутид стимулирует экспрессию Q8C078 (Camkk2), который участвует в метаболических процессах в жировой ткани при ожирении. Также было обнаружено, что в группе семаглутида была снижена регуляция белков, участвующих в липидном обмене, включая транспорт и окисление жирных кислот (CD36 FABP5, ACSL, ACOX3). CD36 – многофункциональный гликопротеин, играющий важную роль в поглощении и транспорте жирных кислот в адипоцитах. Предыдущее исследование показало, что во время увеличения жирового депо дефицит CD36 негативно влияет на переход преадипоцитов в зрелые адипоциты. Связывающий жирные кислоты белок 5 (FABP5) доставляет специфические жирные кислоты из цитозоля в ядро, где они активируют ядерные рецепторы и модулируют воспаление, регулируя индукцию простагландин E-синтазы PTGES через активацию NF-kappa-B. Длинноцепочечная жирнокислотная KoA-лигаза 1 (ACSL) ускоряет биосинтез жирных кислот как путем синтеза клеточных липидов, так и путем их деградации через бета-окисление. Пероксисомальная ацил-коэнзим А оксидаза 3 (ACOX3) положительно регулирует окисление жирных кислот.

Кроме того, обнаружено влияние семаглутида на белки, участвующие в метаболизме холестерина и сигнальных путях PPAR. Результаты свидетельствуют о том, что семаглутид снижает регуляцию нескольких белков, связанных с липидным обменом в жировой ткани, что может снижать активность PPAR-пути, в то время как PPAR-gamma благоприятствует метаболическому здоровью. Потенциальным объяснением этого наблюдения может быть то, что семаглутид может действовать и на сигналы, приводящие к снижению активности PPAR в белой жировой ткани, снижая накопление висцерального жира и уровня липидов в плазме, а также повышая чувствительность мышц к инсулину [9].

Влияние на состав тела

Безжировая масса тела в основном состоит из скелетных мышц, а снижение массы скелетных мышц может привести к ухудшению гликемического контроля, поскольку они являются основным местом утилизации глюкозы. Кроме того, снижение мышечной массы синергично сопровождается накоплением жировой массы. Поэтому для поддержания здоровья снижение веса должно происходить за счет клинически значимого уменьшения жировой массы и висцерального жира при сохранении безжировой массы тела, массы и силы скелетных мышц.

Исследование применения семаглутида на мышах с ожирением на фоне высокожировой диетой показало значительное уменьшение веса скелетной мышцы при ожирении и положительное влияние семаглутида на восстановление ее массы и структуры. Семаглутид, помимо значительного снижения массы тела и снижения накопления внутримышечного жира, также стимулировал синтез мышечного белка, увеличивал относительную массу скелетных мышц и улучшал работу мышц у мышей [10].

Клинические исследования

Влияние семаглутида на массу тела по данным клинической программы SUSTAIN

Клиническая программа исследований применения семаглутида у пациентов с СД2 состояла из

предрегистрационных исследований гликемического контроля (SUSTAIN 1–5) [11], исследования сердечно-сосудистой безопасности (SUSTAIN 6) [3] и пострегистрационных исследований (SUSTAIN 7–11) [11–17], а также исследования высокой дозы семаглутида (SUSTAIN FORTE). Дополнительно в программу вошли 2 исследования SUSTAIN JAPAN и исследование SUSTAIN CHINA, необходимые для локальной регистрации препарата в этих азиатских странах (не освещены в данном обзоре). Все исследования были международными многоцентровыми и имели в целом сходный дизайн. Совокупно в исследовательскую программу изучения эффективности и безопасности семаглутида вошло более 10000 пациентов.

Потеря массы тела при приеме семаглутида 1,0 мг и 0,5 мг была неизменно выше, чем при приеме препаратов сравнения во всех подгруппах по ИМТ, причем различия были статистически значимыми во всех случаях. Среди пациентов с более высоким ИМТ (исходный ИМТ ⩾35 кг/м2) доля лиц, достигших снижения веса на ⩾5%, составила от 30% до 49% и от 47% до 68% среди получавших семаглутид 0,5 и 1,0 мг, соответственно, против от 6% до 27% среди получавших препараты сравнения (рис. 1).

В целом, большая абсолютная потеря веса в кг наблюдалась у пациентов с более высоким исходным ИМТ для обеих доз семаглутида. Кроме того, в исследовании оценивали влияние длительности СД2 и исходной степени нарушения углеводного обмена на снижение массы тела. Было продемонстрировано, что длительность СД2, а также фоновая сахароснижающая терапия не влияла на степень оказываемого семаглутидом эффекта. Однако более низкие исходные показатели HbA1c достоверно ассоциировались с большим эффектом семаглутида на массу тела.

В подисследовании SUSTAIN 8 сравнивали влияние семаглутида 1,0 мг и канаглифлозина 300 мг на состав тела. По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) всего тела общая жировая масса (исходный уровень 33,2 кг) уменьшилась на 3,4 кг и 2,6 кг при использовании семаглутида и канаглифлозина, соответственно (расчетная разница: –0,79 [95% ДИ –2,10, 0,51]). Хотя общая тощая масса (исходный уровень 51,3 кг) также уменьшилась на 2,3 кг и 1,5 кг при приеме семаглутида и канаглифлозина соответственно, доля тощей массы увеличилась на 1,2% и 1,1%. Изменения массы висцерального жира и общие изменения состава тела (оцениваемые по соотношению жировой и тощей массы) были сопоставимы между двумя группами лечения. При этом доля висцерального жира немного уменьшилась при приеме семаглутида и немного увеличилась при приеме канаглифлозина, хотя различия между схемами лечения не достигали статистической значимости.

Влияние семаглутида на пищевое поведение у пациентов с ожирением без СД2

Исследование пищевого поведения пациентов с ожирением без СД со стандартизированным приемом пищи показало значимое снижение аппетита при приеме семаглутида (p=0,0023). Было показано, что общее потребление энергии во время всех приемов пищи было примерно на 24% ниже при приеме семаглутида по сравнению с плацебо (–3036 кДж [–4209; –1864]; p<0,0001). Кроме того, при использовании семаглутида потребление пищи по желанию и продолжительность приема пищи были значительно ниже (–1,5 минуты), потребление продуктов с высоким содержанием жира и сладких продуктов было примерно на 35% ниже (p=0,0184). После 12 недель лечения семаглутидом изменение средней массы тела по сравнению с исходной составило –5,0 кг против +1,0 кг при приеме плацебо. При использовании семаглутида наблюдалось в три раза большее сниже-

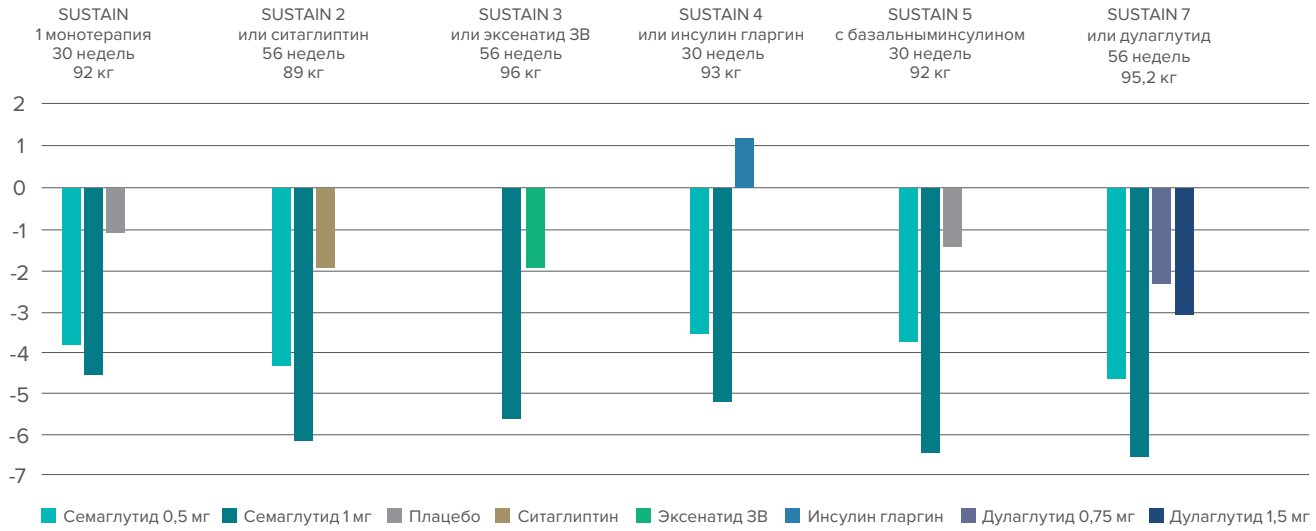


Рисунок 1. Изменение массы тела в исследованиях SUSTAIN 1–5 и 7

Рисунок 2. Изменение массы тела, ИМТ, окружности талии и достижение целевого значения динамики массы тела в исследовании в реальной клинической практики

ние средней жировой массы над тощей массой тела по сравнению с плацебо. Было показано отсутствие влияния на энергозатраты, несмотря на снижение скорости метаболизма в состоянии покоя (RMR). Поскольку RMR не увеличилась при приеме семаглутида, можно сделать вывод, что потеря веса, вероятно, произошла в результате снижения именно потребления энергии, а не роста скорости метаболизма [18].

Исследования в реальной клинической практике

Влияние на композицию тела и аппетит

В проспективном наблюдательном исследовании в реальной клинической практике изучалось влияние семаглутида на состав тела пациентов с СД2. Было продемонстрировано значимое снижение массы тела от исходной, снижение ИМТ и окружности талии, более ¾ пациентов продемонстрировали снижением массы тела на >5% (рис. 2). Показатель индекса жировой массы значительно снизился во все сроки наблюдения, в то время как индекс мышечной массы и индекс безжировой массы уменьшились через 3 месяца терапии и оставались стабильными на 26-й неделе. Тест на силу не выявил снижения мышечной силы с течением времени (p = 0,82), как и индекс мышечного качества (p = 0,1). Также не изменялось содержание воды как в целом, так и оценке внеклеточной жидкости [19].

Эффект после бариатрических вмешательств

В исследовании на пациентах после бариатрической операции без СД2, у которых масса тела имела тенденцию к возврату, оценивалась эффективность семаглутида в отношении снижения массы тела. Прием семаглутида был начат через 64,7 ± 47,6 месяца после бариатрической операции при ИМТ 38,3 ± 6,4 кг. Через 3 месяца (3,2, IQR 3,0–3,5, n = 38) лечения семаглутидом общая потеря веса составила – 6,0 ± 4,3% (p <0,001), а через 6 месяцев (5,8, IQR 5,8–6,4, n = 20) общая потеря веса увеличилась до – 10,3 ± 5,5% (p <0,001). В отношении типа хирургического вмешательства существенных различий в снижении массы тела, вызванного семаглутидом, через 3 месяца (p = 0,7) и 6 месяцев (p = 0,8) между пациентами не было. По завершении исследования около 85%, 45%, 5% и 1% пациентов достигли снижения массы тела на 5%, 10%, 15% и 20%, соответственно [20].

ГЕРОФАРМ

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.

Применение семаглутида 1,0 мг у пациентов с ожирением в Китае

Ретроспективное исследование применения семаглутида у пациентов с ожирением в Китае продемонстрировало снижение массы тела на 9,9 ± 3,9 кг (на 11,2%; снижение ИМТ на 2,6 кг/м^2), уменьшение окружности талии на 6,9 см (окружности бедер на 7,7 см). Было показано, что 93% пациентов достигли снижение массы тела на >5% и 54% – на >10%. У пациентов снижалось содержание жирового компонента тела, площадь висцерального жира снижалась на 24,4 см^2. Также наблюдалось небольшое снижение массы мышц на 1,4 кг, притом итоговая относительная масса мышц возрастала на +2,7 процентных пункта, а оценка силы сжатия показала отсутствие снижения этого показателя [21].

SURE – программа проспективных наблюдательных исследований применения семаглутида в реальной клинической практике

В программе применения семаглутида у пациентов с СД2 в реальной клинической практике – SURE (Semaglutide Use in Real-world Evidence), включавшей 9 обсервационных исследований, посвященных изучению рутинного применения семаглутида один раз в неделю в 10 странах, оценивалась динамика снижения HbA1c, изменение массы тела, окружности талии, а также показатели, отражающие состояние здоровья пациентов, и долю пациентов, достигших уровня метаболических целей к концу исследования.

Во всех исследованиях было отмечено существенное снижение HbA1c и показателей, ассоциированных с массой тела. Стоит отметить, что необходимость снижения массы тела, как причина инициации терапии семаглутидом, отмечалась у подавляющего числа пациентов (около 78%). Притом продемонстрированные результаты клинически значимого снижения показателей, связанных с массой тела, были достигнуты на средней дозе семаглутида менее 1 мг [22].

EXPERT – перевод пациентов с терапии другими арГПП-1 на семаглутид

Исследование EXPERT было направлено на сравнение эффективности контроля гликемии до и после перевода пациентов с любого арГПП-1 на инъекционный семаглутид. Вторичным результатом было изменение веса по сравнению с исходным уровнем. Наиболее распространенным базовым арГПП-1 был лираглутид (49,8%), за ним следовали дулаглутид (38,8%) и эксенатид раз в неделю (15,6%). Около 85% пациентов переходили на дозу семаглутида 0,23 мг/0,5 мг, остальные стартовали сразу с 1,0 мг. Было отмечено значительное (p<0,0001) снижение массы тела от исходного уровня до 6 месяцев в когорте с избыточной массой тела (–2,1 кг; –2,6, –1,6) и в подгруппах пациентов с ИМТ >30 кг/м2 (–2,3 кг; – 2,9, –1,7) и >35 кг/м^2 (–2,4 кг; –3,1, –1,7).

Снижение массы тела было более выраженным через 12 месяцев, чем через 6 месяцев, и составило –2,8 кг (–3,9, –1,8) в когорте пациентов с избыточной массой тела, –3,3 кг (–4,6, –2,1) у лиц с исходным ИМТ >30 кг/м^2 и –4,3 кг (–5,9, –2,8) у лиц с исходным ИМТ>35 кг/м^2. Стоит еще раз отметить, что отмеченные изменения наблюдались в условиях реальной клинической практики после перевода с предшествующей терапии арГПП-1, обладающих схожим эффектом снижения массы тела. Тип арГПП-1 не влиял на полученный результат, также не влияло наличие предшествующей инсулинотерапии или терапии препаратами класса иНГЛТ-2. Таким образом, семаглутид демонстрировал то дополнительное преимущество, на которое превосходит остальные представители класса [23].

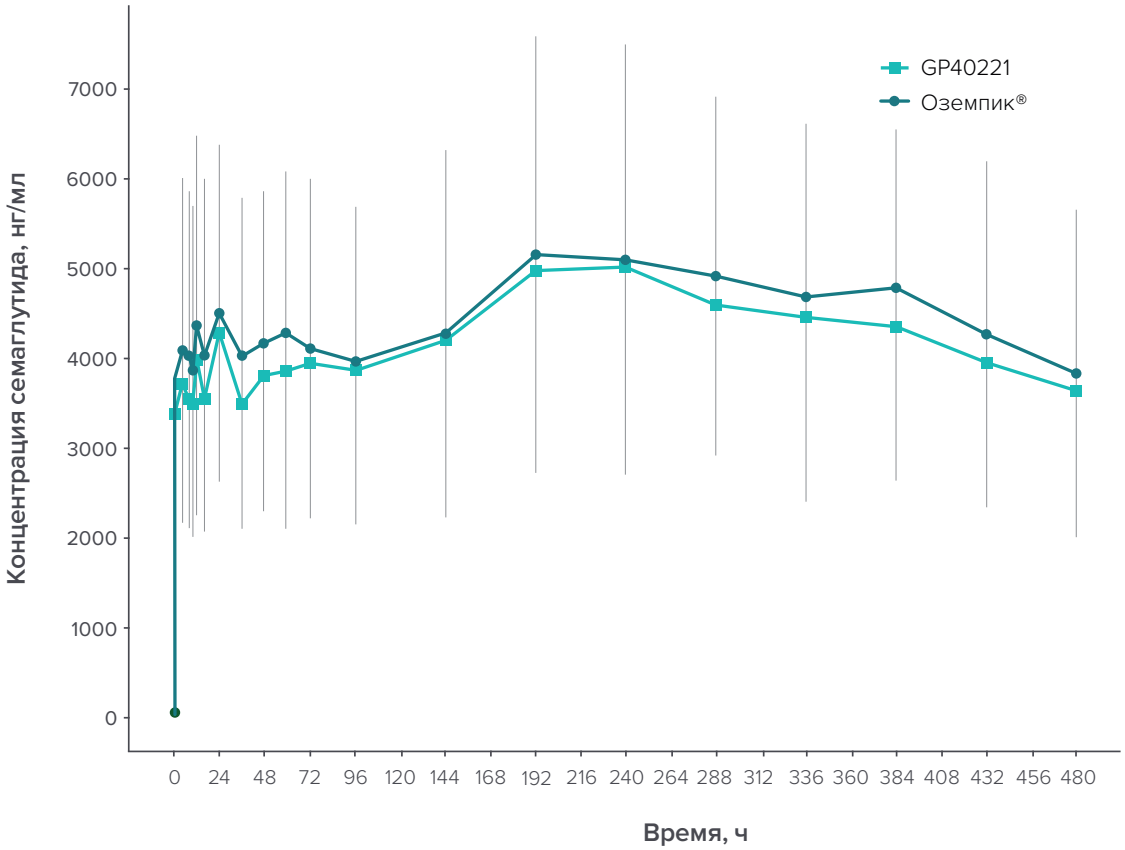
Безопасность

Доля пациентов в регистрационных исследованиях семаглутида, у которых развиваются те или иные нежелательные явления, была сопоставимой между группами семаглутида и группами сравнения, за исключением нежелательных явлений, связанных с желудочно-кишечным трактом. Доля пациентов, у которых были отмечены гастроинтестинальные нарушения, составляла 27–44% в группах семаглутида, 15% в группах плацебо и 15–33% в группах активного контроля. Большинство явлений непереносимости носило легкий или среднетяжелый характер и проходило со временем у большинства пациентов. Доля пациентов, прекративших терапию вследствие развития нежелательных явлений, также была сопоставима между группами: небольшой дисбаланс в сторону большей частоты на терапии семаглутидом возникал опять же из-за развития гастроинтестинального дискомфорта. Частота развития тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемий была либо сопоставима, либо ниже на терапии семаглутидом в сравнении с другими группами. В целом повышение частоты подобных нежелательных явлений было зарегистрировано во всех группах, в которых в исходной схеме терапии присутствовали производные сульфонилмочевины или инсулин [11].

Риск панкреатита

АрГПП-1 ассоциированы со случаями панкреатита, но исследования и метаанализ показывают, что лечение арГПП-1 не приводит к значительному росту осложнений со стороны поджелудочной железы [24]. Уровни амилазы и липазы, которые являются биомаркерами воспаления поджелудочной железы, повышались на фоне терапии арГПП-1, но неясно, может ли регулярный мониторинг этих ферментов предсказать возникновение острого панкреатита [25]. Пациентам

Усредненные ФК профили «концентрация-время» Семавик® по сравнению с оригинальным препаратом в сыворотке крови добровольцев (n=74)[1,2]



Значения доверительных интервалов (ДИ) для конечных точек ФК Семавик®[1,2]

Параметр	Соотношение геометрических средних, T/R	90% ДИ		Допустимые значения, %
		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %	
AUC 0-t	0,97	92,26	105,58	80,00–125,00
C_{max}	1,00	89,28	103,21	80,00–125,00

AUC 0-t – площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» от нуля (момент введения препарата) до отбора последнего образца крови с определяемой концентрацией действующего вещества во временной точке t;
T – тестируемый препарат Семавик®; R – препарат сравнения Оземпик®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

1. Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения по протоколу GP40221-P4-01-01, дата отчета 29 августа 2023 г.
2. Арефьева А.Н., Банко В.В., Садовских М.О., Носков С.М. Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики. Медицинский совет. 2023;17(16):77–82. https://doi.org/10.21518/ms2023-312

Рисунок 3. Сравнительная фармакокинетика, биоэквивалентность и безопасность препаратов Семавик® (GP40221) производства ООО «ГЕРОФАРМ» (Россия) и Оземпик® компании Ново Нордиск А/С (Дания)

с панкреатитом в анамнезе следует соблюдать осторожность при назначении семаглутида.

Желчекаменная болезнь

Потеря веса повышает риск желчнокаменной болезни, при этом после низкокалорийной диеты или операции шунтирования желудка чаще возникают камни в желчном пузыре. Лечение семаглутидом связано с повышенным риском заболеваний желчного пузыря, включая желчнокаменную болезнь и холецистит [3].

Медуллярный рак щитовидной железы

Сообщалось, что арГПП-1 длительного действия, включая семаглутид, вызывают опухоли С-клеток щитовидной железы у грызунов, но риски их развития для человека неизвестны. Распространенность медуллярной карциномы щитовидной железы очень низка и составляет всего 2–4% от всех случаев рака щитовидной железы. Метаанализ 11 исследований сердечно-сосудистых исходов с применением арГПП-1, включающий более 55 000 пациентов, не выявил повышенного риска развития С-клеточного рака при приеме арГПП-1 [26].

Результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики первого препарата семаглутид в Российской Федерации

Биосимиляр семаглутида отечественного производства был синтезирован ООО «ГЕРОФАРМ». Для подтверждения биоэквивалентности оригинальному препарату были проведены клинические исследования в отношении характеристик действующего вещества, примесей и состава вспомогательных веществ. Цель исследования заключалась в анализе сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности, безопасности и переносимости препаратов Семавик® (GP40221) и Оземпик®, содержащих семаглутид, у здоровых добровольцев. Это исследование биоэквивалентности проводилось в открытой рандомизированной форме с параллельными группами мужчин-добровольцев, которым однократно вводились исследуемые препараты в дозе 0,5 мг натощак. Для оценки биоэквивалентности применялся классический подход с использованием 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений основных фармакокинетических параметров (AUC0-t, Cmax) для действующего вещества обоих препаратов. Анализ показал, что 90% ДИ для отношений геометрических средних параметров семаглутида составили 92,26–105,58% для AUC0-t и 89,28–103,21% для Cmax, что соответствует допустимым пределам 80–125% (рис. 3). Кроме того, была подтверждена сопоставимая безопасность обоих препаратов семаглутида.

Для подтверждения биоэквивалентности препаратов семаглутида и для получения наиболее надежных результатов была выбрана гомогенная популяция здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет. Такой подход позволяет сократить внутрииндивидуальную вариабельность до уровня, оптимального для исследований биоэквивалентности.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что препараты Семавик® (GP40221) производства ООО «ГЕРОФАРМ» (Россия) и Оземпик® компании Ново Нордиск А/С (Дания) могут считаться биоэквивалентными и обладают сходной степенью безопасности с клинической точки зрения [27].

Дополнительным преимуществом препарат Семавик® является ручка с возможностью ввода 3-х дозировок – 0,25 мг, 0,5 мг и 1 мг. Это позволяет варьировать дозировки на 1 шприц-ручке у одного и того же пациента, в зависимости от продолжительности терапии (старт/титрация/терапевтическая дозировка), выбранной тактики лечения, индивидуальной переносимости и достижения целевых значений.

Заключение

Фармакотерапия семаглутидом в сочетании с изменением образа жизни направлена на достижение клинически значимой потери веса у пациентов с СД2 и долгосрочное поддержание результата. Результаты исследований подтверждают эффективность терапии семаглутидом для снижения веса, а также демонстрируют устойчивое сохранение результата после окончания лечения у пациентов с СД2. Семаглутид для подкожного введения в целом хорошо переносится, при этом наиболее частыми побочными эффектами являются легкие и умеренные и преходящие желудочно-кишечные проявления.

Литература/References

1. World Health Organization. Obesity and overweight. 2024 [cited 2024 Mar 1]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
2. Алфёрова В. И., Мустафина С. В. (2022). Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм, 19 (1), 96–105.
3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
4. Kooij, K. L., Koster, D. Ij., Eeltink, E., Luijendijk, M., Drost, L., Ducrocq, F., & Adan, R. A. H. (2023). GLP-1 receptor agonist semaglutide reduces appetite while increasing dopamine reward signaling. In Neuroscience Applied (p. 103925). Elsevier BV. https://doi.org/10.1016/j.nsa.2023.103925
5. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Apr 12;10:155. doi: 10.3389/fendo.2019.00155. PMID: 31031702; PMCID: PMC6474072.
6. Salameh TS, Rhea EM, Talbot K, Banks WA. Brain uptake pharmacokinetics of incretin receptor agonists showing promise as Alzheimer's and Parkinson's disease therapeutics. Biochem Pharmacol. 2020 Oct; 180:114187. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114187. Epub 2020 Aug 2. Erratum in: Biochem Pharmacol. 2023 Apr; 210:115474. PMID: 32755557; PMCID: PMC7606641.
7. Hansen HH, Perens J, Roostalu U, Skytte JL, Salinas CG, Barkholt P, Thorbek DD, Rigbolt KTG, Vrang N, Jelsing J, Hecksher-Sørensen J. Whole-brain activation signatures of weight-lowering drugs. Mol Metab. 2021 May; 47:101171. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101171. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33529728; PMCID: PMC7895844.
8. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, Buckley ST, Farkas E, Fekete C, Frederiksen KS, Helms HCC, Jeppesen JF, John LM, Pyke

C, Nøhr J, Lu TT, Polex-Wolf J, Prevot V, Raun K, Simonsen L, Sun G, Szilvásy-Szabó A, Willenbrock H, Secher A, Knudsen LB, Hogendorf WFJ. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. JCI Insight. 2020 Mar 26;5(6): e133429. doi: 10.1172/jci.insight.133429. PMID: 32213703; PMCID: PMC7213778.
9. Zhu R, Chen S. Proteomic analysis reveals semaglutide impacts lipogenic protein expression in epididymal adipose tissue of obese mice. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Mar 21;14:1095432. doi: 10.3389/fendo.2023.1095432. PMID: 37025414; PMCID: PMC10070826.
10. Ren Q, Chen S, Chen X, Niu S, Yue L, Pan X, Li Z, Chen X. An Effective Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Semaglutide, Improves Sarcopenic Obesity in Obese Mice by Modulating Skeletal Muscle Metabolism. Drug Des Devel Ther. 2022 Oct 25;16:3723–3735. doi: 10.2147/DDDT.S381546. PMID: 36304787; PMCID: PMC9594960.
11. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, J6dar E, Mehta R, Woo V, Lingvay 1. Comparative effi cacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. Diabetes Metab. 2019 Oct;45(5):409–418. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.12.001.
12. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, Vergès B, Marre M. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Diabetes Metab. 2020 Apr;46(2):100–109. doi: 10.1016/j.diabet.2019.101117. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31539622.
13. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, Thielke D, Viljoen A, McCrimmon RJ. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Nov;7(11):834–844. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31540867.
14. McCrimmon RJ, Catarig AM, Frias JP, Lausvig NL, le Roux CW, Thielke D, Lingvay I. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. Diabetologia. 2020 Mar;63(3):473–485. doi: 10.1007/s00125-019-05065-8. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31897524; PMCID: PMC6997246.
15. Lingvay I, Capehorn MS, Catarig AM, Johansen P, Lawson J, Sandberg A, Shaw R, Paine A. Efficacy of Once-Weekly Semaglutide vs Empagliflozin Added to Metformin in Type 2 Diabetes: Patient-Level Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Dec 1;105(12): e4593–604. doi: 10.1210/clinem/dgaa577. PMID: 32827435; PMCID: PMC7549924.
16. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, Thrasher J, Woo V, Philis-Tsimikas A. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 May;7(5):356–367. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X. Epub 2019 Mar 1. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Mar 11; Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8): e20. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Nov;7(11): e22. PMID: 30833170.
17. Kellerer M, Kaltoft MS, Lawson J, Nielsen LL, Strojek K, Tabak Ö, Jacob S. Effect of once-weekly semaglutide versus thrice-daily insulin aspart, both as add-on to metformin and optimized insulin glargine treatment in participants with type 2 diabetes (SUSTAIN 11): A randomized, open-label, multinational, phase 3b trial. Diabetes Obes Metab. 2022 Sep;24(9):1788–1799. doi: 10.1111/dom.14765. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35546450; PMCID: PMC9545869.
18. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpsted JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab. 2017 Sep;19(9):1242–1251. doi: 10.1111/dom.12932. Epub 2017 May 5. PMID: 28266779; PMCID: PMC5573908.
19. Volpe S, Lisco G, Racaniello D, Fanelli M, Colaianni V, Vozza A, Triggiani V, Sabbà C, Tortorella C, De Pergola G, Piazzolla G. Once-Weekly Semaglutide Induces an Early Improvement in Body Composition in Patients with Type 2 Diabetes: A 26-Week Prospective Real-Life Study. Nutrients. 2022 Jun 10;14(12):2414. doi: 10.3390/nu14122414. PMID: 35745144; PMCID: PMC9227575.
20. Lautenbach A, Wernecke M, Huber TB, Stoll F, Wagner J, Meyhöfer SM, Meyhöfer S, Aberle J. The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery-a Retrospective Analysis. Obes Surg. 2022 Oct;32(10):3280–3288. doi: 10.1007/s11695-022-06211-9. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35879524; PMCID: PMC9532334.
21. Xiang J, Ding XY, Zhang W, Zhang J, Zhang YS, Li ZM, Xia N, Liang YZ. Clinical effectiveness of semaglutide on weight loss, body composition, and muscle strength in Chinese adults. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 Oct;27(20):9908–9915. doi: 10.26355/eurrev_202310_34169. PMID: 37916360.
22. Yale JF, Bodholdt U, Catarig AM, et al. Real-world use of once-weekly semaglutide in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of data from four SURE studies by baseline characteristic subgroups. BMJ Open Diabetes Res Care. 2022;10(2): e002619. doi:10.1136/bmjdrc-2021-002619
23. Lingvay I, Kirk AR, Lophaven S, Wolden ML, Shubrook JH. Outcomes in GLP-1 RA-Experienced Patients Switching to Once-Weekly Semaglutide in a Real-World Setting: The Retrospective, Observational EXPERT Study. Diabetes Ther. 2021 Mar;12(3):879–896. doi: 10.1007/s13300-021-01010-4. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33594582; PMCID: PMC7947062.
24. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Minerva Endocrinol. 2020; Online ahead of print. DOI:10.23736/S0391-1977.20.03219-8.
25. Lando HM, Alattar M, Dua AP. Elevated amylase and lipase levels in patients using glucagonlike peptide-1 receptor agonists or dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in the outpatient setting. *Endocr Pract.* 2012;18(4):472–477. doi:10.4158/EP11290.OR
26. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(4):699–704. doi:10.1111/dom.13924
27. Арефьева А. Н., Банко В. В., Садовских М. О., Носков С. М. Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики. Медицинский совет. 2023;17(16): 77–82. https://doi.org/10.21518/ms2023–312.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Демидова Татьяна Юльевна – 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 Виктория Викторовна** – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru
*Автор, ответственный за контакт с редакцией: meteora-vica@mail.ru

Рукопись получена 02.03.2024**. Рецензия получена** 24.03.2024. **Принята к публикации** 01.04.2024.

Relationships and Activities: none.
Tatiana Yu Demidova – Doc. Sci. (Med.), Professor, head of department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600–9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com.
***Victoria V. Titova** – ssistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru
*Corresponding author meteora-vica@mail.ru

Received: 02.03.2024. **Revision Received:** 24.03.2024. **Accepted:** 01.04.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-05
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Овариальный резерв у пациенток с ожирением: куда пропадают яйцеклетки?

Азизова К. В., Дора С. В., Халимов Ю. Ш., Волкова А. Р., Чебоксарова Т. А.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

В настоящее время активно обсуждается проблема ожирения и ее влияние на различные аспекты здоровья человека. Широко известна роль ожирения в развитии метаболического синдрома. В рамках изучения пандемии ожирения современным медицинским сообществом проводится исследовательская работа в области репродуктивного здоровья.
У женщин его показателями считаются маркеры овариального резерва, главным из которых является уровень антимюллерова гормона (АМГ). Известно, что с возрастом количество АМГ и антральных фолликулов в организме женщины снижается. Однако в современной литературе есть данные, указывающие на снижение показателей овариального резерва в условиях повышения массы тела. Увеличение веса сопровождается дисбалансом адипоцитокинов – биологически активных веществ, вырабатываемых преимущественно жировой тканью и другими тканями организма, влияющих на метаболические процессы. Следует полагать, что глубокое изучение взаимосвязи снижения репродуктивного потенциала и ожирения, своевременная профилактика метаболических нарушений позволят улучшить показатели фертильности.
Ключевые слова: овариальный резерв, ожирение, адипоцитокины, антимюллеров гормон, антральные фолликулы.

Для цитирования: Азизова К. В., Дора С. В., Халимов Ю. Ш., Волкова А. Р., Чебоксарова Т. А. Овариальный резерв у пациенток с ожирением: куда пропадают яйцеклетки? *FOCUS Эндокринология.* 2024; 1(5): 31–41. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-05

Ovarian reserve in obese patients: where do the eggs disappear?

Azizova K. V., Dora S. V., Khalimov Yu. Sh., Volkova A. R., Cheboksarova T. A.

I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State medical university, Saint Petersburg, Russia

Currently, the issue of obesity and its impact on various aspects of human health is actively being discussed. The role of obesity in the development of metabolic syndrome is well known. Within the study of the obesity pandemic, the modern medical community is conducting research in the field of reproductive health. In women, markers of ovarian reserve are considered, with the main one being the level of anti-Mullerian hormone (AMH). It is known that with age, the number of AMH and antral follicles in a woman's body decreases. However, there is data in the modern literature indicating a decrease in ovarian reserve parameters in conditions of weight gain. Weight gain is accompanied by a imbalance of adipokines - biologically active substances produced mainly by adipose tissue and other tissues of the body that affect metabolic processes. It can be assumed that a deep study of the relationship between decreased reproductive potential and obesity, timely prevention of metabolic disorders will improve fertility indicators.
Keywords: ovarian reserve, obesity, adipocytokines, anti-Mullerian hormone, antral follicles.

For citation: Azizova K.V., Dora S.V., Khalimov Yu.Sh., Volkova A.R., Cheboksarova T.A. Ovarian reserve in obese patients: where do the eggs disappear? *FOCUS Endocrinology.* 2024; 1(5): 34-41. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-05

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения от 2020 года, в мире насчитывается около 48 млн бесплодных пар. За последнее десятилетие наблюдается увеличение частоты бесплодия и обращений к методам вспомогательных репродуктивных технологий. В связи с этим одной из задач современной медицины на сегодняшний день является сохранение фертильности. Снижение репродуктивной способности происходит вследствие нарушений многих процессов в организме женщины. Одним из заболеваний, которое влияет на снижение фертильности, является ожирение. Следствиями ожирения являются нарушения углеводного и липидного обмена, гиперплазия висцеральной жировой ткани [1]. Данные состояния, как правило, ассоциированы с развитием инсулинорезистентности, дисбалансом адипоцитокинов, избытком жирных кислот, гиперандрогении, повышенной ароматизацией андрогенов в эстрогены и др. патологическими процессами.

Среди маркеров, отражающих репродуктивную способность, выделяют показатели овариального резерва. Овариальный резерв – это совокупность созревающих фолликулов, в которых содержатся половые клетки – ооциты. Оценить овариальный резерв можно определив следующие показатели: концентрацию

антимюллерова и фолликулостимулирующего гормонов (АМГ и ФСГ) в плазме крови и количество антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования органов малого таза.

В яичнике плода женского пола примерно к пятому месяцу внутриутробной жизни образуется несколько миллионов примордиальных фолликулов. Этот показатель принято считать истинным овариальным резервом. К моменту рождения в яичнике женщины содержится около 295 000 примордиальных фолликулов. С возрастом их количество уменьшается, и к 50–51 году остается около 1000. Истощение пула фолликулов начинается, примерно, в возрасте 35–37 лет, когда количество фолликулов составляет 25 000. Далее этот показатель неуклонно снижается. Кроме того, в исследовании HAMISH WALLAS было отмечено, что примерно у 95% женщин к 30 годам присутствует только 12% примордиальных фолликулов от количества, образованного во внутриутробной жизни, а к 40 годам остается только 3%. Скорость рекрутирования фолликулов увеличивается от момента рождения до 14 лет, а затем, ближе к наступлению менопаузы, снижается [2]. Рис. 1.

Для оценки овариального резерва изолированное определение количества антральных фолликулов недостаточно. Основным маркером овариального резерва является АМГ [3]. Антимюллеров гормон – димерный гликопротеин и член семейства трансформирующих факторов роста b (TGF-b). Его рецепторы расположены в клетках мюллерова протока, стероидных клетках яичников и клетках головного мозга. Высокий уровень экспрессии АМГ присутствует в клетках гранулезы вторичных, преантральных и малых антральных фолликулов (⩽4 мм в диаметре) [2]. Помимо общеизвестной роли в половой дифференцировке на 9-й неделе гестации, функциями АМГ являются ингибирование чувствительности антральных фолликулов к ФСГ во время циклического рекрутирования, ингибирование начального привлечения первичных фолликулов из покоящегося пула примордиальных фолликулов и формирование доминантного фолликула. Таким образом, АМГ предотвращает преждевременное истощение пула фолликулов [4]. В соответствии с критериями POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) пороговым значением АМГ принято считать 1,2 нг/мл. Концентрация АМГ в сыворотке крови ниже 1,2 нг/мл уменьшает вероятность благоприятного ответа на стимуляцию яичников. Следует отметить, что единый референсный интервал АМГ для женщин репродуктивного возраста не разработан и имеет некоторые отличия для разных этнических групп женщин. С целью установления референсного диапазона было проведено российское исследование, по результатам которого интервал уровня АМГ у женщин 18–40 лет составил 0,03–11,7 нг/мл. [5].

Необходимо подчеркнуть, что сниженный овариальный резерв не приравнивается к бесплодию, но потенциально может привести к значимому нарушению репродуктивной функции. Своевременное выявление нарушений углеводного обмена, инсулинорезистентности и ожирения на фоне снижения овариального

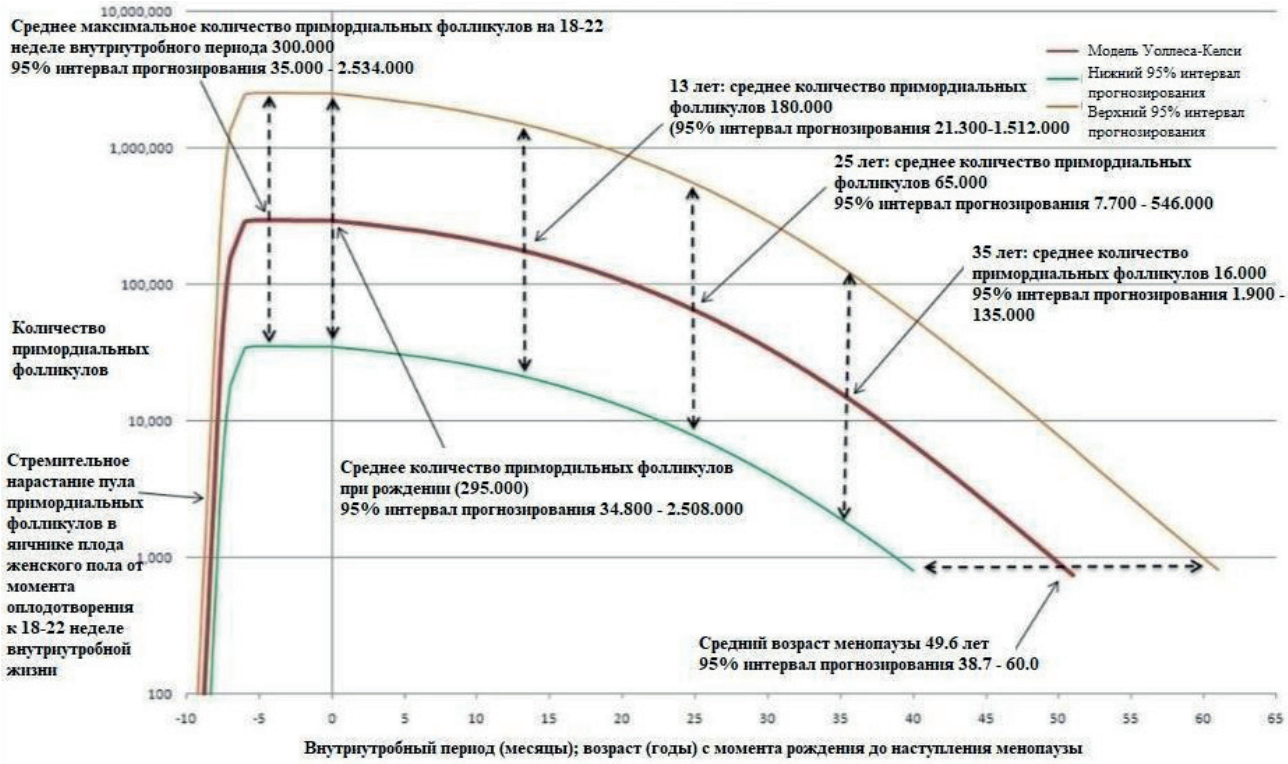


Рисунок 1. Математическая модель, наилучшим образом отражающая гистологические данные. Адаптировано из источника [2]

резерва – это не только существенный шаг, направленный на минимизацию риска развития метаболических сдвигов, но и эффективная терапевтическая стратегия, ориентированная на улучшение репродуктивного потенциала.

Взаимосвязь между ожирением и снижением овариального резерва

В различные исторические эпохи ожирение считалось символом плодородия и достатка. Вплоть до XVIII века чрезмерную полноту даже не принимали за заболевание. И только в середине XIX столетия ученые оценили вклад ожирения в развитие негативных последствий для здоровья [6].

Жировая ткань участвует в регуляции энергетического гомеостаза организма человека. Белая жировая ткань функционирует как ключевой резервуар энергии для других органов, тогда как бурая жировая ткань накапливает липиды для адаптивного термогенеза, индуцированного холодом. Жировая ткань секретирует различные гормоны, цитокины и метаболиты (называемые адипокинами), которые контролируют системный энергетический баланс, регулируя сигналы аппетита от центральной нервной системы, а также метаболическую активность в периферических тканях. В ответ на изменение нутритивного статуса жировая ткань подвергается динамическому ремоделированию, включая количественные и качественные изменения в резидентных клетках. Растущее количество научных данных указывает на то, что ремоделирование жировой ткани при ожирении тесно связано с ее дисфункцией. Изменения количества и размеров адипоцитов влияют на их микроокружение, что сопровождается изменением секреции адипокинов, гибелью адипоцитов, локальной гипоксией и секрецией жирных кислот. В то же время стромальные сосудистые клетки в жировой ткани, включая иммунные клетки, опосредуют многочисленные процессы адаптации, такие как клиренс адипоцитов, подвергшихся апоптозу, адипогенез и ангиогенез, большинство из которых нарушается при ремоделировании жировой ткани при ожирении [7]. Дисрегуляция биологически активных веществ, вырабатываемых адипоцитами, способствует разрастанию жировой ткани. Возможности жировой ткани не ограничиваются продукцией веществ, регулирующих обмен липидов и провоспалительных цитокинов. Ароматизация тестостерона в эстрадиол – одна из ключевых функций, необходимых для поддержания репродуктивного здоровья (женщин?).

При избыточной массе тела и ожирении наблюдается дефицит рецепторов к половым гормонам на мембране адипоцитов, что вносит определенный вклад в развитие репродуктивной дисфункции [8,9] и может препятствовать наступлению беременности. В ряде исследований изучались результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у реципиентов с ожирением. Оценивали восприимчивость эндометрия к донорским эмбрионам. В некоторых случаях удалось добиться успешной имплантации эмбрионов, а у некоторых пациенток этот процесс оказался безуспешным [10,11].

Ожирение у женщин также сопряжено с риском потери беременности, однако не все исследования в этой области указывают на подобные исходы, что, вероятно, связано с различным уровнем коморбидности. В работах разных авторов как ожирение, так и выкидыши были ассоциированы с дисфункцией щитовидной железы, резистентностью к инсулину, резистентностью к лептину, липотоксичностью и воспалением, а также с нарушением сна и психическим здоровьем [12,13]. В исследовании Pergola и соавт. было установлено, что из 266 женщин с ожирением и нормальной способностью к зачатию у 64,3% был регулярный менструальный цикл, у 21,4% наблюдалась олигоменорея, а у 14,3% – гиперменорея и/или полименорея. У пациенток с олигоменореей была более высокая окружность талии, индекс массы тела и концентрация инсулина в крови, чем у женщин с нормальным менструальным циклом [14]. Таким образом, ожирение, будучи мультифакториальным заболеванием, играет существенную роль в развитии репродуктивных нарушений.

Такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия, обструктивное апноэ сна и сахарный диабет также отражаются на частоте возникновения нежелательных состояний при ведении беременности и непосредственно самом родоразрешении. Однако неблагоприятные исходы, связанные с ожирением матери, наблюдаются и при отсутствии других факторов риска [13]. В ретроспективном исследовании Kim и соавт. исследовалась взаимосвязь ожирения во время беременности и ассоциированного с ним мертворождения. В промежутке между 30 и 42 неделями гестации ожирение существенно влияло на мертворождение. У беременных с индексом массы тела более 25 кг/м^2 вероятность мертворождения оказалась на 40% выше по сравнению с беременными без ожирения [14].

В исследовании Alan et al. было показано, что материнское ожирение ассоциировано не только с мертворождением, но также является предиктором высокого акушерского и неонатального риска. Так, риск артериальной гипертензии, преэклампсии, эклампсии, гестационного сахарного диабета и, как следствие, фетопатии с макросомией плода возрастает с увеличением ИМТ женщины [13].

У беременных женщин с ожирением имеются ограничения, связанные с инструментальной диагностикой плода. При анатомическом обследовании плода с помощью ультразвукового исследования возникают два основных акустических лимитирующих фактора: необходимая глубина инсонации и поглощение ультразвуковой энергии жировой тканью брюшной полости. У женщин с ожирением средняя глубина инсонации в середине триместра выше, что приводит к большему

поглощению и рассеиванию ультразвуковой энергии в окружающих тканях. И, как следствие, отношение сигнал/фоновый шум также уменьшается [15]. Перечисленные ограничения могут способствовать неблагоприятным исходам беременности. Женщины с ожирением, которым удалось добиться даже небольшого снижения веса до беременности, могут иметь более благоприятные исходы беременности.

Патофизиологические механизмы развития репродуктивных нарушений при ожирении

В настоящее время отсутствует четкое представление о патогенезе снижения овариального резерва при ожирении. Как известно, ожирение сопровождают такие процессы, как воспаление жировой ткани, дисбаланс адипоцитокинов, нарушение продукции половых гормонов, инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией, повышение уровня свободных жирных кислот. Перечисленные изменения, вероятно, могут приводить к нарушению функции оси «гипоталамус-гипофиз-яичники», недостаточности лютеиновой фазы, удлинению фолликулярной фазы, снижению ФСГ, ЛГ, АМГ, уменьшению пула антральных фолликулов.

Одной из функций жировой ткани является синтез адипоцитокинов. К ним относят адипонектин, лептин, оментин, резистин, интерлейкин-6, ФНО-а и др. С увеличением количества адипоцитов повышается уровень лептина, интерлейкина-6, ФНО-а, в то время как уровень адипонектина снижается [16]. Известно, что лептин помимо своей основной функции сигналинга о величине запасов энергии оказывает влияние на репродуктивную систему, стимулируя секрецию гонадотропин-рилизинг гормона [17]. В физиологических условиях лептин имеет свойство снижать продукцию инсулина в поджелудочной железе, но при ожирении этого не происходит вследствие лептинорезистентности [18]. В работе А. К. Дурмановой и соавт. было показано, что у женщин репродуктивного возраста с синдромом инсулинорезистентности снижаются показатели овариального резерва [19]. В норме эффект лептина опосредуется взаимодействием со специфичными к нему рецепторами. Существует 6 изоформ лептиновых рецепторов, из которых только одна изоформа Ob- Rb является функционально активной. Остальные изоформы способны связываться с лептином при гиперлептинемии и осуществлять его транспорт через гематоэнцефалический барьер, а также через другие гистогематические барьеры.

ГнРГ секретируется гипоталамическими Гн-РГ-экспрессирующими нейронами. Они не имеют на своей поверхности функционально активных лептиновых рецепторов. Лептин, воздействуя на другие типы нейронов, стимулирует их, что приводит к секреции определенных веществ, которые имеют специфические рецепторы на поверхности Гн-Рг –экспрессирующих нейронов. Существует несколько путей активации лептином Гн-Рг-экспрессирующих нейронов – активация нейронов, экспрессирующих проопиомеланокортин (ПОМК) и активация KNDy-нейронов, что запускает синтез и секрецию ими киссептина. Киссептины представляют собой группу пептидных фрагментов, кодируемых геном KISS1 у человека. Их рецепторы экспрессируются нейронами дугообразных и передневентральных перивентрикулярных ядер гипоталамуса. Система KISS1/GPR54 необходима для передачи сигналов об усилении секреции гонадотропинов в период полового созревания, а также для установления репродуктивной функции млекопитающих и регуляции оси гипоталамус-гипофиз-гонады. Нарушение лептинового сигналинга в ЦНС может быть связано как с уменьшением экспрессии функционально активной изоформы Ob-Rb лептинового рецептора, так и с усилением активности факторов, оказывающих ингибирующее влияние на сигналинг. Нарушение пульсаторной секреции ГнРГ приводит к ослаблению его влияния на гонадотрофы и, как следствие, снижение выработки гонадотропинов, в большей степени ЛГ и гипофизарный ХГЧ. При гиперлептинемии происходит также нарушение стероидогенеза в клетках яичников. В яичниках обнаружен рецептор к лептину Ob-R B. В высоких концентрациях лептин оказывает ингибирующее воздействие на яичники: подавляет экспрессию эстрогеновых рецепторов ER-a и ER-b, рецептора андрогенов, а также рецепторов ФСГ и ЛГ [20]. Это приводит к нарушению центральной стимуляции яичников и ослаблению обратных связей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Вследствие этого снижается синтез эстрадиола и прогестерона клетками гранулезы в фолликулярную фазу и желтым телом в лютеиновую фазу [21].

Уровень адипонектина, как было описано ранее, в отличие от других адипокинов, снижается с увеличением массы тела. Низкая концентрация адипонектина в плазме крови предшествует возникновению инсулинорезистентности. Известно, что рецепторы к адипонектину располагаются в клетках гранулезы, ооцитах, гипоталамусе и гипофизе [22]. В зарубежных работах описана адипонектин-опосредованная регуляция выработки гормонов и экспрессии генов в соматотрофах и гонадотрофах гипофиза, ингибируя секрецию ЛГ [16].

Грелин, синтезируемый клетками желудочно-кишечного тракта, в норме обладает свойствами гонадолиберина и другими метаболическими и эндокринными функциями. Гипергрелинемия способствует развитию ожирения. Однако данные о влиянии грелина на секрецию гормонов гипоталамуса и гипофиза противоречивы. Доминирует теория об угнетающем действии грелина на ГнРГ и ЛГ, но стоит отметить, что секреция ЛГ снижается косвенно, посредством ингибирования ГнРГ и подавления экспрессии гена Kiss1, ответственного за синтез киссептина, играющего важ-

ную роль в регуляции полового созревания [23,24]. Установлено также антиапоптотическое и пролиферативное действие грелина на ткани яичника [25,26].

В механизмах нарушений репродуктивной функции при ожирении важную роль играют гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [27].

Еще в 1921 году были предложены первые доказательства того, что гиперандрогения может быть связана с нарушением углеводного обмена. В труде «Диабет бородатых женщин» Эмиля Ашара и Жосефа Тьера сообщается, что тяжелый гирсутизм, в особенности в области лица, у женщин может быть связан с ожирением. Инсулинорезистентность при андроидном ожирении обусловлена повышением содержания свободных жирных кислот в крови и подавлением захвата инсулина гепатоцитами вследствие увеличения образования андрогенов. Возникающая при ожирении инсулинорезистентность ведет к компенсаторной гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность при этом свойственна не всем тканям, яичники и надпочечники остаются чувствительными к инсулину. Гиперинсулинемия приводит к повышенному синтезу андрогенов. Они, в свою очередь, способствуют повышенной ароматизации в эстрогены за счет избытка жировой ткани, что по механизму отрицательной обратной связи ингибирует выброс гонадотропин-рилизинг гормона и приводит к нарушению фолликулогенеза и овуляции. В условиях инсулинорезистентности инсулин связывается с рецепторами гипоталамуса, что приводит к повышенному выбросу кортиколиберина, который в свою очередь запускает ряд гормональных изменений в гипофизе и периферических эндокринных железах. Повышение секреции кортиколиберина также может приводить к нарушению секреции ФСГ и ЛГ. Избыток инсулина усиливает выброс ЛГ в ответ на стимуляцию гипофиза гонадолиберином. Следовательно, роль инсулина в овариальной функции сводится к усилению ЛГ-зависимого синтеза тестостерона. Кроме того, при повышении уровня инсулина происходит повышение чувствительности яичников к ЛГ, способствуя таким образом синтезу андрогенов тека-клетками яичников независимо от гонадотропинов. Избыток инсулина подавляет продукцию ГСПГ в печени, тем самым повышая содержание в крови биологически активных фракций тестостерона. Таким образом, инсулин увеличивает уровень свободного тестостерона через 2 независимых механизма: увеличение яичниковой секреции предшественников тестостерона (например, андростендиона) и супрессию ГСПГ. Высокий уровень эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе ингибирует выброс Гн-РГ, что ведет к снижению ФСГ и ЛГ и, следовательно, к нарушению менструального цикла и фолликулогенеза [28].

Ожирение также сочетается с повышенной продукцией эстрогенов. Повышенную концентрацию эстрадиола при ожирении обеспечивают три механизма:

- повышенная продукция эстрадиола из эстрона в периферических (экстраовариальных) тканях, поддерживающая увеличенные уровни циркулирующего эстрадиола;
- повышенный уровень циркулирующего эстрадиола вследствие сниженного уровня глобулина, связывающего половые гормоны;
- локальная конверсия эстрона в эстрадиол в тканях-мишенях, связанная с увеличением активности ароматазы жировой ткани.

Гиперэстрогенемия сенсибилизирует гонадотрофы гипофиза к ГнРГ и снижает пороговый уровень овариального эстрадиола, необходимый для начала овуляторного подъема ЛГ. Гиперстимуляция незрелых фолликулов, вероятно, лежит в основе их кистозного перерождения [29]. Увеличение частоты нарушений менструальной функции при прогрессировании ожирения обусловлено изменением экстрагландулярного образования эстрона из андрогенов и ингибированием циклической секреции ЛГ.

Яичники и эндометрий также подвержены негативному влиянию ожирения. В условиях гиперинсулинемии и гиперандрогении ухудшается качество яйцеклеток. Считается, что это происходит за счет изменения активности митохондрий, которые выполняют множество функций при созревании ооцита, оплодотворении и имплантации эмбриона. Также одним из механизмов может являться липотоксичность за счет избытка свободных жирных кислот вследствие их повышенного поступления с пищей и накопления в тканях. Эндометрий является еще одной мишенью ожирения. Гиперэстрогенемия приводит к снижению его восприимчивости, а эндотелиальная дисфункция, обусловленная воздействием провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, – к нарушению децидуализации эндометрия. Эти явления, вероятно, объясняют высокую частоту выкидышей у женщин с ожирением ИЛИ при ожирении ухудшается качество яйцеклеток в связи с гиперинсулинемией и гиперандрогенией, которые вызывают изменение активности митохондрий, необходимых для созревания ооцита, оплодотворения и имплантации эмбриона. Кроме того, избыток свободных жирных кислот может вызвать липотоксичность и негативно влиять на эндометрий. Гиперэстрогенемия и эндотелиальная дисфункция, обусловленная провоспалительными цитокинами и активными формами кислорода, также могут приводить к нарушению децидуализации эндометрия и повышенной частоте выкидышей у женщин с ожирением. [30].

Таким образом, перечисленные механизмы приводят к нарушению оси гипоталамус-гипофиз-яичники, дефекту лютеиновой фазы, удлинению фолликулярной фазы, снижению уровня ФСГ, ЛГ, АМГ, уменьшению пула антральных фолликулов. Однако, несмотря на очевидное влияние ожирения на репродуктивную функцию, которое потенциально

может приводить к нарушению менструального цикла и бесплодию, существуют свидетельства того, что менструальный цикл может оставаться сохранным, а его продолжительность может быть сокращена. Так, в научной литературе имеются данные об ассоциации сниженного уровня АМГ с укорочением длительности менструального цикла [31]. Это может быть объяснено как влиянием ожирения на эндометрий, так и быть связано с ухудшением качественного состава яйцеклеток. При этом овуляция может быть не нарушена, однако оплодотворение, имплантация и последующее развитие эмбриона могут оказаться безуспешными.

Таким образом, ожирение оказывает неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию, в том числе на овуляторную и менструальную функции, показатели фертильности, показатели успешности лечения бесплодия и акушерские исходы.

Однако ряд исследователей не нашли взаимосвязи между ожирением и уровнем АМГ [32]. В связи с этим является актуальным дальнейшее изучение роли ожирения в генезе репродуктивных нарушений. Важную роль отводят генетическим факторам. В настоящее время определены гены, потенциального влияющие на репродуктивную функцию у женщин: гены эстрогеновых рецепторов ESR1 и ESR2, ген рецептора ФСГ – FSHR, ген CYP19A1, кодирующий фермент – ароматазу (цитохром 19A1). По данным исследования Кудрявцевой и соавт., комбинация CYP19A1 и FSHR обладает синергичным отрицательным влиянием на фертильность, а сочетание генов FSHR и ESR2 является предиктором снижения количества и качества ооцитов [32,33].

Таким образом, на показатели овариального резерва у женщин может влиять множество метаболических процессов в организме, взаимосвязанных между собой и потенциирующих действие друг друга (рисунок 2).

Эффективность снижения массы тела в профилактике неблагоприятных репродуктивных исходов

Принимая во внимание связь регрессии показателей овариального резерва и ожирения, можно предположить, что снижение массы тела женщины позволит впоследствии улучшить ее репродуктивный потенциал и устранить негативные факторы, влияющие на наступление, вынашивание беременности и последующее родоразрешение. «Золотым стандартом» подготовки женщин к беременности является нормализация массы тела [34]. На прегравидарном этапе у женщин с ожирением важна модификация образа жизни, включающая изменение пищевых привычек, повышение физической активности. При неэффективности возможна инициация фармакотерапии, а при наличии показаний – использование методов бариатрической хирургии. В научной литературе имеются данные об улучшении показателей фертильности, в частности АМГ, на фоне низкокалорийной диеты у пациенток с ожирением [35,36]. Аналогичные результаты были получены у пациенток после проведенной бариатрической операции, где исходный уровень АМГ у пациенток без СПКЯ составлял 1,35±0,76 нг/мл, а после

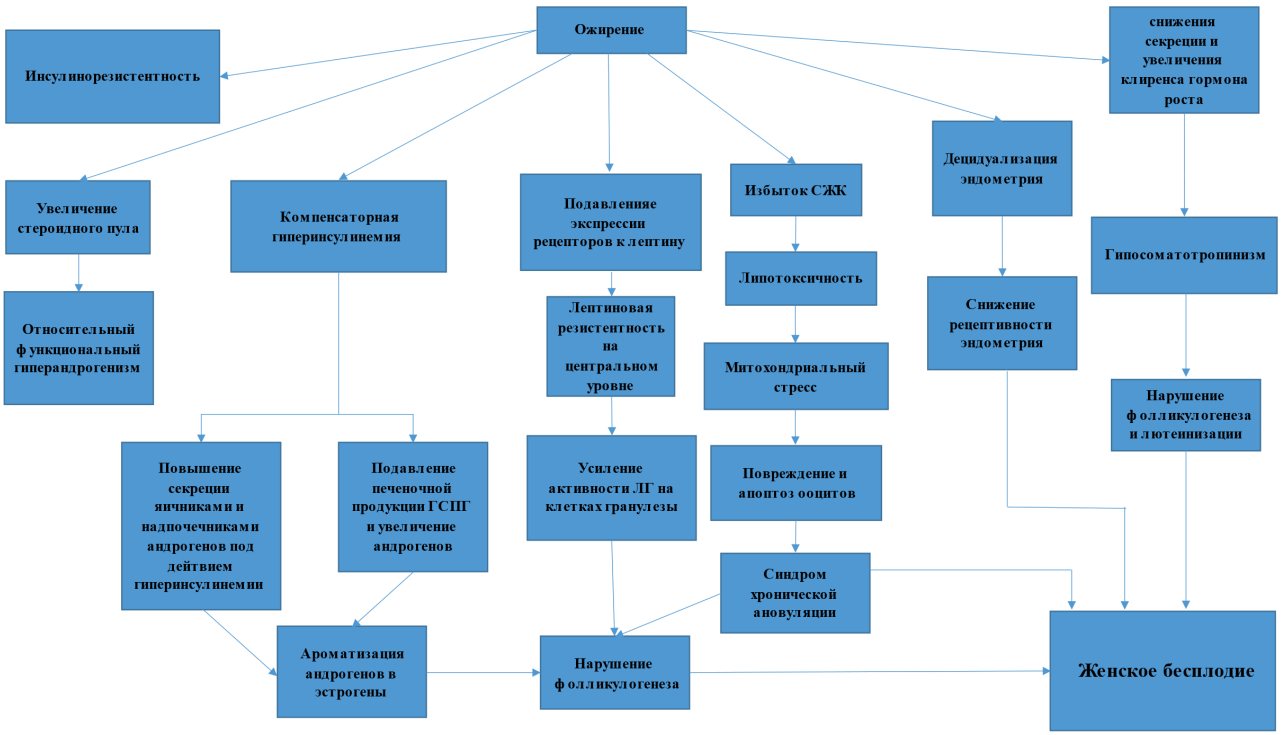


Рисунок 2. Патофизиологические механизмы снижения репродуктивной функции у женщин с ожирением

вмешательства 6,23±1,47 нг/мл. [37]. Также доказано, что у женщин с ановуляцией и ожирением снижение веса повышает вероятность зачатия без использования вспомогательных методик [38]. В ряде исследований были получены результаты, где потеря веса не способствовала изменениям показателей овариального резерва [39].

С учетом противоречивых данных существует потребность проведения научных исследований для уточнения эффективности влияния снижения массы тела у женщин с избыточной массой тела и ожирением на репродуктивный потенциал.

Заключение

Известно, что ИМТ ассоциирован с репродуктивным потенциалом женщины, включающим овуляцию, менструальный цикл, качество и количество ооцитов, функцию эндометрия, ответ на стимуляцию яичников. Ожирение у женщин связано с овуляторной дисфункцией, снижением чувствительности яичников к стимуляции овуляции, изменением функции яйцеклеток и эндометрия и снижением рождаемости после ЭКО. На этапе планирования беременности снижение массы тела является обязательной мерой для повышения фертильности и улучшения исходов беременности у женщин с избыточной массой тела или ожирением. Особенно важно, чтобы женщины с данной патологией, посещающие профильных специалистов, были подробно информированы о важности снижения и поддержания веса, получали необходимые рекомендации и поддержку. Снижение массы тела чаще всего достигается путем изменения диеты и увеличения уровня физической активности. В последние десятилетия стали шире использоваться лекарственные препараты для снижения веса и бариатрическая хирургия. Принимая во внимание то, что модификация образа жизни и лекарственная терапия ожирения имеют ограничения с точки зрения долговременной эффективности, все больше женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением, отдают предпочтение хирургическим методам лечения.

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. Бесплодие. 2020. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility (дата обращения: 21.01.2022).
2. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. PLoS One. 2010 Jan 27;5(1): e8772. doi: 10.1371/journal.pone.0008772.
3. Рабаданова А. К. Прогнозирование эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток со сниженным овариальным резервом: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук:14.01.01 ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, 2018. – 136 с.
4. Loes M E Moolhuijsen, Jenny A Visser, Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 105, Issue 11, November 2020.
5. Гузов И. И., Печерина Е. Ю., Ружанская А. В. и др. Определение референтных интервалов антимюллерова гормона, специфичных для российской популяции. Лабораторная служба. 2019;8(2):25–35
6. Драпкина О. М., Ким О. Т., Дадаева В. А. История ожирения: от символа плодородия до глобальной проблемы общественного здравоохранения. Профилактическая медицина. 2021;24(1):98–103.
7. Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., et al. (2016). Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. Frontiers in Endocrinology, 7.
8. Jung C.H., Kim M. S. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity // Arch. Pharm. Res. 2013. Vol. 36. № 2. P. 201–207. 17.
9. Paz-Filho G., et al. Leptin: mo – lecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2012. Vol. 56. № 9. P. 597–607.
10. Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT Jr. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. Fertil Steril. 2005 Jun;83(6):1629–34.
11. Махмадалиева М. Р., Коган И. Ю., Ниаури Д. А. и др. Влияние избытка массы тела и ожирения на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий // Ж. акуш. и жен. болезн. 2018. № 2.
12. Provost, M. P., Acharya, K. S., Acharya, C. R., et al. (2016). Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. Fertility and Sterility, 105(3), 663–669.
13. Alan Penzias, Ricardo Azziz, Kristin Bendikson et al, Obesity and reproduction: a committee opinion, Fertility and Sterility, Volume 116, Issue 5,2021, Pages 1266–1285.
14. De Pergola, G., Tartagni, M., d'Angelo, F. et al. Abdominal fat accumulation, and not insulin resistance, is associated to oligomenorrhea in non-hyperandrogenic overweight/obese women. J Endocrinol Invest 32, 98–101 (2009).
15. Obesity in pregnancy. Practice Bulletin No. 156. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2015;126: e112–26.
16. Paladini, D. (2009). Sonography in obese and overweight pregnant women: clinical, medicolegal and technical issues. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 33(6), 720–729. doi:10.1002/uog.6393
17. Santos ED, Pecquery R, Mazancourt Pd, Dieudonné M-N. Adiponectin and Reproduction. Vitam Horm 2012; 90:187–209.
18. Ahima, R. S., et al. (1997). Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. J. Clin. Invest. 99, 391–5., Chehab, F. F. et al. (1997). Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. Science 275, 88–90.
19. Shimizu H., Oh-I S., Okada S., Mori M. Leptin resistance and obesity. Endocrinology J 2007; 54: 1: 17–26.
20. Дурманова А. К., Отарбаев Н. К., Кайырлыкызы А. и др. Овариальный резерв яичников и содержание адипокинов у женщин репродуктивного возраста с ожирением. Терапевтический архив. 2016; 88(10):46–50.
21. Рыжов Ю. Р., Шпаков А. О., Гзгзян А. М. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях. Проблемы репродукции. 2020; 26(2):53–61.
22. Rob J. Zachow, Denis A Magoffin Direct Intraovarian Effects of Leptin: Impairment of the Synergistic Action of Insulin-Like Growth Factor-I on Follicle-Stimulating Hormone-Dependent Estradiol-17?? Production by Rat Ovarian Granulosa Cells, 1997.
23. Barbe A., et al. Mechanisms of Adiponectin Action in Fertility: An Overview from Gametogenesis to Gestation in Humans and Animal Models in Normal and Pathological Conditions. Int J Mol Sci. 2019 Mar 27;20(7):1526.
24. Repaci A, Gambineri A, Pagotto U, Pasquali R. Ghrelin and reproductive disorders. Molecular and Cellular Endocrinology. 2011;340(1):70–79. doi: 10.1016/j.mce.2011.02.022.,
25. Szczepankiewicz D, Skrzypski M, Pruszynska-Oszmalek E, et al. Importance of ghrelin in hypothalamus-pituitary axis on growth hormone release during normal pregnancy in the rat. J Physiol Pharmacol. 2010;61(4):443–449
26. Rak-Mardyla A. Ghrelin role in hypothalamus-pituitary-ovarian axis. J Physiol Pharmacol. 2013;64(6):695–704
27. Galliano D, Bellver J. Female obesity: short- and long-term consequences on the offspring. Gynecological Endocrinology. 2013;29(7):626–631. doi: 10.3109/09513590.2013.777420.
28. Pasquali R., et al. Obesity and infertility. Curr Opin Endocrinol Diabet Obes 2007; 14: 6: 482–487, Rachoń D., Teede H. Ovarian function and obesity – interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. Mol Cell Endocrinol 2010; 316: 2: 172–179.
29. Unluhizarci K, Karaca Z, Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. World J Diabetes. 2021 May 15;12(5):616–629.
30. Ковалева Ю. В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14(2):43–51
31. Волкова Н. И., Дегтярева Ю. С. Механизмы нарушения фертильности у женщин с ожирением // Медицинский вестник Юга России – 2020. – Т. 11. № 3. – С. 15–19.
32. Oldfield AL, Kazemi M, Lujan ME. Impact of Obesity on Anti-Mullerian Hormone (AMH) Levels in Women of Reproductive Age. J Clin Med. 2021 Jul 20;10(14):3192.
33. Younis, J. S., Iskander, R., Fauser, B. C. J. M., & Izhaki, I. (2020). Does an association exist between menstrual cycle length within the normal range and ovarian reserve biomarkers during the reproductive years? A systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update.
34. Kudryavtseva E.V., Kurbatova N. V., Kovalev V. V., Islamidi D. K. Investigating genetic predisposition to premature decline in ovarian reserve. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2022;16(3):266–276.

35. Nesbit, C. B., Huang J., Bhuchitra S., et al. New perspectives on the genetic causes of diminished ovarian reserve and opportunities for genetic screening: systematic review and meta-analysis. F&S Reviews, 2020. 1(1), 1–15.
36. Драпкина О. М. Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. № 12(4). С. 450–458.
37. Nilsson-Condori, E., Hedenbro, J. L., Thurin-Kjellberg, et al. (2018). Impact of diet and bariatric surgery on anti-Müllerian hormone levels. Human Reproduction, 33(4), 690–693. doi:10.1093/humrep/dey032
38. Vosnakis, C., Georgopoulos, N. A., Rousso, D., et al. (2012). Diet, physical exercise and Orlistat administration increase serum Anti-Müllerian Hormone (AMH) levels in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Gynecological Endocrinology, 29(3), 242–245.
39. Buyukkaba M, Turgut S, Ilhan MM, et al. Anti-Mullerian Hormone Levels Increase After Bariatric Surgery in Obese Female Patients With and Without Polycystic Ovary Syndrome. Horm Metab Res. 2022 Mar;54(3):194–198.
40. Mutsaerts, M. A. Q., van Oers, A. M., Groen, H., Burggraaff, J. M., et al. (2016). Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. New England Journal of Medicine, 374(20), 1942–1953.
41. Thomson, R. L., Buckley, J. D., Moran, L. J., et al. (2009). The effect of weight loss on anti-Mullerian hormone levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome and reproductive impairment. Human Reproduction, 24(8), 1976–1981.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

***Азизова Каринэ Валентиновна** – аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой имени академика Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. https://orcid.org/0000–0002–2462–3320; e-mail: rika94@yandex.ru

Дора Светлана Владимировна – д.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой имени академика Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. https://orcid.org/0000–0002–8249–6075; e-mail: doras2001@mail.ru

Халимов Юрий Шавкатович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой имени академика Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. https://orcid.org/0000–0002–7755–7275; e-mail: yushkha@gmail.com

Волкова Анна Ральфовна – д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой имени академика Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. eLIBRARY SPIN: 4007–1288. https://orcid.org/0000–0002–5189–9365; e-mail: volkovaa@mail.ru

Чебоксарова Татьяна Алексеевна – студентка 6 курса ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.; e-mail: sturovatanya@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: rika94@yandex.ru

Рукопись получена 02.02.2024. **Рецензия получена** 04.03.2024. **Принята к публикации** 12.03.2024.

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

***Karine V. Azizova** – postgraduate student of the Faculty Therapy Department with a course in Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Academician G. F. Lang FSBEI HE PSPbSMU named after. I. P. Pavlova of the Russian Ministry of Health.. https://orcid.org/0000–0002–2462–3320; e-mail: rika94@yandex.ru

Svetlana V. Dora – Doc. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a course in Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Academician G. F. Lang FSBEI HE PSPbSMU named after. I. P. Pavlova of the Russian Ministry of Health. https://orcid.org/0000–0002–8249–6075; e-mail: doras2001@mail.ru

Yuri Sh. Khalimov – Doc. Sci. (Med.), Professor, Head of the Faculty Department of Therapy with a course in Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Academician G. F. Lang FSBEI HE PSPbSMU named after. I. P. Pavlova of the Russian Ministry of Health. https://orcid.org/0000–0002–7755–7275; e-mail: yushkha@gmail.com

Anna R. Volkova – Doc. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with a course in Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Academician G. F. Lang FSBEI HE PSPbSMU named after. I. P. Pavlova of the Russian Ministry of Health. eLIBRARY SPIN: 4007–1288. https://orcid.org/0000–0002–5189–9365; e-mail: volkovaa@mail.ru

Tatyana A. Cheboksarova – student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education PSPbSMU named after. I. P. Pavlova of the Russian Ministry of Health; e-mail: sturovatanya@mail.ru

***Corresponding author:** rika94@yandex.ru

Received 02.02.2024. **Revision Received** 04.03.2024 **Accepted:** 12.03.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-06
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Обзор международных клинических рекомендаций по управлению артериальной гипертензией у пациентов с сахарным диабетом

Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Пантелеева С.В.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из ведущих проблем кардиологических сообществ по всему миру. У больных сахарным диабетом (СД) АГ встречается в 2 раза чаще, чем в общей популяции, являясь взаимоотягощающими заболеваниями и ведущими факторами риска развития ишемической болезни сердца, инсульта, застойной сердечной недостаточности и хронической болезни почек, которые приводят к инвалидизации и увеличению сердечно-сосудистой смертности. Различные кардиологические и эндокринологические сообщества уделяют особое внимание ведению АГ у пациентов с СД с учетом коморбидности. В представленном обзоре рассматриваются современные подходы к ведению АГ у больных СД на основе актуальных международных клинических рекомендаций. Большинство действующих практических руководств и клинических рекомендаций подчеркивают необходимость ранней комбинированной антигипертензивной терапии при СД, что обусловлено сложным многофакторным патогенезом и более тяжелым течением АГ при нарушениях углеводного обмена. К основным группам антигипертензивных препаратов, рекомендованных при СД, относятся: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, тиазидные/тиазидоподобные диуретики, антагонисты кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; сахарный диабет; резистентная артериальная гипертензия; артериальное давление, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, тиазидные/тиазидоподобные диуретики.

Для цитирования: Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Пантелеева С.В. Обзор международных клинических рекомендаций по управлению артериальной гипертензией у пациентов с сахарным диабетом. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 1(5): 42–51. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-06

Review of international clinical guidelines for the management of hypertension in patients with diabetes mellitus?

Ushanova F. O.,Demidova T. Yu., Panteleeva S. V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russia

Arterial hypertension (AH) is one of the leading problems of cardiological communities around the world. In patients with diabetes mellitus (DM), hypertension occurs 2 times more often than in the general population, being mutually aggravating diseases and leading risk factors for coronary heart disease, stroke, congestive heart failure and chronic kidney disease, which lead to disability and increased cardiovascular mortality. Various cardiological and endocrinological communities pay special attention to the management of hypertension in patients with DM, taking into account comorbidity. The present review examines modern approaches to the management of hypertension in DM patients based on current international clinical recommendations. Most of the current practical guidelines and clinical recommendations emphasize the need for early combined antihypertensive therapy for diabetes, which is due to the complex multifactorial pathogenesis and a more severe course of hypertension in disorders of carbohydrate metabolism. The main groups of antihypertensive drugs recommended for diabetes include: angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, thiazide/thiazide-like diuretics, calcium antagonists.

Keywords: hypertension; diabetes mellitus; resistant hypertension; blood pressure, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, thiazide/thiazide-like diuretics, calcium antagonists.

For citation: Ushanova F. O., Demidova T. Yu., Panteleeva S. V. Review of international clinical guidelines for the management of hypertension in patients with diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 1(5): 42-51. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-06

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из ведущих проблем кардиологических сообществ по всему миру, которая определяет структуру смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), АГ имеется у 1,4 млрд взрослых людей в возрасте от 30 до 79 лет во всем мире, более 46% которых не подозревают

о наличии у себя данного заболевания, и только у 14% пациентов обеспечивается контроль данного заболевания [1]. На сегодняшний день АГ является основным модифицируемым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, сердечной недостаточности (СН) и хронической болезни почек (ХБП). По данным Фремингемского исследования, АГ в 5 раз увеличивает вероятность развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к инвалидизации и ухудшению качества жизни [2].

Современные подходы к диагностике и ведению АГ основаны на результатах анализа большого количества проспективных исследований, по результатам которых были разработаны подходы к диагностике, контролю и лечению артериальной гипертензии. В настоящее время одними из ведущих международных руководств в отношении артериальной гипертензии являются Руководство Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) 2017 года [3], а также недавно опубликованные рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) 2023 года [4]. В Российской Федерации актуальными основополагающими документами для диагностики и лечения АГ являются клинические рекомендации Российского кардиологического общества (РКО), опубликованные в 2020 г. [5].

Очень высока распространенность АГ среди пациентов с сахарным диабетом (СД). Известно, что АГ развивается у 67% больных СД 1 типа с длительностью заболевания 30 лет и у 60% пациентов с СД 2 типа [6]. Ввиду высокой ассоциации АГ и СД, отдельный фокус внимания особенностям ведения пациентов с СД уделяется в большинстве действующих практических руководств как кардиологических, так и диабетологических сообществ. Одним из последних таких документов является «Стандарт оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом» Американской диабетической ассоциации (2024 г.), в котором актуализирован раздел, посвященный кардиоваскулярной патологии у пациентов с СД, включающий особенности антигипертензивной терапии в данной когорте пациентов [7].

АГ является одним из ведущих факторов риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД, которые являются одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире. В связи с чем вопросы, посвященные особенностям управления АГ, занимают важное место в алгоритмах лечения и профилактики СД и его осложнений.

Особенности управления артериальной гипертензией при сахарном диабете

АГ у больных СД встречается в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Сочетание данных заболеваний закономерно в связи с общими патофизиологическими аспектами и влиянием наследственных и приобретенных факторов. В патогенезе АГ у пациентов с СД 2 типа ключевую роль играет инсулинорезистентность (ИР) с развитием гиперинсулинемии, приводящей к избыточной активации симпатоадреналовой системы и, как следствие, повышающей сократимость кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток сосудов и общее периферическое сосудистое сопротивление. Кроме того, избыточная секреция инсулина приводит к повышению реабсорбции натрия и, соответственно, к гиперволемии. Наряду с этим при СД отмечается повышение продукции эндотелина-1, тромбоксана А2 клетками эндотелия и снижение синтеза оксида азота, что, в свою очередь, способствует повышению тонуса сосудов и поддержанию хронического воспаления сосудистой стенки, с последующим развитием и прогрессированием атеросклероза. На особенности суточного профиля АД у пациентов с СД может влиять избыточная активация стероидных тканевых рецепторов, усугубляющих гипертензию.

По данным фундаментального исследования UKPDS («The UK prospective diabetes study»), достижение более низких целевых значений АД снижало риск осложнений, связанных с диабетом, на 24%, смертности – на 32% и инсульта – на 44% [8]. Однако добиться целевых значений в этой группе пациентов в большинстве случаев крайне непросто в связи с тем, что пациенты с СД характеризуются высокой вариабельностью и другими особенностями профиля АД. В частности, одной из важнейших характеристик суточного профиля АД пациентов СД является недостаточное его снижение в ночные часы. Так, еще в работе 2011 г. [9], изучавшей данные суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у пациентов с АГ и СД, 43,3% исследуемых оказались нон-дипперами (недостаточное снижение АД в период ночного отдыха по сравнению с временем бодрствования), а 21% – найт-пикерами (среднесуточные показатели значительно превышают цифры дневного давления за счет ночного). Такие особенности суточного профиля АД, согласно результатам проспективного наблюдения за пациентами, повышали частоту развития ишемического инсульта на 7,6% и 22%, соответственно [10].

Таким образом, ночная гипертония, характерная для пациентов с СД, остается важным компонентом неблагоприятного сердечно-сосудистого риска даже при клинической нормотонии. В связи с чем при СД традиционно подчеркивается важность назначения антигипертензивной терапии, направленной на контроль ночного АД, подразумевающий прием препаратов в вечернее время. Однако стоит отметить, что в последние годы появились противоречивые данные о целесообразности такого подхода. Так, согласно результатам недавнего исследования TIME, значимой разницы по частоте событий первичной конечной точки между группами с утренним и вечерним приемом антигипертензивной терапии не отмечалось, более того, прием

препаратов в утренние часы был ассоциирован с более высокой приверженностью [11]. Оптимальным решением, согласно действующим рекомендациям РКО [5] и Европейского общества по АГ [4], считается прием препаратов в удобное для пациента время для улучшения приверженности.

Другим важным принципом при назначении антигипертензивной терапии при СД является раннее начало использования комбинации из двух и более препаратов, воздействующей на различные звенья патогенеза. При этом в связи с тем, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) имеют дополнительные преимущества с точки зрения нефро- и кардиопротекции, данная группа препаратов должна быть основным компонентом комбинированной терапии при отсутствии противопоказаний. Кроме того, при наличии АГ у пациентов с СД 2 типа для уменьшения сердечных и почечных осложнений рекомендовано использование препаратов класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ2), оказывающих дополнительное гипотензивное действие.

Актуальные подходы к диагностике АГ: обзор действующих клинических рекомендаций

Большинство международных кардиологических сообществ предлагают единые критерии диагностики АГ на основании показателей систолического и диастолического АД, с некоторыми особенностями в отношении их пороговых значений. Так, в руководстве ACC/AHA [3] для постановки диагноза рекомендуется более низкий порог АД, уровень САД в диапазоне от 130 до 139 мм рт. ст. или ДАД в диапазоне от 80 до 89 мм рт. ст. определяют АГ 1 степени. В то же время Европейское общество по артериальной гипертензии [4], так же, как и РКО [5], предписывает использование в качестве пороговых значений уровень АД более 140/90 мм рт. ст., при этом САД в диапазоне от 130 до 139 мм рт. ст. или ДАД в диапазоне от 80 до 89 мм рт. ст. определяются как «нормальные» или «высоко-нормальные» значения АД.

Особый акцент обновленные рекомендации ESH [4] делают на точность измерения АД в целях исключения гипо/гипердиагностики, неадекватного лечения и профилактики ССЗ. Во-первых, диагноз АГ не должен основываться на однократном выявлении повышенных цифр АД, если только АД не указывает на АГ 3 степени или пациент не относится к группе высокого или очень высокого риска. В большинстве случаев точная оценка АД требует, по крайней мере, двух-трех посещений врача с интервалом в 1–4 недели с использованием среднего значения последних двух из трех показаний. Во-вторых, у пожилых людей (старше 65 лет), а также пациентов с СД, пациентов с нейродегенеративными расстройствами или с симптомами, указывающими на постуральную гипотензию, АД также следует измерять через 1 и 3 мин после принятия вертикального положения, что обусловлено частым выявлением в этих группах ортостатической гипотензии. Основные подходы к диагностике при первом посещении пациентом кабинета врача состоят в измерении АД на обеих руках, при наличии возможности с использованием электронных устройств, которые могут измерять их одновременно. Разница САД между руками >10 мм рт. ст. должна быть подтверждена повторными измерениями. В случае подтверждения разницы для всех последующих измерений следует использовать руку с более высоким уровнем АД, поскольку ее значения более точно отражают уровень АД в крупных артериях.

Всем пациентам при измерении уровня АД в медицинском учреждении необходимо классифицировать его на оптимальное, нормальное, высокое нормальное АД или АГ 1–3-й степени (табл. 1).

Таблица 1.
Классификация АГ по уровню АД (согласно рекомендациям РКО [5], ESH [4])

Категория АД	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	120–129	80–84
Высокое нормальное	130–139	85–89
АГ 1 степени	140–159	90–99
АГ 2 степени	160–179	100–109
АГ 3 степени	⩾180	⩾110

Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией

Оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) в разных группах пациентов до сих пор является предметом разногласий в различных руководствах. Традиционно для оценки риска сердечно-сосудистых событий используется шкала SCORE 2 (алгоритм, служащий для прогнозирования 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у людей в возрасте 40–69 лет), данная модель оценки риска основана на данных большой когорты европейцев без клинических проявлений ССЗ или СД. Для лиц старше 70 лет руководство ESH [4] рекомендует использовать обновленную шкалу SCORE2-OP (алгоритм, служащий для прогнозирования 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у людей в возрасте 70 лет и старше). Оценка ССР в указанных алгоритмах учитывает возраст, пол, статус курения, уровень САД и холестерина. Принципы стратификации общего ССР, предложенные ESH в 2023 году, представлены на рисунке 1.

В свою очередь руководство ACC/AHA [3] для оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у взрослых в возрасте 40–79 лет рекомендует использовать шкалу Pooled Cohort Equation (PCE). Данная шкала учитывает пол,

Стадия ГБ	Другие факторы риска, поражение органов-мишеней, ССЗ или ХБП	Категория АД (мм рт. ст.)			
		Высокое нормальное САД 130-139 ДАД 85-89	1 степень САД 140-159 ДАД 90-99	2 степень САД 160-179 ДАД 100-109	3 степень САД ≥180 ДАД ≥ 110
Стадия 1	Нет других факторов риска*	Низкий риск	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
	1 или 2 фактора риска	Низкий риск	Средний риск	Риск от среднего до высокого	Высокий риск
	≥3 фактора риска	Риск от низкого до среднего	Риск от среднего до высокого	Высокий риск	Высокий риск
Стадия 2	ПОМ, ХБП С3 или СД	Риск от среднего до высокого	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Стадия 3	Установленные ССЗ или ХБП С4 и ≥	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

	<50 лет	60-69 лет	≥70 лет
	<2,5%	<5%	<7,5%
	2,5-7,5%	5- <10%	7- <15%
	≥7,5%	≥10%	≥15%

*Окончательный риск на Стадии 1 устанавливается по SCORE2-SCOR2-OP

Рисунок 1. Оценка сердечно-сосудистого риска в зависимости от степени и стадии гипертонии согласно ESH (2023 г.) [4]

возраст, расовую принадлежность, общий холестерин, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), САД, наличие СД, курение и прием антигипертензивных препаратов. Согласно данной шкале устанавливается пороговое значение АД для лечения АГ, а также начало гиполипидемической терапии статинами умеренной или высокой интенсивности. Что касается РКО [5], оценку ССР рекомендуется проводить по шкале SCORE пациентам, которые не соответствуют категориям высокого или очень высокого риска при оценке по глобальной шкале 10-летнего ССР.

В отношении пациентов с СД существуют особенные подходы в отношении определения ССР. Так как сочетание АГ и СД увеличивают риск развития макро- и микрососудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и снижению качества жизни, данная когорта пациентов в большинстве случаев относится к категории высокого или очень высокого ССР. В связи с чем использование шкал оценки риска, в том числе разработанных специально для больных с СД, в настоящее время не рекомендуется.

Терапевтические цели в контроле АГ: особенности при сахарном диабете

Достижение целевых значений АД играет важнейшую роль в предотвращении развития сердечно-сосудистых осложнений. Большинство рекомендаций для определения терапевтической цели рекомендуют учитывать возраст, наличие сопутствующих заболеваний и осложнений гипертонической болезни. Так, ACC/AHA [3] рекомендует лечение до целевого уровня АД <130/80 мм рт. ст. для большинства пациентов. В свою очередь в руководстве ESH [4] целевые показатели АД для пациентов в возрасте 65–79 лет составляют <140/80 мм рт. ст., а для пациентов с изолированной систолической гипертензией и для пожилых пациентов старше 80 лет рекомендуемый порог САД составляет 140–150 мм рт. ст. Для пациентов с АГ и ХБП, согласно подходам ACC/AHA [3], целесообразен более строгий контроль при хорошей переносимости терапии (<130/80 мм рт. ст.), тот же целевой уровень АД (<130/80 мм рт. ст.) рекомендован для пациентов с АГ и сопутствующими ИБС, СД и ЦВБ. В рекомендациях РКО [5] всем пациентам с АГ независимо от возраста и риска, рекомендуется в качестве первого шага достижение целевого уровня АД до значений <140/90 мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости – до 130/80 мм рт. ст. или ниже. Пациентам моложе 65 лет и без ХБП рекомендуется достигать показателей АД 120–130/70–79 мм рт. ст., пациентам 65 лет и старше без старческой астении, вне зависимости от уровня ССР и наличия ССЗ, а также пациентам с установленной диабетической и недиабетической ХБП рекомендуется снижать САД до целевых значений 130–139/70–79 мм рт. ст.

В последнем документе Американской диабетической ассоциации (ADA) [7] 2024 года один из обновленных разделов посвящен вопросам антигипертензивной терапии и определению терапевтической цели АД при СД. Несмотря на то, что на данный момент нет рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД при снижении АД <130/80 мм рт. ст., руководство ADA продолжает рассматривать уровень АД на фоне те-

рапии <130/80 мм рт. ст. как целевой. Такой подход основан на результатах таких международных клинических исследований, как SPRINT («The Systolic Blood Pressure Intervention Trial») [12], ACCORD («Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes») [13], STEP («Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients») [14], HOT («The Hypertension Optimal Treatment») [15]. Так, исследование SPRINT [12] продемонстрировало, что достижение АД <120 мм рт. ст. снижало сердечно-сосудистые события на 25% у пациентов с высоким ССР, однако в данное исследование не были включены пациенты с СД, из-за чего нельзя убедительно говорить о необходимости более агрессивного контроля АД у пациентов с СД. В исследовании ACCORD [13] показано, что снижение АД <120 мм рт. ст. у пациентов с СД не привело к достоверному снижению сердечно-сосудистых событий. Одно из недавно завершенных исследований STEP [14], включавшее в себя 20% пациентов с диагнозом СД в возрасте от 60–80 лет, показало снижение первичной конечной точки на 26% при достижении АД <130 мм рт. ст., а также риск сердечно-сосудистой смерти на 28%. На основании вышеперечисленных исследований, а также проведенных крупных метаанализов, и ADA [7], и ACC/AHA [3] рекомендуют снижение АД <130/80 мм рт. ст. в качестве целевого для всех пациентов с СД.

Принципы лечения: алгоритм назначения антигипертензивной терапии у пациентов с СД

Общие принципы коррекции АГ

В достижении целевых показателей АД огромное значение имеет рациональное назначение как медикаментозной антигипертензивной терапии, так и немедикаментозных методов контроля, при несоблюдении которых снижается эффективность фармакологической терапии.

Немедикаментозная терапия. Краеугольным камнем в лечении и профилактике осложнений АГ остается модификация образа жизни. Основой в коррекции питания является ограничение употребления соли с пищей, однако обновленные рекомендации ESH 2023 [4] включают некоторые дополнительные подходы к изменению образа жизни. Согласно крупному исследованию SSaSS («Salt Substitution and Stroke Study») [16] сообщалось, что увеличение потребления калия в качестве заменителя натрия (замена 25% хлорида натрия хлоридом калия в соли) снижает риск инсульта и смерти у пациентов с повышенным риском ССЗ. Кроме того, в качестве дополнительного инструмента рассматривается контроль стресса с применением дыхательных упражнений, осознанных практик и медитаций.

Более жесткие рекомендации приводятся в отношении алкоголя, потребление которого предписывают уменьшить вплоть до полного отказа у пациентов с АГ и предгипертонией, употребляющих более 3 порций алкоголя в сутки. Подчеркивается некорректность приема алкоголя для предупреждения ССЗ. А согласно подходам РКО [5], для улучшения контроля АГ рекомендуется ограничить употребления алкоголя (менее 14 единиц в неделю для мужчин, менее 8 единиц в неделю для женщин) и избегать хронического злоупотребления алкоголем.

Медикаментозная терапия. На сегодняшний день подходы к инициации антигипертензивной терапии с учетом пороговых значений АД, возраста пациентов, факторов риска и сопутствующих заболеваний в некоторой степени различаются. Однако в отношении пациентов с СД большинство ведущих медицинских сообществ по данному вопросу разногласий не имеет. Наличие у пациентов СД определяет, как указано ранее, очень высокий ССР, в связи с чем всем пациентам независимо от степени повышения АД для достижения целевых значений контроля должна быть назначена медикаментозная терапия. Во всех клинических рекомендациях основными группами лекарственных антигипертензивных препаратов остаются: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), тиазидные/тиазидоподобные диуретики (Т/ТП диуретик), антагонисты кальция (АК), и в некоторых случаях бета-блокаторы. В качестве дополнительных классов препаратов рассматриваются стероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), петлевые диуретики, альфа-1-блокаторы, препараты центрального действия, вазодилататоры.

Стоит отметить, что снижение АД на фоне любой терапии, согласно действующим руководствам, должно быть приоритетным по сравнению с выбором конкретных классов антигипертензивных препаратов, поскольку польза от лечения в значительной степени обусловлена именно снижением АД.

Большинство международных рекомендаций сходятся в показаниях к назначению монотерапии пациентам с АГ 1 степени и низким ССР, а также при наличии высоко-нормального АД и очень высокого ССР. В остальных же случаях целесообразен старт с комбинированного приема антигипертензивных препаратов. Если не удается достичь контроля АД на фоне начальной комбинации из двух препаратов в максимальной переносимой дозе, к данной комбинации следует добавить еще один препарат, обычно это блокатор РААС+АК+Т/ТП диуретик. Использование фиксированных комбинаций препаратов предпочтительнее на любом этапе лечения. Общие стратегии назначения антигипертензивной терапии, предложенной ESH в 2023 году [4], представлены на рис. 2.

Рисунок 2. Общие стратегии назначения антигипертензивной терапии, предложенные ESH [4]. ББ – бета-блокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ФК – фиксированные комбинации

Наряду с АГ, важным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений является дислипидемия. Вышеупомянутое Фремингемское исследование демонстрирует, что более 80% лиц с АГ имели нарушение липидного обмена, преимущественно атерогенного характера [17]. Так называемая дислипидемическая гипертензия, отражающая тесную связь данных патологических процессов, синергично увеличивает в разы риск развития сердечно-сосудистых осложнений [18]. В связи с этим обновленные рекомендации ESH [4] предлагают использование новых вариантов «политаблеток», включающих фиксированную комбинацию одного или двух антигипертензивных препаратов и статина с или без добавления ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе. Данная комбинация облегчает прием назначенной терапии и улучшает приверженность к терапии.

Отдельное внимание в рекомендация ESH [4] уделяется малоинвазивным методам лечения АГ, наиболее распространенным из которых является денервация почек. Такое вмешательство связано с влиянием на реабсорбцию натрия, синтез ренина и регуляцией сосудистого сопротивления. Обновленные рекомендации 2023 года [4], в отличие от предыдущего документа ESC/ESH 2018 года [19], предлагают рассматривать денервацию почек в качестве дополнительной или альтернативной терапии у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ или непереносимостью фармакологических препаратов. В то же время, согласно действующим рекомендациям РКО 2020 г. [5], денервация почечных артерий не рекомендована для лечения АГ в рутинной практике.

Антигипертензивная терапия при сахарном диабете

Для пациентов с СД стратегии снижения ССР включают оптимальный контроль глюкозы крови, достижение целевых значений АД и липидного профиля, а также использование препаратов с дополнительными сердечно-сосудистыми и почечными преимуществами.

Основными принципами ведения АГ при СД являются:

- применение антигипертензивных лекарственных средств, прежде всего обладающих ангио- и нефропротекцией;
- назначение метаболически нейтральных лекарственных средств;
- выбор антигипертензивной терапии и режим дозирования должен быть проведен в соответствии с показателями функции почек;
- старт медикаментозной терапии АГ должен быть проведен с назначения допустимой комбинации двух лекарственных средств, предпочтительно в одной таблетке;
- при наличии резистентной АГ к основной трехкомпонентной терапии возможно добавление лекарственных средств дополнительного ряда – агонистов имидозалиновых рецепторов или спиронолактона или АБ или ББ.

Алгоритм назначения антигипертензивной терапии у пациентов с СД представлен на рис. 3. При повышении АД >120/80 мм рт. ст. уже рекомендовано соблюдение принципов DASH диеты (Dietary Approaches to Stop Hypertension), ограничение употребления алкоголя, отказ от курения и повышение физической активности. Инициацию антигипертензивной терапии

рекомендуют при повышении АД >130/80 мм рт. ст., а при повышении АД >150/90 мм рт. ст. в дополнение к немедикаментозной терапии необходимо назначение комбинации из двух препаратов, предпочтительно в одной таблетке, для увеличения комплаентности пациента.

В качестве терапии первой линии целесообразно назначение иАПФ или БРА в связи с наличием у них дополнительных сердечно-сосудистых преимуществ [20]. Данные группы препаратов также должны быть обязательным компонентном в терапии пациентов с СД и ИБС [21] или при наличии альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи ⩾30 мг/г) в анамнезе [22]. Разница между иАПФ и БРА заключается в их профиле переносимости, при этом частота побочных эффектов БРА аналогична частоте побочных эффектов плацебо. К преимуществам назначения БРА также относится самая низкая частота прекращения лечения по сравнению со всеми другими антигипертензивными препаратами [23]. Данные группы препаратов являются метаболически нейтральными, не влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен и не ухудшают течение СД. Нефропротективный эффект блокаторов РААС не зависит от их антигипертензивного эффекта. При этом следует помнить о потенциальном риске повышения уровня креатинина и калия сыворотки, в связи с чем необходим их мониторинг.

Одним из представителей класса БРА, рекомендованных к использованию для пациентов с АГ и нарушением углеводного обмена, является препарат телмисартан. Установлено, что телмисартан в большей степени улучшает метаболизм глюкозы даже при сравнении с другими представителями блокаторов

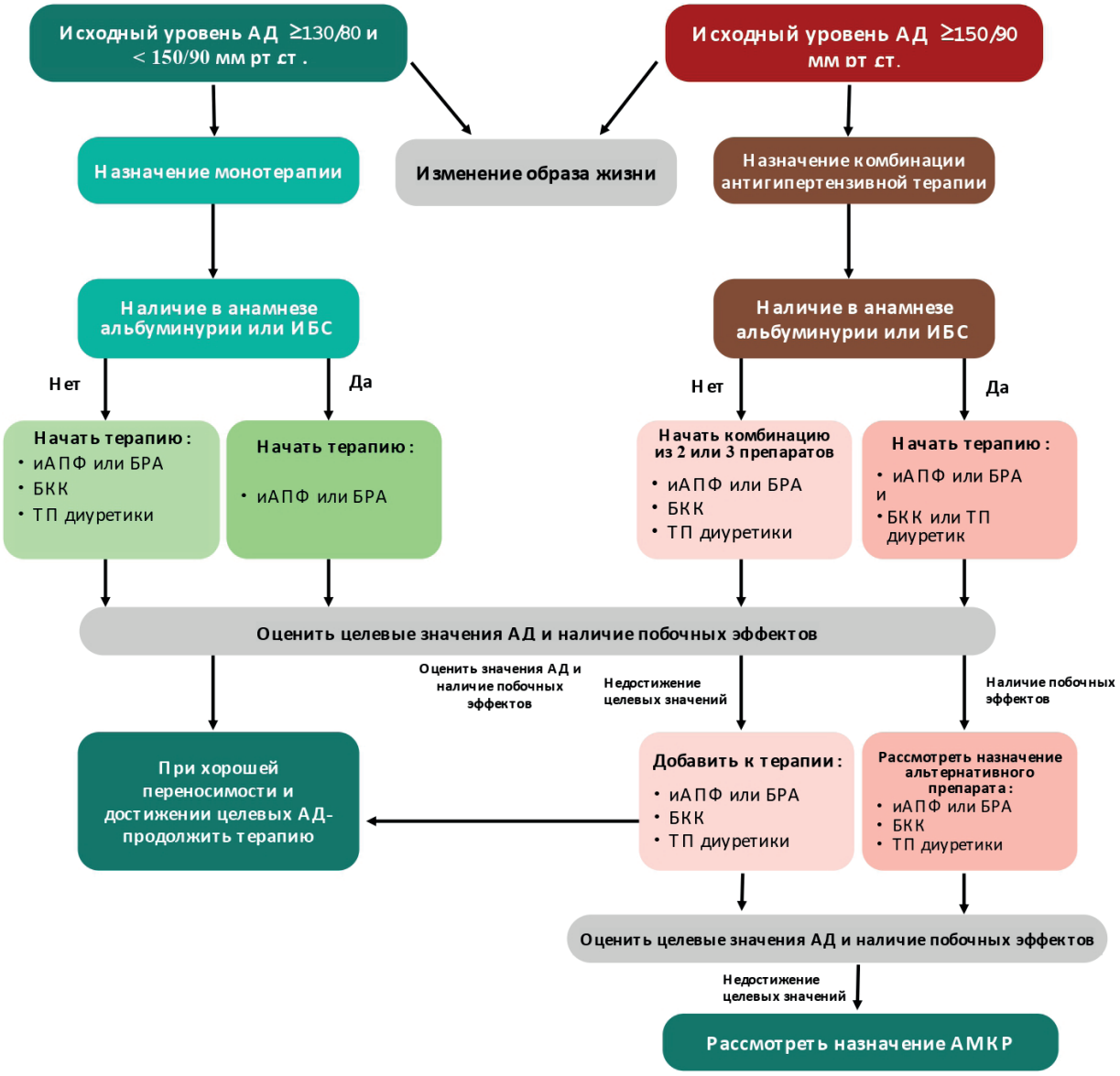


Рисунок 3. Алгоритм назначения антигипертензивной терапии при СД. Адаптировано из клинических рекомендаций ADA 2024 г. [7]. АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда; Иапф – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

РААС. Так, в исследовании G. Derosa и соавт. было показано, что телмисартан в сравнении с ирбесартаном в большей степени снижал уровень глюкозы натощак, уровень базального инсулина плазмы, инсулинорезистентность, определяемую с помощью теста HOMA-IR, а также уровень гликированного гемоглобина. Кроме того, телмисартан оказывает положительное влияние и на липидный обмен. Следует отметить продолжительность антигипертензивного эффекта телмисартана, который имеет самый длительный период полувыведения (в среднем – 24 ч), в то время как у других БРА этот показатель значимо ниже [24].

РКО [5] в качестве альтернативы иАПФ и БРА рекомендует использование комбинированного препарата сакубитрил-валсартан. Данная комбинация одновременно блокирует действие ангиотензина II на рецептор ангиотензина 1 (с помощью валсартана) и ингибирует деградацию натрийуретических пептидов, способствуя расширению периферических сосудов (с помощью сакубитрила). В настоящее время в большинстве стран препарат одобрен только для лечения сердечной недостаточности. Недавний метаанализ 10 исследований, включавших 5931 пациента с АГ, подтвердил значительно большую эффективность сакубитрила/валсартана в снижении АД по сравнению с другими методами лечения, включая сравнение с валсартаном, олмесартаном и амлодипином [25]. Однако на данный момент сакубитрил/валсартан не одобрен для лечения артериальной гипертензии в Европе или США.

Использование тиазидоподобных диуретиков и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов могут использоваться как альтернатива (при наличии противопоказаний или развитии побочных эффектов на препараты 1 класса) или в дополнение в составе комбинированной терапии. ТД в дозах 12,5–25 мг/сут не оказывают значимого метаболического влияния (не вызывают гипергликемию, дислипидемию, гиперкалиемию). При этом их нельзя использовать при подагре, а также уровне рСКФ менее 30 мл/мин/1,73м^2. АК являются метаболически нейтральными, обладают нефропротективным эффектом, снижают выраженность микроальбуминурии, замедляют прогрессирование диабетической нефропатии, а также могут быть использованы для лечения АГ при беременности [6].

Использование бета-блокаторов целесообразно для пациентов с СД, перенесших инфаркт миокарда, со стенокардией напряжения, ХСН со сниженной фракцией выброса. При отсутствии данных нозологий данная группа препаратов не показала дополнительных сердечно-сосудистых преимуществ [26]. Препаратами выбора для пациентов с СД остаются кардиоселективные ББ (бисопролол, метопролол) и ББ с вазодилатирующим эффектом (карведилол, небиволол), которые не оказывают влияния на углеводный и липидный обмен.

В последние десятилетия препараты центрального действия используются реже из-за отсутствия доказательств в результатах РКИ и их более низкой переносимости по сравнению с новыми основными классами лекарств. Таким образом, более старые соединения, такие как резерпин, альфа-метилдопа, клонидин, моксонидин, не рекомендуются для рутинного лечения АГ и, в первую очередь, предназначены для дополнительной терапии в редких случаях резистентной АГ, когда другие варианты лечения оказались неэффективными, или при специфических состояниях, таких как применение метилдопы при беременности.

Если целевые значение АД не достигнуты при использовании комбинированной терапии максимально переносимыми дозами антигипертензивных препаратов из трех представленных ранее основных групп (иАПФ/БРА II+Диуретики+АК), возможно рассмотреть добавление АМКР, таких как спиронолактон и эплеренон. Использование спиронолактона для лечения резистентной АГ основано на данных исследования PATHWAY-2 [27], показавшего большую эффективность спиронолактона по сравнению с доксазозином и бисопрололом. Добавление АМКР к терапии может увеличить риск развития гиперкалиемии, особенно при совместном приеме с иАПФ или БРА, поэтому необходим регулярный контроль креатинина сыворотки и калия. Назначение калийсберегающих диуретиков также оправдано у пациентов с ХСН для коррекции АД и у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. Использование альтернативных групп препаратов, таких как агонисты II-имидазолиновых рецепторов (моксонидин) и альфа-блокаторы, согласно отечественным алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД [6], возможно у больных СД с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (альфа-блокаторы) или у пациентов с ожирением и отсутствием контроля АД (моксонидин).

В последних рекомендациях ESH [4] обсуждается использование новых калийсвязывающих средств, таких как патиромер или циклосиликат циркония натрия, которые снижают риск гиперкалиемии без увеличения избытка натрия (в случае патиромера) или снижения всасывания антигипертензивных препаратов при применении полистиролсульфоната натрия. Наконец, новые препараты, такие как финеренон (одобрен для лечения ХБП у пациентов с СД), эзаксеренон (одобрен для лечения АГ в Японии) и оцедуренон (разрабатывается для лечения резистентной АГ при ХБП), могут стать будущими альтернативами спиронолактону для пациентов с резистентной АГ [28].

Согласно данным ESH [4], распространенность резистентной АГ охватывает около 5% всего населения, страдающего АГ. Именно поэтому перед началом терапии необходимо исключить другие причины

Рисунок 4. Связь некоторых форм вторичных АГ с возрастом пациентов. Адаптировано из [4]

резистентной АГ, такие как пропуск приема препаратов, синдром белого халата, вторичная АГ и неточное измерение АД. Несмотря на то, что вторичные формы АГ преимущественно связаны с молодым возрастом пациентов (<40 лет), некоторые формы (например, атеросклеротическая реноваскулярная болезнь) могут иметь место и в более старшем возрасте (рис. 4). [4]

Одним из способов проверить комплаентность пациентов является использование скрининга мочи или крови на наличие лекарств или с помощью фармакодинамических маркеров воздействия лекарств (брадикардия при использовании бета-блокаторов, повышение уровня мочевой кислоты в крови при приеме диуретиков, повышение концентрации ренина в плазме крови при приеме диуретиков или блокаторов РААС, увеличение содержания N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина (AcSDKP) в моче при приеме ИАПФ). Тщательная оценка лекарств, принимаемых пациентами, упрощается с помощью стандартизированных анкет или приложений для проверки взаимодействия лекарств или веб-инструментов.

Таким образом, больные СД относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и нуждаются в назначении комбинированной и комплексной лекарственной терапии для эффективного контроля АГ.

Заключение

В целом, можно резюмировать, что в международном медицинском сообществе сохраняются общие подходы к инициации и принципам назначения антигипертензивной терапии, однако создаются условия для лучшей приверженности и как следствие для лучшего контроля заболевания с целью предупреждения осложнений и улучшения качества жизни. СД и артериальная гипертензия являются взаимоотягощающими заболеваниями, синергично повышающими риск микро- и макрососудистых осложнений. Ввиду того, что все пациенты с СД относятся к группе высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, принципиально важно придерживаться многофакторного подхода в контроле заболевания. Для достижения целевых значений артериального давления при СД приоритетно раннее назначение комбинированной антигипертензивной терапии с учетом дополнительных кардио- и нефропротективных возможностей.

Литература/References

1. Moick S, Sommer I, Gartlehner G. WHO-Leitlinie: Leitfaden für die medikamentöse Behandlung von Bluthochdruck bei Erwachsenen [WHO Guideline for the Pharmacological Treatment of Hypertension in Adults]. Gesundheitswesen. 2023 Feb;85(2):139–142. German. doi: 10.1055/a-1989-1745.
2. Kagan A, Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N. The Framingham study: a prospective study of coronary heart disease. Fed Proc. 1962 Jul-Aug;21(4) Pt 2:52–7. PMID: 14453051.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018 Jun;71(6):1269–1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
4. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
5. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3):3786. https://doi.org/10.15829/1560–4071–2020–3–3786.
6. 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.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee; Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S1–S4. https://doi.org/10.2337/dc24-SINT.

8. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. 1999 Nov;48(5):643–8. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.
9. Gorostidi, M., de la Sierra, A., González-Albarrán, O. et al. Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. Hypertens Res 34, 1185–1189 (2011). https://doi.org/10.1038/hr.2011.100.
10. Gaciong Z, Siński M, Lewandowski J. Blood pressure control and primary prevention of stroke: summary of the recent clinical trial data and meta-analyses. Curr Hypertens Rep. 2013 Dec;15(6):559–74. doi: 10.1007/s11906-013-0401-0.
11. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, et al.; TIME Study Group. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. Lancet. 2022 Oct 22;400(10361):1417–1425. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X.
12. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2103–16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
13. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010 Apr 29;362(17):1575–85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
14. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. STEP Study Group. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. N Engl J Med. 2021 Sep 30;385(14):1268–1279. doi: 10.1056/NEJMoa2111437.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998 Jun 13;351(9118):1755–62. doi: 10.1016/s0140-6736(98)04311-6.
16. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. 2021 Sep 16;385(12):1067–1077. doi: 10.1056/NEJMoa2105675.
17. Kannel WB. Fifty years of Framingham study contributions to understanding hypertension. J Hum Hypertens. 2000; 14:83–900. DOI: 10.1038/sj.jhh.1000949.
18. Stamler J, Wentworth D, Neaton D. Prevalence and prognostic significance of hypercholesterolemia in men with hypertension: Prospective data on the primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Med. 1986; 80:33–9.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
20. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, Rosano GM, Davis BR, Ridao M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Renin-Angiotensin System Blockade in Adult Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. PLoS Med. 2016 Mar 8;13(3): e1001971. doi: 10.1371/journal.pmed.1001971.
21. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020 May 12;141(19): e779-e806. doi: 10.1161/CIR.0000000000000766.
22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD; The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993; 329:1456–1462.
23. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. J Hypertens 2008; 26:819–824. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
24. Остроумова О. Д., Буторов В. Н., Кочетков А. И., Клепикова М. В., Головина О. В. Применение телмисартана в комбинации с моксонидином при лечении артериальной гипертонии у больных с ожирением. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 13(5):452–458. https://doi.org/10.17116/kardio202013051452.
25. Chua SK, Lai WT, Chen LC, Hung HF. The Antihypertensive Effects and Safety of LCZ696 in Patients with Hypertension: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2021 Jun 26;10(13):2824. doi: 10.3390/jcm10132824.
26. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet. 2004 Nov 6–12;364(9446):1684–9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17355-8.
27. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet 2015; 386:2059–2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
28. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, Zannad F. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. Eur Heart J. 2021 Jan 7;42(2):152–161. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa736.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd. Все решения по финальному тексту приняты автором публикации.

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: t.y.demidova@gmail.com ORCID iD 0000–0001–6385–540X.
***Ушанова Фатима Омариевна** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: fati_2526@mail.ru. ORCID iD 0000–0001–5512–6899.
Пантелеева Софья Викторовна – клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: sofia7652809@mail.ru ORCID iD – 0009–0003–4222–8695.
*Автор, ответственный за контакт с редакцией fati_2526@mail.ru.

Рукопись получена 04.03.2024. **Рецензия получена** 29.03.2024. **Принята к публикации** 11.04.2024.

Conflict of interest. The article was published with the support of Dr. Reddy's Laboratories Ltd. All decisions on the final text were made by the author of the publication.

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com ORCID: 0000-0001-6385-540X
***Fatima O. Ushanova** – C. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; fati_2526@mail.ru ORCID iD 0000–0001–5512–6899.
Sofia V. Panteleeva – clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia, sofia7652809@mail.ru ORCID iD – 0009–0003–4222–8695.
***Corresponding author:** fati_2526@mail.ru

Received: 04.03.2024. **Revision Received:** 29.03.2024. **Accepted:** 11.04.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-07
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Адренокортикальный рак: принципы морфологической диагностики для эндокринолога

Порубаева Э. Э., Пачуашвили Н. В., Урусова Л. С.

Государственный научный центр Российской Федерации федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адренокортикальный рак (АКР) – редкое злокачественное эндокринное новообразование из клеток коры надпочечника. Несмотря на орфанный характер заболевания, увеличение случаев инциденталом в современной клинической практике требует осведомленности эндокринолога о принципах диагностики и тактики ведения пациента с этим заболеванием, отличающимся крайне вариабельным биологическим поведением. Эта особенность АКР обуславливает необходимость персонализированного подхода для каждого клинического случая, который должен обеспечиваться не только междисциплинарным взаимодействием специалистов онкологов, хирургов, эндокринологов, но и анализом патоморфологических особенностей каждой опухоли. Настоящая статья освещает современные представления о морфологической диагностике АКР, полученные в результате исследований последнего десятилетия, которые необходимо учитывать эндокринологу.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, АКР, морфологическая диагностика, персонализированный подход.

Для цитирования: Порубаева Э. Э., Пачуашвили Н. В., Урусова Л. С. Адренокортикальный рак: принципы морфологической диагностики для эндокринолога. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 1(5): 52–58. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-07

Adrenocortical cancer: principles of morphological diagnostics for the endocrinologist

Porubayeva E. E., Pachuashvili N. V., Urusova L. S.

Endocrinology research center, Moscow, Russia

Adrenocortical cancer (ACC) is a rare malignant endocrine neoplasm from adrenocortical cells. Despite the orphan character of the disease, the increase of incidentalomas in modern clinical practice requires endocrinologist's awareness of the principles of diagnostics and tactics of patient management. This disease is characterized by highly variable biological behavior. This peculiarity of ACC necessitates a personalized approach for each clinical case, which should be ensured not only by interdisciplinary interaction between oncologists, surgeons and endocrinologists, but also by analysis of the pathomorphological features of each tumor. The present article highlights the current views on the morphological diagnosis of ACC, obtained as a result of research in the last decade, which should be taken into account by the endocrinologist.

Keywords: adrenocortical cancer, ACC, morphologic diagnostics, personalized approach.

For citation: Porubayeva E. E., Pachuashvili N. V., Urusova L. S. Adrenocortical cancer: principles of morphological diagnostics for the endocrinologist. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 1(5): 52-58. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-07

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) представляет собой злокачественную эпителиальную опухоль коры надпочечника [1]. Орфанный характер заболевания обуславливает низкую осведомленность специалистов медицинского профиля, что ведет к значительным трудностям и ошибкам в диагностике и лечении новообразований надпочечника. Накопленный в последние годы опыт ведения пациентов с этим редким заболеванием, результаты исследований с использованием рутинных методов и новейших технологий позволили глубже понять патогенез, усовершенствовать диагностику и оценить прогноз АКР. В настоящей статье представлены актуальные данные по проблеме морфологической диагностики АКР, в соответствии с новой классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 года, которые необходимо учитывать врачу-эндокринологу.

Классификация и стадирование

Согласно Международной гистологической классификации ВОЗ, 5-е издание, 2022 г., АКР имеет код ICD-O 8370/3 (табл. 1) [1].

Таблица 1.
Классификация ВОЗ опухолей коры надпочечников, 2022 г. [1]

Эктопическая ткань надпочечника (адренокортикальные остатки)
Кисты надпочечника
Миелолипома код 8870/0
Адренокортикальные опухоли
Врожденная гиперплазия коры надпочечников
Адренокортикальная нодулярная болезнь
Адренокортикальный рак код 8370/3
Адренокортикальная аденома код 8370/0
Опухоли стромы полового тяжа и прочие опухоли
Опухоли стромы полового тяжа код 8590/1
Аденоматоидная опухоль код 9054/0
Меланома код 8720/3

Морфологические коды приведены в соответствии с Международной классификацией онкологических заболеваний (ICD-O):
/0 – доброкачественная опухоль,
/1 – опухоль с неуточненным, пограничным или неопределенным злокачественным потенциалом,
/2 – carcinoma in situ или интраэпителиальная неоплазия высокой степени злокачественности (grade 3),
/3 – злокачественная опухоль.

Стадирование АКР проводят по классификации TNM Американского объединенного комитета по раку (AJCC)/Союза международного контроля над раком (UICC) 8-го пересмотра (2017 г.) и по классификации Европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников (ENSAT, European Network for the Study of Adrenal Tumors) [2,3].

Клиническое стадирование АКР осуществляется на предоперационном этапе на основании результатов визуализирующих диагностических методов. После проведения хирургического лечения для надлежащего стадирования АКР необходимо гистологическое подтверждение (pTNM).

Первичная опухоль (T/pT). Критерий T отражает распространенность первичной опухоли и содержит следующие градации:

Tx: первичная опухоль не может быть оценена.

T0: нет данных о наличии первичной опухоли.

T1: размер опухоли ⩽ 5 см.

T2: размер опухоли > 5 см.

T3: опухоль любого размера с локальной инвазией, без вовлечения окружающих органов*.

T4: опухоль любого размера с инвазией опухоли в окружающие органы и/или тромбоз нижней полой вены (НПВ) и/или тромбоз почечной вены.

Регионарные лимфатические узлы (N/pN). Критерий N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах

Nx: регионарные лимфоузлы не могут быть оценены.

N0: отсутствие метастатического поражения лимфоузлов.

N1: метастатическое поражение лимфоузлов.

Регионарными считаются лимфоузлы ворот почки, парааортальные и паракавальные. Сторона поражения надпочечника не учитывается.

Отдаленные метастазы (M). Критерий M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов:

M0: отдаленные метастазы отсутствуют.

M1: отдаленные метастазы присутствуют.

Группировка критериев TNM для определения стадии АКР по UICC и ENSAT представлена в табл. 2. Критерии установления стадии АКР идентичны как для UICC, так и для ENSAT.

Таблица 2.
Стадирование АКР по TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра и ENSAT

Стадия по AJCC/UICC 8-го пересмотра и ENSAT	Критерии стадирования TNM по AJCC/UICC 8			ENSAT
Стадия 1	T1	N0	M0	Как в UICC TNM 8
Стадия 2	T2	N0	M0	Как в UICC TNM 8
Стадия 3	T1/T2	N1	M0	Опухоль с • метастазами в лимфоузлы • распространением инфильтрации за пределы надпочечника • опухолевым тромбозом НПВ или почечной вены
	T3/T4	N0/N1	M0	
Стадия 4	T1–4	N1–4	M1	Любая опухоль с отдаленными метастазами

Морфологическая диагностика

Дифференциальная диагностика новообразований надпочечника требует от патоморфолога решения трех основных задач. Во-первых, необходимо подтвердить, что опухоль надпочечника не является вторичной, то есть исключить метастатическое поражение. Во-вторых, определить гистогенез новообразования надпочечника, то есть его происхождение из коркового или мозгового вещества надпочечника. И, наконец, нужно определить злокачественный потенциал опухоли и предполагаемый прогноз для пациента.

Таким образом, дифференциальная диагностика заболеваний надпочечника может осуществляться только при применении сочетания различных патоморфологических методов. ***Первым этапом*** является макроскопическое исследование, которое выполняется во время вырезки операционного материала. Протокол исследования осуществляется по определенным правилам и включает в себя параметры, перечисленные в табл. 3.

Карциномы коры надпочечников обычно представляют собой крупные солитарные опухоли массой более 100 г. Поверхность разреза может иметь желтовато-коричневый пестрый вид с узловатой поверхностью. Тем не менее, как размер, так и макроскопический вид опухолей могут значительно различаться (рис. 1). Это обусловлено выраженной гетерогенностью заболевания, в соответствии с чем выделяют 4 гистологических подтипа АКР: классический, онкоцитарный, миксоидный и саркоматоидный.

* Окружающими органами являются: почка, диафрагма, крупные сосуды, поджелудочная железа, печень.

Таблица 3.
Схема протокола исследования макропрепарата опухолей надпочечника

1. Характер присланного материала (анатомическое обозначение объектов операционного препарата).
2. Тип операции.
3. Максимальный размер опухоли.
4. Масса опухоли.
5. Инвазия опухоли в капсулу, окружающие ткани, кровеносные сосуды.
6. Степень полноты резекции и состояние краев резекции. При отсутствии элементов опухолевого роста в краях резекции указывают значение R0 в pTNM-стадии, при микроскопической идентификации опухоли в крае резекции – R1, при макроскопической идентификации опухоли в крае резекции – R2.
7. Состояние лимфатических узлов.

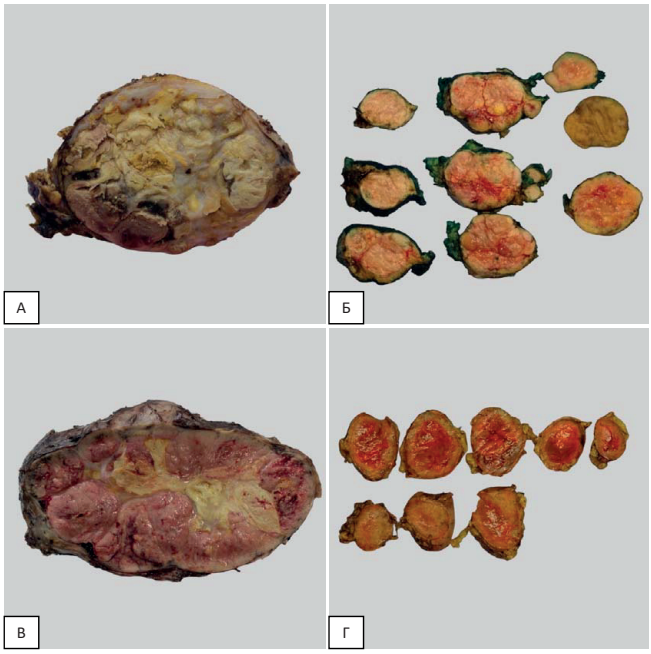


Рисунок 1. Макроскопические препараты АКР. А) Классический подтип, поверхность разреза. Б) Классический подтип на разрезе. В) Онкоцитарный подтип, поверхность разреза. Г) Онкоцитарный подтип на разрезе

Аденомы надпочечников значительно отличаются от адренокортикальных карцином даже при макроскопическом исследовании. Доброкачественные новообразования коры надпочечника обычно представляют собой одиночные, четко отграниченные опухоли размером ⩽50 мм и массой <50–100 г. Аденомы, продуцирующие альдостерон, обычно охряно-желтого цвета из-за обилия клеток типа пучковой зоны с высоким содержанием липидов (рис. 2А). Кортизол-продуцирующие аденомы коричневого цвета, с атрофией коры прилежащего надпочечника (толщина ⩽2 мм), обусловленной избытком глюкокортикоидов. Аденомы онкоцитарного строения на разрезе выглядят оранжево-коричневыми (рис. 2Б).

На ***втором этапе*** осуществляется микроскопическое исследование опухоли, по результатам которого возможно установить наиболее вероятное происхождение опухоли и оценить некоторые из важнейших параметров, необходимых для определения злокачественного потенциала и стратификации риска.

Рисунок 2. А) Альдостерон-продуцирующая адренокортикальная аденома, поверхность среза. Б) Адренокортикальная онкоцитарная аденома, поверхность среза

Диагноз АКР основывается на обнаружении совокупности критериев: инвазивного роста (например, инвазии в сосуды, капсулу, местной макроскопической инвазии), повышенной пролиферативной активности и сочетании цитологических и архитектурных особенностей [1]. Гистологические признаки обычно оцениваются с помощью одного из нескольких принятых многофакторных алгоритмов/балльных систем [1,4]. К ним относятся шкала Weiss, система Lin-Weiss-Bisceglia, ретикулиновый алгоритм и система Helsinki [5–8]. Проблема заключается в том, что в настоящее время ни одна из повсеместно принятых систем не может быть использована во всех клинических случаях. Подробнее о причинах не универсальности различных шкал сообщается в работе Urusova и соавт. 2023 года [9]. Далее приводятся диагностические алгоритмы, с которыми эндокринолог и специалисты смежных специальностей могут встретиться в заключениях патоморфологов и то, в каких случаях они применяются.

Система балльной оценки злокачественного потенциала опухоли Weiss, разработанная в 1984 году (Weiss-шкала) [5] и модифицированная в 1989 [10], используется для классификации классического и миксоидного подтипов АКР у взрослых (табл. 4).

Каждый из 9 критериев оценивается в 1 балл. При наборе 3 баллов и более по Weiss-шкале подтверждается высокий злокачественный потенциал опухоли и ставится диагноз АКР.

Онкоцитарные новообразования состоят из клеток с эозинофильной цитоплазмой, высоким ядерным полиморфизмом и почти всегда с диффузным характером роста. В этой связи Weiss-шкала не применима в случае диагностики онкоцитарного варианта АКР, так как изначально присваивает опухоли 3 балла, что предполагает ее злокачественный потенциал. Именно поэтому при оценке злокачественного потенциала онкоцитарного новообразования применяется система Lin-Weiss-Bisceglia (табл. 5) [6].

Таблица 4.
Система балльной оценки злокачественного потенциала опухолей коры надпочечника Weiss

Критерий шкалы Weiss	Описание
Высокий ядерный индекс (основан на критериях Fuhrman – grade III или IV)	Увеличенные, овальные или сегментированные ядра с крупнозернистым, гиперхромным хроматином и легко различимыми ядрышками.
Количество митозов более 5 на 50 полей зрения при большом увеличении	Оценка в 10 полях при большом увеличении, в зоне наибольшей митотической активности в каждом из 5 стекол, что в общей сложности составляет 50 полей зрения.
Патологические митозы	Атипичное распределение хромосом или избыточное количество митотических веретен деления с мультиполярной морфологической структурой.
Менее 25% клеток со светлой цитоплазмой	Светлые клетки, богатые липидами, с вакуолизированной цитоплазмой, напоминающие клетки пучковой зоны надпочечника.
Диффузный характер роста более 1/3 опухолевой ткани	Неструктурированные пласты клеток, занимающие более 1/3 опухолевой ткани.
Участки некроза опухоли	Сливающиеся участки некроза. Изолированный некроз отдельных клеток выявляется редко.
Венозная инвазия	Опухоль в виде слепков сосудов или полиповидных выступов в просвете сосуда, покрытых слоем эндотелиальных клеток. Необходимо отличать последние от свободно «плавающих» опухолевых клеток, которые могут быть артефактами.
Инвазия опухоли в синусоиды	Сосуды, выстланные эндотелием, без гладкомышечной стенки.
Инвазия в капсулу	Опухоль врастает или пенетрирует капсулу при наличии ассоциированной стромальной реакции.

Таблица 5.
Система балльной оценки злокачественного потенциала онкоцитарной опухоли коры надпочечника Lin-Weiss-Bisceglia

Определяющие критерии для включения опухоли в группу онкоцитарных	• Преобладание клеток с эозинофильной гранулярной цитоплазмой. • Высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение. • Диффузный характер роста.
Большие критерии	• Митотическая активность более 5 митозов в 50 полях зрения. • Атипичные митозы. • Венозная инвазия.
Малые критерии	• Размер более 10 см и/или масса более 200 г. • Некроз. • Инвазия синусоидов. • Инвазия капсулы.

Онкоцитарный вариант АКР диагностируется при наличии как минимум одного «большого критерия», онкоцитарная адренокортикальная опухоль с пограничным злокачественным потенциалом – при наличии как минимум одного «малого критерия», если отсутствуют все большие и малые критерии, онкоцитарная опухоль считается доброкачественной.

При диагностике классических, онкоцитарных и миксоидных новообразований коры надпочечников также могут быть использованы ретикулиновый алгоритм [7] и система Helsinki [8]. В первом случае злокачественный характер новообразования подтверждается, когда нарушение организации ретикулиновых волокон, выявленное при импрегнации солями серебра (гистохимическое исследование), сочетается с одним из следующих параметров: (1) количество митозов >5 на 10 мм^2 (50 полей зрения при увеличении микроскопа x400), (2) наличие опухолевого некроза или (3) инвазия сосудов (ангиоинвазия). Система Helsinki базируется на применении параметров системы Weiss, использует пошаговый регрессионный анализ и предлагает следующую формулу: **3 x (митотическая активность >5/50 HPF) + 5 × (наличие опухолевого некроза) + уровень пролиферативной активности по Ki-67**. Критерии «митотическая активность более 5 фигур митоза в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа» и «наличие некроза опухоли» соответствуют 1 баллу, при этом «митотическая активность менее 5 фигур митоза в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа» и «отсутствие некроза опухоли» соответствуют 0. Сумма параметров более 8,5 ассоциируется с высоким метастатическим потенциалом и неблагоприятным прогнозом (соответствует АКР).

Большинство стандартных систем критериев оценки были разработаны с участием материала исключительно взрослых пациентов. Их использование с целью определения злокачественного потенциала педиатрических адренокортикальных опухолей приводит к гипердиагностике АКР [11]. Для определения злокачественного потенциала адренокортикальных опухолей у детей применяются критерии Wieneke/Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) (табл. 6) [12].

Таблица 6.
Критерии Wieneke для определения злокачественности опухолей коры надпочечника у детей (возраст <20 лет) [12]

1. Масса опухоли >400 г.
2. Размер опухоли >10.5 см.
3. Локальная инвазия и/или распространение в прилежащие органы.
4. Инвазия полой вены.
5. Венозная инвазия.
6. Инвазия капсулы.
7. Наличие опухолевого некроза.
8. >15 митозов на 20 полей зрения при увеличении x400.
9. Присутствие атипичных митозов.

Сумма в баллах по каждому из представленных критериев (0 – отсутствует; 1 – присутствует) оценивается следующим образом:
0–2 – доброкачественная опухоль, благоприятный прогноз;
3 – опухоль неопределенного злокачественного потенциала;
более 3 – злокачественная опухоль, неблагоприятный прогноз.

В 2023 году нашей научно-исследовательской группой разработана новая система морфологической оценки злокачественного потенциала адренокортикальных опухолей [9]. Алгоритм представляет собой диагностически значимый комплекс показателей используемой в настоящее время шкалы Weiss, включает индекс Ki-67, а также параметры, оцениваемые при макроскопическом исследовании. С помощью предложенной системы диагностика осуществляется в 3 этапа (рис. 3). Ее главное преимущество состоит в возможности применения для всех морфологических подтипов АКР. В настоящее время система проходит валидацию на большей выборке пациентов ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Разработан интерфейс программы, осуществляющей автоматический подсчет результата по введенным параметрам (рис. 4).

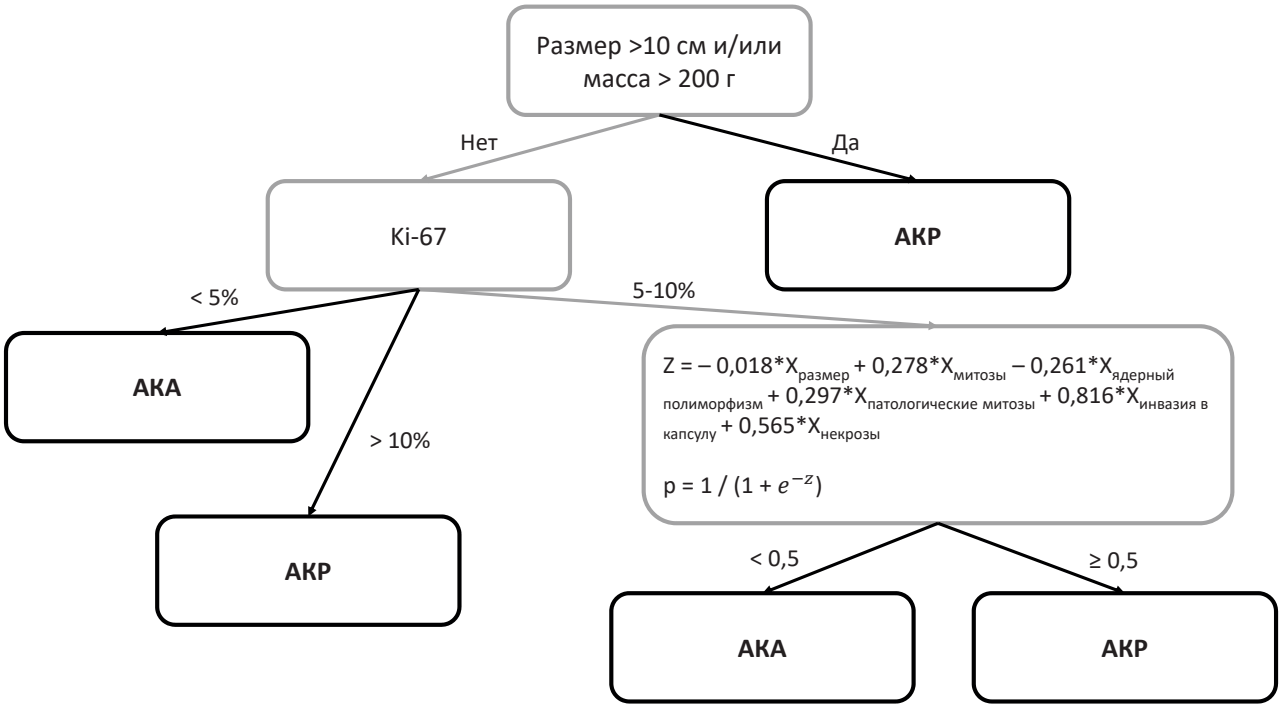


Рисунок 3. Алгоритм морфологической оценки злокачественности адренокортикальных опухолей

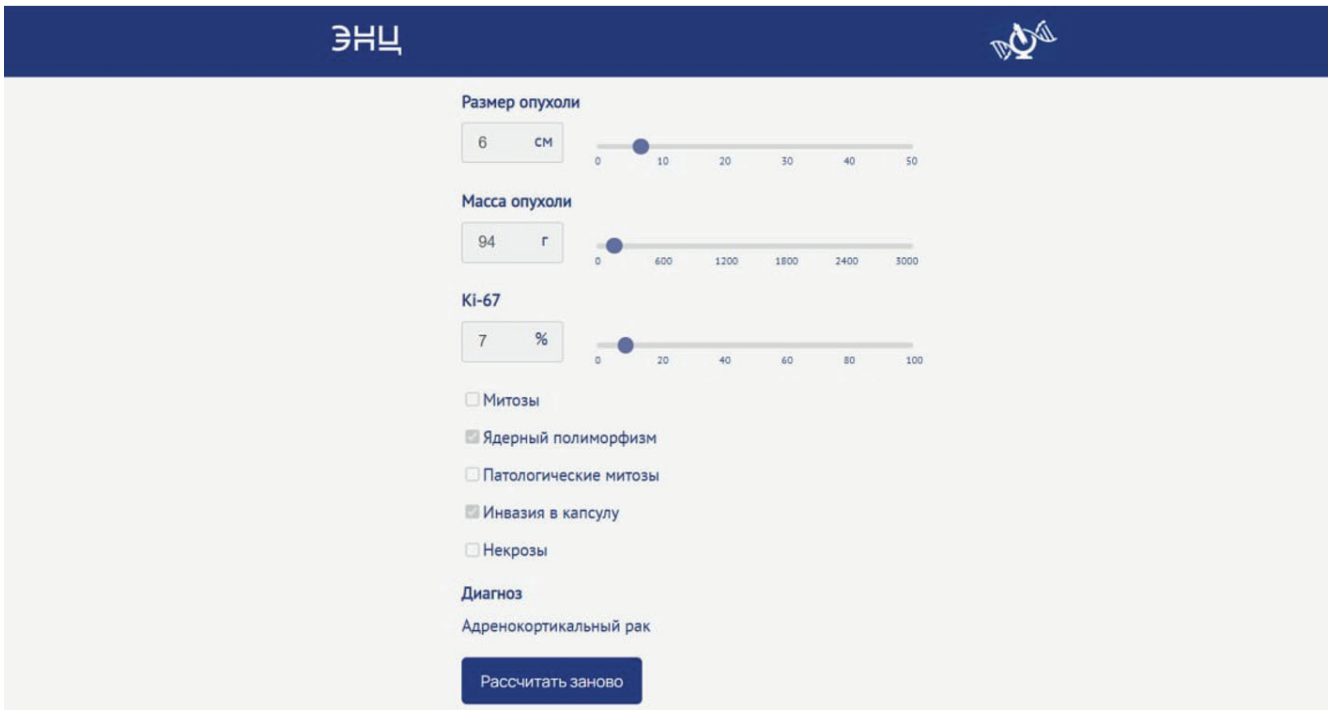


Рисунок 4. Интерфейс калькулятора для оценки злокачественности адренокортикальных опухолей

Дальнейшим этапом является иммуногистохимическое исследование, которое необходимо для окончательного подтверждения гистогенеза и злокачественного потенциала новообразования, а также прогностической стратификации.

Новообразования коры надпочечников экспрессируют маркеры, специфичные для стероидпродуцирующих клеток: SF-1 и ингибин-альфа, а также маркеры, характерные для опухолей других типов: мелан-А, кальретинин, синаптофизин [13]. SF-1 имеет наибольшую чувствительность и специфичность [13], другие маркеры имеют гетерогенный тип реактивности, экспрессируются только в части случаев. Поэтому для установления происхождения новообразования из клеток коры надпочечника необходимо использовать панель маркеров [14]. Для исключения медуллярной дифференцировки используется хромогранин А и синаптофизин. Однако, следует учитывать, что синаптофизин и ингибин-альфа могут экспрессироваться в феохромоцитомах. Иммуногистохимическое исследование с антимитохондриальными антителами позволяет подтвердить онкоцитарную дифференцировку опухоли.

Важным этапом диагностики и определения прогноза является также оценка пролиферативной активности с помощью подсчета митозов и индекса Ki-67 [1,4,15,16].

Высокая митотическая активность, определяемая как >5 митозов на 10 мм^2 (50 полей зрения при увеличении микроскопа x400), является частью всех диагностических алгоритмов. Облегчить идентификацию фигур митоза в опухолях с низкой митотической активностью может иммуногистохимическое исследование с антителами к фосфогистону H3 (PHH3) [17]. Классификация адренокортикальных карцином на low-grade (⩽20 митозов на 10 мм2) и high-grade (>20 митозов на 10 мм^2) имеет прогностическое значение [15].

В соответствии с результатами многочисленных исследований для большинства адренокортикальных карцином характерно значение индекса пролиферативной активности Ki-67 более 5% [1,15]. Ki-67 является также прогностически значимым маркером [15–18], обуславливающим необходимость назначения адъювантной терапии митотаном [13].

Помимо дифференциальной диагностики АКР возникает проблема определения его прогностических параметров, которые могут быть использованы для выбора наиболее эффективной терапевтической стратегии. В настоящий момент не существует единой общепризнанной системы прогностической стратификации АКР. Продвинутая стадия опухоли, идентификация элементов опухолевого роста в краях резекции, ангиоинвазия, high-grade опухоли, высокие значения индекса пролиферации Ki-67, а также некоторые молекулярные характеристики рассматриваются в качестве важнейших прогностических факторов [1].

5-летняя общая выживаемость при АКР составляет 37–47% [1]. Вместе с тем известно много случаев благоприятного течения этого крайне агрессивного заболевания с поздним метастазированием и более длительной продолжительностью жизни. Предполагается, что вариабельность прогноза при АКР обусловлена его выраженной морфологической, пролиферативной и молекулярной гетерогенностью [19].

В соответствии с последними данными уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki67 более 15% является надежным предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с АКР [16,20].

Иммуногистохимические маркеры p53 и бета-катенин могут использоваться при стратификации риска в дополнение к индексу Ki-67 и количеству митозов [13,21]. Молекулярные исследования подчеркнули прогностическую ценность данных маркеров, так как большинство адренокортикальных карцином, относящихся к неблагоприятным молекулярным кластерам, как правило, демонстрируют ядерную экспрессию бета-катенина и/или аберрантное окрашивание p53 (гиперэкспрессия или глобальная потеря).

Рассматривается применение иммуногистохимического маркера MMR для скрининга случаев АКР, ассоциированных с синдромом Линча [13,21,22]; совместное использование MMR и PDL1 также может определить целесообразность иммунотерапии у отдельных пациентов [23,24]. Было предложено несколько потенциальных предикторов ответа на митотан (например, RRM1 и CYP2W1) [25,26], но ни один из них на данный момент не был валидирован для использования в клинической практике.

Заключение

Таким образом, установление диагноза АКР требует морфологического и иммуногистохимического подтверждения адренокортикального гистогенеза и злокачественного потенциала опухоли, которое обычно основывается на мультипараметрических алгоритмах и результатах иммуногистохимического исследования [1]. С целью установления диагноза АКР и прогностической стратификации всем пациентам с новообразованием надпочечника рекомендуется проведение патологоанатомического исследования операционного материала по протоколу, включающему, как минимум, следующие данные: инвазия опухоли в капсулу, окружающие ткани, кровеносные сосуды, степень полноты резекции и состояние краев резекции, состояние лимфатических узлов, количество баллов по одной из принятых систем балльной оценки злокачественного потенциала опухоли, иммуногистохимическое окрашивание антителами к SF-1, Ki-67, оценка индекса пролиферативной активности и митотической активности.

Литература/References

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10).
2. Adrenal Cortical Carcinoma. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition). Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.
3. Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger RR, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018;179(4): G1-G46. https://doi.org/10.1530/EJE-18–0608.
4. Giordano TJ, Berney D, de Krijger RR, Erickson L, Fassnacht M, Mete O, Papathomas T, Papotti M, Sasano H, Thompson LDR, Volante M, Gill AJ. Data set for reporting of carcinoma of the adrenal cortex: explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting. Hum Pathol. 2021;110:50–61. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.10.001.
5. Weiss L. M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumor. American Journal of Surgical Pathology. 1984;8(3):163–169.
6. Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, Ben-Dor D, Sandbank J, Pasquinelli G, Lau SK, Weiss LM. Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature. Int J Surg Pathol. 2004;12(3):231–43. https://doi.org/10.1177/106689690401200304.
7. Duregon E, Fassina A, Volante M, Nesi G, Santi R, Gatti G, Cappellesso R, Dalino Ciaramella P, Ventura L, Gambacorta M, Dei Tos AP, Loli P, Mannelli M, Mantero F, Berruti A, Terzolo M, Papotti M. The reticulin algorithm for adrenocortical tumor diagnosis: a multicentric validation study on 245 unpublished cases. Am J Surg Pathol. 2013;37(9):1433–40. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31828d387b.
8. Pennanen M, Heiskanen I, Sane T, Remes S, Mustonen H, Haglund C, Arola J. Helsinki score-a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. Hum Pathol. 2015;46(3):404–10. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.11.015.
9. Urusova L, Porubayeva E, Pachuashvili N, Elfimova A, Beltsevich D, Mokrysheva N. The new histological system for the diagnosis of adrenocortical cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1218686. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1218686.
10. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C, Wemeau JL, Lecomte-Houcke M, Leteurtre E. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol. 2002;26(12):1612–9. https://doi.org/10.1097/00000478–200212000–00009.
11. Dehner LP, Hill DA. Adrenal cortical neoplasms in children: why so many carcinomas and yet so many survivors? Pediatr Dev Pathol. 2009;12(4):284–91. https://doi.org/10.2350/08–06–0489.1.
12. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. Am J Surg Pathol. 2003;27(7):867–81. https://doi.org/10.1097/00000478–200307000–00001.
13. Mete O, Asa SL, Giordano TJ, Papotti M, Sasano H, Volante M. Immunohistochemical Biomarkers of Adrenal Cortical Neoplasms. Endocr Pathol. 2018;29(2):137–149. https://doi.org/10.1007/s12022–018–9525–8.
14. Ткачук А. В., Тертычный А. С., Бельцевич Д. Г., Рослякова А. А., Белоусов П. В., Селиванова Л. С. Адренокортикальный рак: морфологические варианты, иммуногистохимическая характеристика. Архив патологии. 2021; 83(3):10–18. [Tkachuk AV, Tertychnyi AS, Beltsevich DG, Roslyakova AA, Belousov PV, Selivanova LS. Adrenocortical cancer: morphological variants, immunohistochemical characteristics. Arkh Patol. 2021;83(3):10–18. (in Russ.)]. https://doi.org/10.17116/patol20218302110.
15. Mete O, Gucer H, Kefeli M, Asa SL. Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Adrenal Cortical Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2018;42(2):201–213. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000943.
16. Martins-Filho SN, Almeida MQ, Soares I, Wakamatsu A, Alves VAF, Fragoso MCBV, Zerbini MCN. Clinical Impact of Pathological Features Including the Ki-67 Labeling Index on Diagnosis and Prognosis of Adult and Pediatric Adrenocortical Tumors. Endocr Pathol. 2021;32(2):288–300. https://doi.org/10.1007/s12022–020–09654-x.
17. Duregon E, Molinaro L, Volante M, Ventura L, Righi L, Bolla S, Terzolo M, Sapino A, Papotti MG. Comparative diagnostic and prognostic performances of the hematoxylin-eosin and phospho-histone H3 mitotic count and Ki-67 index in adrenocortical carcinoma. Mod Pathol. 2014;27(9):1246–54. https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.230.
18. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, Libé R, Ardito A, Al Ghuzlan A, Quinkler M, Oßwald A, Ronchi CL, de Krijger R, Feelders RA, Waldmann J, Willenberg HS, Deutschbein T, Stell A, Reincke M, Papotti M, Baudin E, Tissier F, Haak HR, Loli P, Terzolo M, Allolio B, Müller HH, Fassnacht M. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(3):841–9. https://doi.org/10.1210/jc.2014–3182.
19. Селиванова Л. С., Рослякова А. А., Боголюбова А. В., Тертычный А. С., Бельцевич Д. Г., Абросимов А. Ю., Мельниченко Г. А. Молекулярно-генетические маркеры и критерии прогноза адренокортикального рака. Архив патологии. 2019;81(5):92–96. [Selivanova LS, Roslyakova AA, Bogolyubova AV, Tertychny AS, Bel'tsevich DG, Abrosimov Alu, Melnichenko GA. Molecular genetic markers and criteria for the prediction of adrenocortical carcinoma. Arkhiv Patologii. 2019;81(5):92–96. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/patol20198105192.
20. Picard C, Orbach D, Carton M, Brugieres L, Renaudin K, Aubert S, Berrebi D, Galmiche L, Dujardin F, Leblond P, Thomas-Teinturier C, Dijoud F. Revisiting the role of the pathological grading in pediatric adrenal cortical tumors: results from a national cohort study with pathological review. Mod Pathol. 2019;32(4):546–559. https://doi.org/10.1038/s41379–018–0174–8.
21. Juhlin CC, Bertherat J, Giordano TJ, Hammer GD, Sasano H, Mete O. What Did We Learn from the Molecular Biology of Adrenal Cortical Neoplasia? From Histopathology to Translational Genomics. Endocr Pathol. 2021;32(1):102–133. https://doi.org/10.1007/s12022–021–09667–0.
22. Domènech M, Grau E, Solanes A, Izquierdo A, Del Valle J, Carrato C, Pineda M, Dueñas N, Pujol M, Lázaro C, Capellà G, Brunet J, Navarro M. Characteristics of Adrenocortical Carcinoma Associated With Lynch Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(2):318–325. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa833.
23. Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Molina-Cerrillo J, Alonso-Gordoa T. Immunotherapy in Adrenocortical Carcinoma: Predictors of Response, Efficacy, Safety, and Mechanisms of Resistance. Biomedicines. 2021;9(3):304. https://doi.org/10.3390/biomedicines9030304.
24. Georgantzoglou N, Kokkali S, Tsourouflis G, Theocharis S. Tumor Microenvironment in Adrenocortical Carcinoma: Barrier to Immunotherapy Success? Cancers (Basel). 2021;13(8):1798. https://doi.org/10.3390/cancers13081798.
25. Volante M, Terzolo M, Fassnacht M, Rapa I, Germano A, Sbiera S, Daffara F, Sperone P, Scagliotti G, Allolio B, Papotti M, Berruti A. Ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) gene expression may predict efficacy of adjuvant mitotane in adrenocortical cancer. Clin Cancer Res. 2012;18(12):3452–61. https://doi.org/10.1158/1078–0432.CCR-11–2692.
26. Ronchi CL, Sbiera S, Volante M, Steinhauer S, Scott-Wild V, Altieri B, Kroiss M, Bala M, Papotti M, Deutschbein T, Terzolo M, Fassnacht M, Allolio B. CYP2W1 is highly expressed in adrenal glands and is positively associated with the response to mitotane in adrenocortical carcinoma. PLoS One. 2014;9(8): e105855. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105855.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Порубаева Эрика Эдуардовна** – младший научный сотрудник, ординатор. Адрес: 117036, г. Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: porubaeva.erika@bk.ru. ORCID: 0000-0002-2611-9320

Пачуашвили Нано Владимеровна – младший научный сотрудник, ординатор. Адрес: 117036, г. Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: npachuashvili@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8136-0117

Урусова Лилия Сергеевна – к.м.н., заведующая Отделом фундаментальной патоморфологии, ведущий научный сотрудник. Адрес: 117036, г. Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: liselivanova89@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6891-0009

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: E-mail: porubaeva.erika@bk.ru

Рукопись получена 13.01.2024. **Рецензия получена** 20.02.2024. **Принята к публикации** 19.03.2024.

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

*Erica E. Porubaeva – Junior Researcher, resident, Endocrinology research center, Moscow. E-mail: porubaeva.erika@bk.ru. ORCID: 0000-0002-2611-9320

Nano V. Pachuashvili – Junior Researcher, resident, Endocrinology research center, Moscow. ORCID: 0000-0002-8136-0117

Lilia S. Urusova, Can. Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Pathomorphology, Leading Researcher. Endocrinology research center, Moscow. ORCID: 0000-0001-6891-0009

***Corresponding author:** porubaeva.erika@bk.ru

Received: 13.01.2024. **Revision Received:** 20.02.2024. **Accepted:** 19.03.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-08
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Биохимические основы органопротективных свойств метформина

Теплова А. С., Титова В. В., Тенчурина А. И.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Метформин признан «золотым стандартом» лечения сахарного диабета 2 типа (СД2). Его гипогликемические свойства осуществляются за счет снижения инсулинорезистентности, способствуя утилизации глюкозы в клетках печени, мышцах и жировой ткани; подавления глюконеогенеза в печени. Благодаря обширному спектру биохимических мишеней его фармакологического действия вопрос об использовании метформина в качестве органопротективного препарата активно обсуждается научным сообществом. На текущий момент уже доказано благоприятное влияние метформина на течение нейропатии, заболеваний сердечно-сосудистой системы, состав и метаболическую активность кишечной микробиоты, течение метаболически ассоциированной жировой болезни печени, доказан нефропротективный эффект, продолжается изучение антионкогенных свойств метформина. Количество публикаций, посвященных исследованиям положительного влияния метформина на различные органы и системы, активно возрастает, регулярно публикуются данные о выявлении новых эффектов. Целью данного литературного обзора является разбор плейотропных эффектов метформина на уровне биохимических взаимодействий для более детального понимания принципов их реализации.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение сахарного диабета, гипогликемические препараты, метформин, плейотропные эффекты метформина, органопротекция, нейропротекция, кардиопротекция.

Для цитирования: Теплова А. С., Титова В. В., Тенчурина А. И. Биохимические основы органопротективных свойств метформина. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 1(5): 59–64. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-08

Biochemical bases of the organoprotective properties of metformin

Teplova A. S., Titova V. V., Tenchurina A. I.

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, Moscow

Metformin is recognized as the "gold standard" for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2). Its hypoglycemic properties are realized by reducing insulin resistance, contributing to the utilization of glucose in liver cells, muscles and adipose tissue; suppression of gluconeogenesis in the liver. Due to the wide range of biochemical targets of its pharmacological action, the scientific community actively discusses the use of metformin as an organoprotective drug.Now, the beneficial effect of metformin on the course of neuropathy, diseases of the cardiovascular system, normalization of the composition and metabolic activity of the intestinal microbiota, the course of metabolically associated fatty liver disease has already been proven, the nephroprotective effect has also been proven, and the study of the anti-oncogenic properties of metformin continues. The number of publications devoted to research on the positive effects of metformin on various organs and systems is actively increasing, and data on the identification of new effects are regularly published. The purpose of this literature review is to analyze the pleiotropic effects of metformin at the level of biochemical interactions for a more detailed understanding of the principles of their implementation.

Keywords: diabetes mellitus, treatment of diabetes, hypoglycemic drugs, metformin, pleiotropic effects of metformin, organoprotection, neuroprotection, cardioprotection.

For citation: Teplova A. S., Titova V. V., Tenchurina A. I. Biochemical bases of the organoprotective properties of metformin. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 1(5): 59-64. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-08

Введение

Гуанидин, производным которого является метформин, был впервые получен в начале 20 века из растения Galega officinalis и в исследованиях на животных эффективно снижал уровень глюкозы крови, однако имел токсическое влияние, вследствие чего длительное время его применение было невозможным. Попытки нивелирования токсичности гуанидина и достижения стабилизации его молекулы привела к связыванию двух молекул гуанидина и созданию бигуанидов. Интерес к бигуанидам возрос в конце 1950-х годов с выходом статьи французского врача J. Sterne о метформине как «пожирателе глюкозы». [1]. Ученые смогли определить их главное преимущество – способность снижать уровень глюкозы в крови, не приводя к гипогликемии. В связи с этим метформин крепко утвердился в качестве терапии первой линии для СД2 и в настоящее время включен в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения.

Американская и Европейская диабетические ассоциации [2], Российские алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [3] рекомендуют метформин как первый шаг в терапии СД 2 типа при отсутствии противопоказаний.

Примечательно, что терапевтический потенциал лечения метформином выходит далеко за пределы предписанного использования в качестве сахароснижающего средства [4]. Стремительно растет объем научной литературы, демонстрирующей эффективную роль метформина в лечении ряда заболеваний, включая онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), метаболически ассоциированную жировую болезнь печени, ХБП. Кроме того, существуют гипотезы о нейропротективном эффекте метформина.

Кардиопротективное действие

Большой интерес к фармакологическим свойствам метформина возник после получения результатов UKPDS. Оно показало, что прием метформина в группе пациентов с СД2 и избыточной массой тела привел к достоверному и существенному снижению смерти, связанной с СД на 42%, общей смертности на 36%, инфаркта миокарда на 39% по сравнению с контрольной группой, где в качестве лечения использовалась только традиционная диетотерапия [5]. К сегодняшнему дню существует множество научных исследований, подтверждающих благоприятное влияние метформина на функцию сердечно-сосудистой системы [6]. Наиболее очевидным кардиопротективным механизмом является сам гипогликемический эффект данного препарата как способ профилактики влияния проявлений глюкозотоксичности и развития макрососудистых осложнений. Однако особый интерес вызывают кардиопротективные эффекты метформина, а именно их реализация на молекулярном уровне.

Антиоксидантное действие

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС и ХСН, часто встречающихся в качестве коморбидного фона у пациентов с СД2 [7]. Метформин выполняет роль антиоксиданта посредством нескольких механизмов, включая:

1) прямое захватывание гидроксильных радикалов, оказывающих токсическое воздействие на ткани;
2) усиление эндогенной антиоксидантной системы благодаря повышению активности антиоксидантных ферментов: глутатионредуктазы, каталазы и супероксиддисмутазы;
3) снижение продукции NADPH-оксидаз [8].

NADPH-оксидазы – это группа ферментов, основной функцией которых является продукция активных форм кислорода (АФК). При ишемии-реперфузии NADPH-оксидазы играют важную роль в определении степени поражения тканей, генерируя АФК в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [9]. Снижение продукции АФК позволяет «защитить» эндотелий сосудов и клетки сердца от активации перекисного окисления липидов, повреждения клеточных мембран и деструктивных изменений ДНК, предотвращая ишемические изменения органов сердечно-сосудистой системы.

Влияние на липидный обмен

Кардиопротективный эффект метформина также реализуется за счет улучшения показателей липидного обмена сразу на нескольких уровнях. Во-первых, АМФ-активированная протеинкиназа (AMPK) снижает экспрессию и активность белка, связывающего стероидрегулирующие элементы (SREBP-1). SREBP-1 является важным фактором транскрипции, который участвует в патогенезе инсулинорезистентности, дислипидемии и СД2. Некоторые гены-мишени, индуцируемые SREBP-1 кодируют липогенные ферменты. К ним относится мультиферментный комплекс – синтаза жирных кислот, который осуществляет синтез пальмитиновой кислоты, завершая последний этап биосинтеза жирных кислот [10]. Соответственно, подавление активности SREBP-1 ассоциировано со снижением продукции жирных кислот и замедлением темпов прогрессирования дислипидемии.

Во-вторых, метформин оказывает ингибирующее влияние на выработку аполипопротеина B-48 (apoB-48), который является основным структурным белком хиломикронов и обеспечивает транспорт липидов из кишечника в периферические ткани организма [11], а также снижает уровень холестерина ЛПНП за счет AMPK-зависимого подавления экспрессии десатураз жирных кислот [12].

В-третьих, препарат влияет на пищевое поведение, т.к. оказывает положительное действие на лептинорезистентность [13,14]. Лептин – это пептидный гормон, который преимущественно секретируется адипоцитами. Основной его функцией является снижение аппетита посредством воздействия на секретируемый гипоталамусом нейропептид Y, который является мощным стимулятором пищевой активности, вызывающим чувство голода. При ожирении секреция лептина увеличивается. Однако он не может в полной мере реализовать свою физиологическую функцию, так как при увеличении массы тела развивается лептинорезистентность. Дальнейшее увеличение его секреции не приводит к усилению эффектов гормона, а только усугубляет нарушения липидного обмена [15]. Соответственно, на фоне приема метформина происходит восстановление функций лептина, что сопровождается снижением количества принимаемой пищи, нормализацией веса и индекса жировой массы.

Воздействие на эндотелий сосудов

Дисфункция эндотелия играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, так как эндотелий не только поддерживает целостность сосудистой стенки (за счет синтеза или ингибирования факторов пролиферации), но и регулирует сосудистый тонус, со-

стояние свертывающей системы крови и управляет реакциями местного воспаления. Оксид азота (NO) – это один из важнейших вазодилатирующих медиаторов, который стал одной из мишеней фармакологического действия метформина. Еще в 2012 году A. Cittadini и соавт. обнаружили значительное увеличение содержания эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в миокарде за счет стимуляции транскрипции гена eNOS у пациентов, принимающих метформин [16]. Хорошо известно, что АМФК повышает активность eNOS и биодоступность NO [17]. NO обладает кардиопротективными свойствами, т.к. снижает активность апоптоза, окислительных и воспалительных процессов, а также улучшает митохондриальные функции клетки. На основании этих исследований выдвинута гипотеза о том, что стимуляция AMPK eNOS может являться связующим звеном между метаболической адаптацией и функцией сердечно-сосудистой системы в стрессовых условиях, таких как ХСН [18].

Стоит упомянуть, что последующие рандомизированные исследования привели к разделению ученых в своих мнениях: в Польше состоялось первое исследование in vivo в организме человека, целью которого стала оценка влияния различных доз метформина на выработку NO у пациентов с предиабетом [19]. В период с октября 2017 года по декабрь 2018 года 36 человек были первоначально рандомизированы в две группы: группа пациентов с предиабетом и контрольная группа, состоящая из здоровых добровольцев. Различий между участниками с нарушениями углеводного обмена и здоровыми добровольцами в отношении исходных характеристик, за исключением уровня глюкозы натощак и жировой дистрофии печени, выявлено не было. 25 пациентов, не принимавшие метформин, из одного диабетического центра с недавно диагностированным предиабетом, без сердечно-сосудистых заболеваний, были рандомизированы для лечения различными дозами в группу А (14 человек) и В (11 человек). Группа А принимала метформин на протяжении 15 недель в фиксированной дозировке 500 мг 3 раза в день. Для группы В общий период лечения длился 15 недель, но с переменной дозой (с максимальной дозировкой 3000 мг в сутки). Исходя из анализа уровня L-цитруллина (продукта реакции синтеза оксида азота) в плазме крови данных пациентов, исследователи пришли к выводу, что метформин не увеличил выработку NO, независимо от дозы. Подводя итоги вышесказанному, необходимо отметить необходимость большего числа исследований для формирования однозначного мнения о данном аспекте.

Нейропротективное действие

Влияние СД на функции головного мозга привлекало внимание ученых на протяжении последних 100 лет. Еще в начале XX в. исследователи отметили, что люди, страдающие сахарным диабетом, часто предъявляют жалобы на плохую память и внимание. В 1950 году было введено понятие «диабетическая энцефалопатия», объединяющее группу осложнений СД, связанных с центральной нервной системой. Некоторые исследователи предпочитают использовать термин «ассоциированное с диабетом снижение когнитивных функций» [20, 21]. Безусловно, выявление данной ассоциации когнитивных функций с СД привела к интенсивному изучению гипогликемических препаратов на предмет их влияния на неврологические осложнения СД. В результате метформин на сегодняшний день имеет хорошо задокументированные плейотропные эффекты в отношении здоровья ЦНС [22].

Во-первых, одним из ведущих механизмов является противовоспалительное действие диметилбигуанида, которое основано на активации АМФК. Последняя оказывает множественное влияние на действия медиаторов воспаления, ингибируя сигнальные пути Интерлейкина-1 (ИЛ-1), Интерлейкина-6 (ИЛ-6) и Фактора некроза опухоли-альфа (рисунок 1).

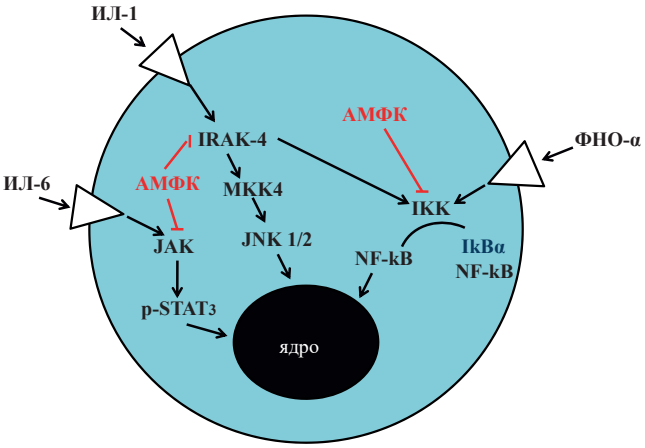


Рисунок 1. Механизмы влияния АМФК на медиаторы воспаления в клетке. ИЛ1 – интерлейкин 1; ИЛ6 – интерлейкин 6; ФНО-а – фактор некроза опухоли-альфа; АМФК – АМФ-активируемая протеинкиназа; JAK – янус-киназы; pSTAT3 – преобразователь и активатор человеческого сигнала транскрипции 3 MKK4 – митогенактивируемая киназа-4; JNK1/2 – фермент c-Jun N-концевой киназы; IKK – ингибитор ikb- киназы; NF-kB – Ядерный фактор каппа B

Стоит упомянуть, что фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), будучи центральным медиатором тканевого воспаления, участвует в патогенезе многих неврологических заболеваний. Данный цитокин имеет сигнальный путь, который опосредуется рецептором – p55. Активация p55 инициирует сигналы, ведущие к апоптозу нейронов. Резидентные макрофаги Центральной нервной системы (ЦНС), астроциты и микроглия, синтезируют ФНО-а, который в острый период ЦНС-ответа имеет провоспалительный эффект.

Еще одним эндогенным пирогеном является ИЛ-6. Его экспрессия в мозге незначительна, однако она многократно повышается при патологических состояниях, приводя к повышенной продукции и ИЛ-6, и других биоактивных молекул – ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-4, трансформирующего фактора роста, простагландинов и β-амилоида, образуя порочный круг иммунного ответа [23].

NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells, ядерный фактор каппа-B) является важнейшим регулятором транскрипции в клетке. Благодаря этому фактору микроглия быстро активируется при провоспалительной стимуляции и стрессовых ситуациях. Транскрипция различных генов (включая те, которые кодируют воспалительные цитокины, хемокины, молекулы адгезии, цитопротекторные белки), которая запускается активированным NF-kB, может привести к гиперпродукции супероксида кислорода и TNF-α, что еще больше усугубляет течение патологического процесса в нервной ткани [24]. В то же время, метформин влияет не только на гуморальный, но и на клеточный иммунитет. Будучи ингибитором экспрессии молекул межклеточной адгезии и адгезии клеток сосудов, он снижает миграцию клеток лейкоцитарного ряда в нервную ткань [25].

Во-вторых, в 2018 году в Канадском журнале физиологии и фармакологии была опубликована статья, сообщающая о метформин-индуцированном снижении уровня каспазы-3 и β-катенина на фоне эпилептического поражения мозга [25]. В дальнейшем это было подтверждено исследованием института нанотехнологий и медицинских наук имени Mochtar Riady [26]. Каспаза-3 играет огромную роль в механизме гибели нейронов при эпилепсии, т.к. именно она ответственна за активацию нейтральной эндонуклеазы CAD (Caspase-activated DNase), которая производит разрывы ДНК в межнуклеосомных участках [27]. Отсюда следует, что метформин обладает антиапоптотическим действием.

В журнале Brain Reserch в 2024 году было опубликовано исследование, целью которого стало изучение роли метформина в лечении рассеянного склероза (РС). Выяснилось, что метформин модулирует реакцию микроглии, которая активируясь и принимая амебовидную форму при РС, экспрессирует провоспалительные цитокины и индуцирует фагоцитоз миелина. А также способствует снижению интенсивности демиелинизации нейронов в пораженном спинном мозге [22].

Кроме того, существует ряд исследований [28,29], которые рассматривают метформин в качестве препарата для борьбы с болезнью Альцгеймера (БА). Объясняется это тем, что одной из наиболее актуальных теорий развития БА является «амилоидная гипотеза», согласно которой главной причиной запуска каскада нейродегенеративного процесса является нарушение метаболизма белка-предшественника амилоида. Ключевым звеном в этом каскаде является образование и отложение амилоидных бляшек в паренхиме мозга. Метформин, в свою очередь, способен значительно уменьшать количество бета-амилоидных бляшек в билатеральной коре и контралатеральном гиппокампе за счет активации микроглии в головном мозге. Кроме того, при БА наблюдается дисфункция аутофагии, маркером которой является белок p62. Соответственно, накопление аутофагического субстрата p62 указывает на дисфункцию аутофагической деградации. Установлено, что метформин может значительно снижать накопление p62 в микроглии, что, теоретически, свидетельствует о снижении нарушения микроглиальной аутофагии [30]. Все вышеперечисленное позволяет уверенно говорить о том, что метформин обладает нейропротективной активностью.

Онкопротективное действие

Статистические данные позволяют говорить о том, что люди с СД имеют значительно более высокий риск развития некоторых форм рака [31,32]. P. J. Hardefeldt и соавт. пришли к выводу, что у женщин с СД2 значительно чаще развивается рак молочной железы [33]. В довершение, X. H. Zhou и соавт. доказали связь между нарушением углеводного обмена и исходом онкологических заболеваний: с увеличением концентрации глюкозы линейно возрастала смертность от злокачественных опухолей всех исследованных локализаций – рака желудка, прямой кишки, поджелудочной железы, печени [34].

Все вышеперечисленное стало причиной ярких дискуссий о способах профилактики и лечения онкологических заболевания для данной группы пациентов. Гипогликемические препараты, характеризующиеся непосредственным влиянием на общий метаболизм клеток, могли бы оказаться способом решения этой проблемы.

Противоопухолевый эффект метформина складывается из двух основных механизмов: прямого и непрямого/инсулинзависимого (рисунок 2). Непрямой механизм основан на снижении уровня глюкозы и инсулина в результате приема бигуанидов. Дело в том, что большинство типов злокачественных новообразований экспрессируют на своих клетках глюкозный транспортер типа 1, который имеет высокое сродство к своему субстрату. Это сочетается с эффектом Варбурга: способностью злокачественных клеток активно использовать гликолиз для энергообеспечения даже в анаэробных условиях. Соответственно, гипергликемия стимулирует выработку конечных продуктов гликозилирования (КПГ), которые взаимодействуют со специфическим рецептором КПГ, что приводит к активации сигнального пути NF-kB (ядерный фактор κB) и образованию активных форм кислорода в клетках, ускоряя окислительный стресс и активируя провоспалительные сигнальные пути. К примеру, гипергликемия стимулирует пролиферацию злокачественных клеток поджелудочной железы посредством индукции экспрессии эпителиального фактора роста и активации его рецептора, которые играют важную роль в патогенезе опухолей женской репродуктивной системы, например, рака яичника и рака шейки матки. Существует предположение, что при предраковых состояниях или уже имеющейся онкопатологии клетки эндометрия могут использовать избыточную глюкозу для стимулирования анаболических путей и прогрессирования онкологического

Рисунок 2. Противоопухолевый эффект метформина. EGF – эпидермальный фактор роста; NF-kB – Ядерный фактор каппа B; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста; PI3K/Akt/mTOR – внутриклеточный сигнальный путь; c-Myc – фактор транскрипции, кодирующийся геном MYC; p53 – опухолевый протеин

процесса. Как известно, СД 2 типа характеризуется развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия не ускоряет рост опухолевых клеток напрямую, однако приводит к снижению секреции гормона роста, в то время как общий уровень ИФР-1 остается относительно неизменным из-за повышенной чувствительности к нему клеток печени. Уровень ИФР-связывающего белка снижается в связи с повышением концентрации инсулина, что приводит к подъему уровня свободной фракции ИФР-1. Это способствует росту и выживанию клеток, прогрессии клеточного цикла, подавляет апоптоз, усиливает ангиогенез и метастатическую активность при различных видах рака [35].

В основе прямого действия метформина лежит стимуляция АМФ-активируемой протеинкиназы, которая является ключевым энергетическим регулятором организма [33]. AMPK способна блокировать комплекс mTOR за счет фосфорилирования двух элементов данного сигнального пути: TSC2 (Комплекса туберозного склероза 2 или туберина) и Raptor (регуляторный белок, связанный с mTOR). PI3K/Akt/mTOR – это сигнальный путь, ответственный в злокачественных клетках за интеграцию пролиферативных стимулов и одновременную активацию трансляции. Следует отметить, что подавление активности белкового фермента серин-треониновой киназы (mTOR) является главным фармакологическим механизмом целого ряда препаратов таргетной терапии [36]. Кроме того, работа AMPK стабилизирует активность транскрипционного фактора p53 – одного из опухолевых супрессоров, а также подавляет экспрессию протоонкогена cMyc, что замедляет онкогенез [37].

Другой, не менее важный антионкогенный путь заключается в ингибировании метформином комплекса I дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях. Возникающий энергодефицит в клетке запускает митохондриальный оксидативный стресс, в ходе которого АФК повреждают ДНК опухолевой клетки. Метформин также индуцирует апоптоз и аутофагию в клетках ESCC (Esophageal squamous cell carcinoma), индуцирует апоптотические пути в клетках рака надпочечников и поджелудочной железы путем активации каспазы-3, функция которой была описана выше [38].

Изучение противоопухолевого действия метформина активно продолжается: в 2023 году сотрудники Медицинского университета Гуанчжоу опубликовали результаты своих исследований, в которых изучали иммуномодулирующий эффект данного препарата [39]. Известно, что аномальная сосудистая сеть опухоли блокирует экстравазацию в нее Т-лимфоцитов, тем самым подавляя противоопухолевый иммунитет. Стоит отметить, что CD-8+ Т-лимфоциты имеют решающее значение для противоопухолевого иммунитета из-за их способности убивать злокачественные клетки [40]. После распознавания специфических антигенных пептидов, представленных на поверхности раковых клеток, цитотоксические Т-лимфоциты разрушают раковые клетки посредством синаптического экзоцитоза цитотоксических гранул или секреции цитокинов [41].

Заключение

Несмотря на вековую историю использования метформина в качестве лекарственного средства, области изучения его новых свойств только увеличиваются. За 2023 год в базе данных PubMed было опубликовано более двух с половиной тысяч статей, которые косвенно или напрямую изучали его фармакологические эффекты. Пропорционально этому растет и популярность данного препарата не только как гипогликемического средства, но и как препарат для комплексной терапии синдрома поликистозных яичников [42], неалкогольной жировой болезни печени, патологий сердечно-сосудистой системы, почек, онкологических заболеваний. Возможно, показания к применению метформина в дальнейшем будут только увеличиваться.

Литература/References

1. Journal of Cell Biology & Cell Metabolism. Nibedita Rath. Role of Metformin in Infection. Pub. date: Feb 03, 2020 DOI:10.24966/CBCM-1943/100019.
2. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Medical Management of Hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // Dabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 1–11.
3. Дедов И. И. и соавторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023; 26(2S):1157. https://doi.org/10.14341/DM13042.
4. Полубояринова И. В., Фадеев В. В. Новый взгляд на эффекты метформина // Терапия. – 2016. – № 1. – С. 97–104.
5. Мельникова О. Г. Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) – результаты 30-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2008;11(4):91–92. https://doi.org/10.14341/2072–0351–5599.
6. Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017 Aug;27(8):657–669. doi: 10.1016/j.numecd.2017.04.009. Epub 2017 May 10. PMID: 28709719.
7. Русский медицинский журнал. Капелько В. И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца. РМЖ. 2003; 21:1185.
8. Apostolova, Nadezda et al. “Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions.” Redox biology vol. 34 (2020): 101517. doi:10.1016/j.redox.2020.101517.
9. Надеев А. Д. and Гончаров Н. В. Активные формы кислорода в клетках сердечно-сосудистой системы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, no. 4, 2014, pp. 80–94.
10. Zhou, G et al. “Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action.” The Journal of clinical investigation vol. 108,8 (2001): 1167–74. doi:10.1172/JCI13505.
11. He L. Metformin and Systemic Metabolism. Trends Pharmacol Sci. 2020 Nov;41(11):868–881. doi: 10.1016/j.tips.2020.09.001. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32994049; PMCID: PMC7572679.
12. Zhu X, Yan H, Xia M, et al. Metformin attenuates triglyceride accumulation in HepG2 cells through decreasing stearyl-coenzyme A desaturase 1 expression. Lipids Health Dis. 2018;17(1):114. Published 2018 May 14. doi:10.1186/s12944-018-0762-0.
13. Древаль А. В., Мисникова И. В., Триголосова И. В., Тишенина Р. С. Влияние метформина на углеводный и липидный обмен у больных сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших медикаментозную сахароснижающую терапию. Сахарный диабет. 2008; 11(3):50–53. https://doi.org/10.14341/2072–0351–5361.
14. Липатенкова А. К. Метформин и пиоглитазон эффективно снижают уровни оментина и лептина. Ожирение и метаболизм, no. 1 (34), 2013, pp. 61.
15. Lord, S. R. et al. Integrated pharmacodynamic analysis identifies two metabolic adaption pathways to metformin in breast cancer. Cell Metab.https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.021 (2018).
16. Cittadini A., Napoli R., Monti M. G. et al. Metformin prevents the development of chronic heart failure in the SHHF rat model. Diabetes. 2012;61(4):944–953. DOI: 10.2337/db11–1132.
17. Kuznetsov I.S., Serezhenkov V. A., Vanin A. F., Romantsova T. I. Влияние метформина на биодоступность оксида азота у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2012;9(1):29–33. https://doi.org/10.14341/2071–8713–5053.
18. Русский медицинский журнал. Вербовой А. Ф., Вербовая Н. И., Ламонова Т. В., Долгих Ю. А. Метформин: время расширять показания? РМЖ. 2021.
19. Sutkowska Edyta, Fortuna Paulina, Bernadetta Kałuża, Sutkowska Karolina, Jerzy Wisniewski, Prof A. G., (2021). Metformin has no impact on nitric oxide production in patients with pre-diabetes. Biomedicine & Pharmacotherapy. 140. 111773. 10.1016/j.biopha.2021.111773.
20. Moheet A., Mangia S., Seaquist E. R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. Ann N YAcad Sci. 2015 Sep; 1353:60–71. doi: 10.1111/nyas.12807. Epub 2015 JuL 1.
21. Котова О. В., Акарачкова Е. С., Беляев А. А. Неврологические осложнения сахарного диабета. Медицинский Совет. 2019; (9):40–44. https://doi.org/10.21518/2079–701X-2019–9–40–44.
22. Emily A B Gilbert, Jessica Livingston, Emilio Garcia Flores, Monoleena Khan, Harini Kandavel, Cindi M Morshead. Metformin treatment reduces inflammation, dysmyelination and disease severity in a mouse model of multiple sclerosis, experimental autoimmune encephalomyelitis, 2023 Oct 26. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37890574/.
23. Бондаренко В. М. Воспаление и нейродегенеративные изменения в развитии хронической патологии центральной нервной системы // Медицинский вестник Юга России. 2011.
24. Min J, Zheng H, Xia H, et al. Ruxolitinib attenuates microglial inflammatory response by inhibiting NF-κB/MAPK signaling pathway. Eur J Pharmacol. 2024; 968:176403. doi:10.1016/j.ejphar.2024.
25. Hasanpour Dehkordi A, Abbaszadeh A, Mir S, Hasanvand A. Metformin and its anti-inflammatory and anti-oxidative effects; new concepts. J Renal Inj Prev. 2019;8(1):54–61. DOI: 10.15171/jrip.2019.11.
26. Mohamed Eldosoky, Mohamed El-Shafey, Mohamed El-Mesery, Amr N. Ali, Khaled M. Abbas, Effects of metformin on apoptosis and α-synuclein in a rat model of pentylenetetrazole-induced epilepsy 11 October 2018 https://doi.org/10.1139/cjpp-2018–0266.
27. Мотавкин П. А., Дудина Ю. В. Морфологические и биохимические аспекты апоптоза при височной эпилепсии у человека и животных // ТМЖ. 2010. № 1 (39).
28. Ning P, Luo A, Mu X, Xu Y, Li T. Exploring the dual character of metformin in Alzheimer’s disease. Neuropharmacology. 2022; 207:108966. doi:10.1016/j.neuropharm.2022.108966.
29. Ou Z, Kong X, Sun X, et al. Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice. Brain Behav Immun. 2018; 69:351–363. doi:10.1016/j.bbi.2017.12.009.
30. Лобзин В. Ю., Колмакова К. А., Емелин А. Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М Бехтерева. 2018;(2):22–28. https://doi.org/10.31363/2313–7053–2018–2–22–28.
31. Кузнецов К. О., Сафина Э. Р., Гаймакова Д. В., Фролова Я. С., Оганесян И. Ю., Садертдинова А. Г., Назмиева К. А., Исламгулов А. Х., Каримова А. Р., Галимова А. М., Ризванова Э. В. Метформин и злокачественные новообразования: возможный механизм противоопухолевого действия и перспективы использования в практике. Проблемы эндокринологии. 2022;68(5):45–55. https://doi.org/10.14341/probl13097.
32. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(7):493–502. doi:10.1038/s41575-021-00457-x.
33. Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. Endocr Relat Cancer. 2012;19(6):793–803. https://doi.org/10.1530/ERC-12–0242.
34. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, et al. DECODE Study Group. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. Diabetologia. 2010;53(9):1867–1876. https://doi.org/10.1007/s00125–010–1796–7.
35. Шарафутдинова К. И., Шляпина В. С., Баева А. И., Тимуршин А. А., Сабанаева И. Э., Накиева А. Г., Калашникова М. Ф., Хабибов М. Н. Сахарный диабет и опухоли женской репродуктивной системы. Проблемы эндокринологии. 2023;69(3):103–110. https://doi.org/10.14341/probl13282.
36. Красильников М. А., Жуков Н. В. Сигнальный путь mTOR: новая мишень терапии опухолей // Современная онкология. – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 9–16.
37. Мкртумян А. М., Маркова Т. Н., Овчинникова М. А., Иванова И. А., Кузьменко К. В. Метформин – активатор АМФ-зависимой протеинкиназы. Известные и новые механизмы действия // Сахарный диабет. 2023. Т. 26. № 6. – С. 585–595. doi: https://doi.org/10.14341/DM13044.
38. YShi Y, He Z, Jia Z, Xu C. Inhibitory effect of metformin combined with gemcitabine on pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. Mol Med Rep. 2016;14(4):2921–2928. https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5592.
39. Guang-Yue Li et al. Metformin enhances T lymphocyte anti-tumor immunity by increasing the infiltration via vessel normalization.. European journal of pharmacology, 944: 175592–175592. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175592.
40. Philip, M., Schietinger, A. CD8⁺ T cell differentiation and dysfunction in cancer. Nat Rev Immunol 22, 209–223 (2022). https://doi.org/10.1038/s41577–021–00574–3.
41. Pauken, K.E. and Wherry, E.J. (2015) Overcoming T Cell Exhaustion in Infection and Cancer. Trends in Immunology, 36, 265–276.https://doi.org/10.1016/j.it.2015.02.008.
42. Peng, Qingjie et al. “Metformin improves polycystic ovary syndrome in mice by inhibiting ovarian ferroptosis.” Frontiers in endocrinology vol. 14 1070264. 23 Jan. 2023, doi:10.3389/fendo.2023.1070264

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
***Теплова Анна Сергеевна** – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; адрес: Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, д. 1; ORCID:0000-0002-6826-5924; eLIBRARY.RU SPIN: 2067–1320; e-mail: anna_kochina_@mail.ru.
Титова Виктория Викторовна – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru
Тенчурина Ангелина Игоревна – студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; ORCID:0009-0006-0769-4609; e-mail: angelina58172@gmail.com
*Автор, ответственный за переписку с редакцией: anna_kochina_@mail.ru.
Рукопись получена 06.03.2024. **Рецензия получена** 23.03.2024. **Принята к публикации** 03.04.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.
***Anna S. Teplova** – assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID:0000-0002-6826-5924; eLIBRARY.RU SPIN: 2067–1320; e-mail: anna_kochina_@mail.ru.
Victoria V. Titova – assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru.
Angelina I. Tenchurina – student of medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID:0009-0006-0769-4609; e-mail: angelina58172@gmail.com
***Corresponding author** anna_kochina_@mail.ru.
Received: 06.03.2024. **Revision Received:** 23.03.2024. **Accepted:** 03.04.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-09
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Диагностика и лечение остеопороза: смена парадигмы

Лобанова К. Г., Ушанова Ф. О.

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

Основным клиническим проявлением остеопороза (ОП) является низкоэнергетичный перелом. Перелом, в свою очередь, ассоциирован с высоким риском инвалидизации и летальности. В связи с этим целью лечения ОП является снижение риска развития переломов. Именно поэтому эксперты из Великобритании в 2019 г. разработали и внедрили в практику систему стратификации риска переломов, на основании которой принимается решение о лечении пациентов с ОП. Так, пациентам с очень высоким риском переломов необходимо безотлагательное назначение анаболической терапии с последующим назначением антирезорбтивных препаратов. Пациентам с высоким риском – назначение антирезорбтивной терапии, а при ее неэффективности – назначение анаболической терапии. Пациентам с низким и промежуточным риском рекомендовано динамическое наблюдение с постоянной переоценкой риска развития переломов. Это заключение полностью изменяет существующую парадигму лечения ОП.

Ключевые слова: Остеопороз, бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид, антирезорбтивная терапия, анаболическая терапия, стратификация риска переломов.

Для цитирования: Лобанова К. Г., Ушанова Ф. О. Диагностика и лечение остеопороза: смена парадигмы. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 1(5): 65–73. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-09

Diagnosis and treatment of osteoporosis: a paradigm shift

Lobanova K. G., Ushanova F. O.

Russian national research medical university, ministry of health of Russia, Moscow, Russia.

The main clinical manifestation of osteoporosis is a low-energy fracture. Fracture is associated with a high risk of disability and mortality. Therefore, the aim of osteoporosis treatment is to reduce the risk of fractures. Therefore, experts from the UK in 2019 developed and put into practice a fracture risk stratification system, on the basis of which a decision is made on the treatment of patients with osteoporosis. So patients with a very high risk of fractures need to prescribe anabolic therapy, followed by the appointment of antiresorptive drugs. Patients at high risk – the appointment of antiresorptive therapy, and if it is ineffective, the appointment of anabolic therapy. Patients with low and intermediate risk are recommended dynamic monitoring with constant reassessment of the risk of fractures. This conclusion completely changes the existing paradigm of osteoporosis treatment.

Keywords: Osteoporosis, bisphosphonates, denosumab, teriparatide, antiresorptive therapy, anabolic therapy, fracture risk stratification.

For citation: Lobanova K. G., Ushanova F. O. Diagnosis and treatment of osteoporosis: a paradigm shift. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 1(5): 65–73. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-09

Введение

Согласно российским клиническим рекомендациям, остеопороз (ОП) – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к возникновению низкоэнергетичных переломов [1]. Для снижения риска развития низкоэнергетичных переломов в 2019 г. в России была создана служба профилактики повторных переломов – «Прометей». По данным, опубликованным Беловой К. Ю. и соавт., на 10.03.2021 в регистр включены 387 пациентов, из которых 46,25% пациентов имели перелом проксимального отдела бедренной кости, 20,41% – перелом тел позвонков и 16,80% – перелом проксимального отдела плечевой кости [2].

Важно отметить, что наличие перелома в анамнезе увеличивает риск развития повторного перелома на 86% [3]. При этом смертность в течение первого года после перелома шейки бедра достигает 24% [4]. Не менее утешительная статистика касается и пациентов, для которых перелом шейки бедра не был летальным: до 60% таких больных не могут самостоятельно передвигаться или нуждаются в постоянном уходе [5]. Таким образом, своевременная диагностика и адекватное лечение ОП, направленные на предупреждение раз-

вития переломов, являются актуальнейшей проблемой современной эндокринологии.

Классификация остеопороза

В развитии ОП принимают участие как немодифицируемые, так и модифицируемые факторы риска. Факторы риска развития ОП представлены в таблице 1.

Таблица 1.
Факторы риска развития ОП [1, 6]

Немодифицируемые факторы риска	Модифицируемые факторы риска
– генетическая предрасположенность (азиаты, женский пол) – возраст	– дефицит витамина D – недостаточное потребление кальция – чрезмерное потребление фосфатов – малоподвижный образ жизни – чрезмерная механическая нагрузка – анаэробные физические упражнения – длительный прием: противосудорожных препаратов, глюкокортикостероидов и др. – химиотерапия – позднее менархе – хирургическая или нехирургическая менопауза до 45 лет – нервная анорексия – ожирение – хронический стресс – алкоголизм, курение

В зависимости от доминирования одних или других факторов риска, определяющих ключевую причину развития заболевания, ОП классифицируется на две большие группы: первичный (идиопатический) и вторичный. При этом первичный ОП подразделяется на идиопатический, который поражает костную ткань детей и подростков; постменопаузальный, ассоциированный с периодом постменопаузы, поражающий женщин в возрасте от 50 до 75 лет, и старческий (сенильный), встречающийся, как правило, у лиц старше 75 лет [1, 6].

Вторичный ОП может быть связан с приемом лекарственных препаратов, с эндокринопатиями, ревматологическими заболеваниями и опухолями костей, метастазами в кости и др., однако его распространенность не превышает 5% [6].

Таким образом, в клинической практике наиболее часто встречается постменопаузальный ОП, основными причинами возникновения которого являются дефицит эстрогенов и пожилой возраст, ассоциированные с активацией процессов костной резорбции и потерей костной массы соответственно.

Ремоделирование костной ткани

Костная ткань – динамическая структура, способная к полной регенерации за счет существования последовательно сменяющих друг друга фазы формирования костной ткани и фазы резорбции. Цикличность процессов формирования и резорбции кости называется костным ремоделированием. Ремоделирование начинается во внутриутробном периоде и продолжается на протяжении всей жизни [6]. Длительность ремоделирования в норме составляет около 200 дней, однако продолжительность данного процесса может быть изменена при патологии. Так, при тиреотоксикозе и первичном гиперпаратиреозе длительность ремоделирования уменьшается до 100 дней, а при тяжелом гипотиреозе или после лечения бисфосфонатами может увеличиваться до 1000 дней [7].

Ремоделирование костной ткани протекает в несколько этапов, осуществляется остеокластами, остеобластами и остеоцитами и контролируется факторами роста (трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β), колониестимулирующий фактор макрофагов(M–CSF)), активаторами рецепторов ядерного фактора каппа-бета (RANK) и их лигандом (RANKL), остеопротегерином (ОПГ), путем Wnt и гормонами (паратиреоидным гормоном (ПТГ), витамином D, кальцитонином, ГКС) [6].

Полный цикл костного ремоделирования включает в себя фазы резорбции, реверсии, формирования и минерализации. Активация резорбции костной ткани происходит за счет слаженной работы пути RANKL/RANK, который способствует дифференцировке гемопоэтических клеток в остеокласты, основной функцией которых является резорбция костной ткани. Важно отметить, что ключевым звеном активации пути RANKL/RANK являются зрелые остеобласты, которые на своей поверхности экспрессируют RANKL, связывающийся с мембранным рецептором RANK на мононуклеарных предшественниках остеокластов, превращая преостеокласты в активные остеокласты. Дифференцировка остеокластов ингибируется рецептором-ловушкой ОПГ. Данный белок взаимодействует с RANKL, не давая ему связаться с RANK. Важно отметить, что экспрессия ОПГ, а также RANKL контролируется эстрогенами: эстрогены увеличивают ОПГ и снижают RANKL, тем самым предотвращая бесконтрольную резорбцию костной ткани [7]. Схожими эффектами в отношении ОПГ и RANKL обладает ПТГ: краткосрочное повышение уровня данного гормона в крови увеличивает ОПГ и снижает экспрессию RANKL. Длительное же повышение уровня ПТГ ассоциировано с противоположным эффектом: снижением ОПГ и увеличением экспрессии RANKL на поверхности остеобластов [7]. Таким образом, дефицит эстрогенов и хроническое повышение уровня ПТГ сопровождаются увеличением продолжительности фазы резорбции костной ткани за счет гиперактивации RANKL, поэтому гуманизированное моноклональное антитело против RANKL (деносумаб) по сравнению с бисфосфонатами является предпочтительным в отношении снижения риска переломов, ассоциированных с постменопаузальным ОП и ОП, возникшим на фоне гиперпаратиреоза [6, 8].

Фаза резорбции костной ткани сменяется фазой реверсии, когда остеокласты начинают замещаться клетками-предшественниками остеобластов. Когда предшественники остеобластов полностью превращаются в остеобласты, вытесняя из костного матрикса остеокласты, начинается фаза формирования. Остеобласты активно синтезируют коллаген 1 типа, замуровывая себя в коллагеновые кольца и превращаясь в остеоциты. После образования органического матрикса происходит минерализация костной ткани, после чего следует фаза покоя, сменяющаяся следующим циклом ремоделирования [6].

Контролирует процесс образования остеобластов путь Wnt. Путь Wnt представляет собой комплекс гликопротеинов, запускающих процессы дифференцировки клеток-предшественников за счет активации трансмембранных рецепторов липопротеинов низкой плотности 5 и 6 типа (LRP5 и LRP6) [7]. Передача сигналов Wnt является основной мишенью для разработки терапевтических агентов, действующих на процессы костного ремоделирования. Одним из наиболее многообещающих терапевтических подходов является инактивация белка склеростина моноклональными антителами, что в свою очередь будет приводить к усилению костеобразования. Дело в том, что склеростин – это белок, который продуцируют остеоциты. Взаимодействие склеростина с LRP5 и с LRP6 приводит к предотвращению костеобразования за счет ингибирования сигналов пути Wnt. Более того, склеростин способен снижать ОПГ и увеличивать RANKL, контролируя активность остеокластов. Таким образом, инактивация белка склеростина ассоциирована как с активацией остеогенеза, так и с ингибированием резорбции костной ткани. В связи с тем, что синтез склеростина увеличивается под действием ГКС и гипергликемии и снижается при гипоэстрогенемии и повышенном уровне ПТГ, моноклональные антитела против склеростина могут быть оправданы в большинстве случаев ОП [6, 9].

В настоящее время проводятся клинические исследования различных препаратов-антител к склеростину: ромосозумаба, блосозумаба и др. Наиболее масштабным исследованием, оценивающим динамику минеральной плотности костной ткани (МПК) и риск переломов на фоне 12-месячной терапии ромосозумабом в дозе 210 мг/3 месяца по сравнению с плацебо у женщин с постменопаузальным ОП является исследование FRAME. Данные 3 фазы исследования показали, что Ромосозумаб был ассоциирован с увеличением МПК по сравнению с плацебо: на 12,3% в поясничном отделе позвоночника (95% ДИ 11,9, 12,6; $p < 0,001$), на 5,2% в бедренной кости (95% ДИ 5,0, 5,5; $p < 0,001$) и на 5,0% в шейке бедренной кости (95% ДИ 4,7, 5,4; $p < 0,001$). Более того, ромосозумаб более эффективно снижал риск переломов по сравнению с плацебо: перелом вне позвоночника (1,4% против 3,0%; $p = 0,004$), новый перелом позвонка (0,4% против 2,1%).; $p < 0,001$), перелом бедра (0,2% против 0,6%; $p = 0,092$) [10]. Важно отметить, что исследование STRUCTURE показало, что ромосозумаб превосходит терипаратид в отношении увеличения костной массы и прочности кости [11]. В настоящее время препарат одобрен FDA для лечения ОП, внесен в европейские (Великобритания) и американские рекомендации по лечению ОП, но не зарегистрирован на территории РФ.

Диагностика остеопороза

До возникновения перелома ОП долгое время может не диагностироваться в связи с тем, что для данного заболевания не характерны явные клинические закономерности [5]. Возникновение низкоэнергетичного перелома, то есть перелома, возникшего без дополнительной физической силы, само по себе указывает на наличие ОП вне зависимости от значений FRAX и показателей двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии) [1].

Возникновение перелома сопряжено с болью, нарушением функции, соответствующей рентгенологической картиной. Однако компрессионные переломы позвоночника длительное время могут не диагностироваться в связи со стертостью клинической картины. Тем не менее, при наличии компрессионного перелома позвоночника можно выделить некоторые специфические признаки ОП. Возможные клинические проявления компрессионного перелома позвоночника представлены на рисунке 1.

- Снижении роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более за всю жизнь.
- Наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишней кожи»).
- Расстояние между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев.
- Невозможность полностью распрямиться (появление расстояния от стены до затылка).
- Кифотическая деформация грудной клетки.
- «Выпячивание» живота.

Рисунок 1. Клинические проявления компрессионного перелома позвоночника у лиц с ОП [1, 6]

Принимая во внимание тот факт, что до развития низкоэнергетичного перелома ОП не имеет клинических проявлений, всем пациентам, подозрительным в отношении наличия данного заболевания (особенно женщины в периоде постменопаузы, мужчины старше 50 лет), на этапе сбора анамнеза необходимо оценивать индивидуальную 10-летнюю вероятность патологического перелома с использованием алгоритма FRAX (fracture risk assessment tool) [1].

FRAX – это компьютерный алгоритм, использующийся с 2008 г., который на основании выявления клинических факторов риска оценивает 10-летнюю вероятность перелома бедренной кости и основных патологических переломов (суммарно переломы плечевой

и лучевой костей и тел позвонков) [12]. Ключевыми факторами риска ОП, которые анализируются алгоритмом FRAX, являются предшествующий перелом, перелом бедра у родителей, курение, прием ГКС, алкоголизм, наличие ревматоидного артрита и некоторых других причин вторичного ОП (сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа), мальабсорбция, цирроз печени, гипотиреоз и др.). Также алгоритмом учитываются пол, возраст, ИМТ, значение МПК бедренной кости, трабекулярный костный индекс (ТКИ) [13].

Стоит отметить, что в последние годы алгоритм FRAX совершенствуется. Так, например, если раньше с помощью алгоритма можно было определить низкий, средний и высокий риск развития перелома, на основании которого определялись необходимость проведения денситометрии и инициация лечения, то в соответствии с последними данными, опубликованными Британской Национальной Группой по ОП (UK National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)), градация риска включает в себя «очень высокий риск», требующий безотлагательной анаболической терапии [14].

Несмотря на то, что необходимость использования алгоритма FRAX на этапе скрининга прописала в алгоритмах 80 стран мира, данный калькулятор имеет некоторые ограничения: не учитывает дозу ГКС, наличие СД 2 типа и выраженность гипергликемии, не используется у детей и подростков, а также у лиц, получающих противоостеопоротическую терапию. Именно поэтому в течение последних лет активно разрабатываются новые калькуляторы. Примерами таких алгоритмов могут служить инструмент Garvan (разработан для населения Австралии) и инструмент Qfracture (разработан для населения Великобритании) [14]. В настоящее время оба калькулятора имеют ограничения, поскольку они не адаптированы для популяций, отличных от тех, которые включены в их разработку. Необходимы дополнительные доказательства, подтверждающие или отвергающие их широкое применение.

Клинически более оправданным является корректировка значения вероятности перелома бедренной кости и основных патологических переломов при анализе результатов, полученных с помощью FRAX. Так, в алгоритме FRAX в графе «прием ГКС» предполагается, что доза преднизолона составляет 2,5–7,5 мг. Именно поэтому экспертной группой ВОЗ рекомендовано увеличивать полученное значение риска перелома при приеме преднизолона (и других препаратов в пересчете на преднизолон) в более высоких дозах: увеличить риск переломов на 15% для больших остеопоротических переломов и на 20% для риска переломов бедра [14, 15]. Например, риск перелома бедра, оцениваемый в 2,0% по результатам FRAX, должен быть увеличен до 2,4%, если доза преднизолона у пациента превышает 7,5 мг/сут. Также при наличии у пациента СД 2 типа целесообразно в графе «ревматоидный артрит» указать «да» [16]. Однако данная манипуляция может применяться только в том случае, если ревматоидный артрит и СД 2 типа не сосуществуют у одного и того же пациента.

Таким образом, несмотря на то, что результаты FRAX помогают стратифицировать риск переломов и определять точку терапевтического вмешательства, не стоит пренебрегать проведением денситометрии с расчетом ТКИ. С одной стороны, МПК бедренной кости, а также значение ТКИ, полученные при помощи денситометрии, могут указываться во FRAX и улучшать результаты калькулятора. Так, согласно экспертной группе из Великобритании, в случае, если значению денситометрии не соответствуют показатели FRAX, то FRAX следует пересчитать с включением результатов МПК шейки бедра и ТКИ. При этом важно отметить, что ТКИ является независимым о МПК показателем [14]. С другой стороны, на основании данных денситометрии оценивается эффективность проводимого лечения, тогда как FRAX не рекомендуется в качестве инструмента для поэтапного контроля заболевания [13, 14].

Что касается маркеров костной резорбции и костеобразования, то их исследование с целью диагностики ОП не одобрено, так как в настоящее время отсутствует стандартизированная модель диагностики маркеров костного обмена в крови и моче, и имеется множество факторов, влияющих на уровень данных показателей (пол, возраст, этническое происхождение) [1, 14, 18]. Тем не менее, уровни маркеров костного метаболизма могут предсказывать скорость потери костной массы у женщин в периоде постменопаузы или у женщин, получающих лечение по поводу рака молочной железы [14]. Более того, верхненормальные значения С-концевого телопептида коллагена и/или N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови следует рассматривать как дополнительный фактор для инициации остеопоротической терапии у женщин с остеопенией, находящихся в периоде постменопаузы [19, 20]. Также маркеры костного метаболизма целесообразно исследовать пациентам до и через 3 месяца после инициации лечения с целью ранней оценки эффективности проводимой терапии. При этом для оценки эффективности антирезорбтивной терапии целесообразно исследовать маркеры резорбции костной ткани (например, С-концевой телопептид в крови), а для оценки эффективности анаболической терапии – маркеры костеобразования (например, N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови) [1, 14, 18].

Также всем пациентам с подозрением на наличие ОП или с установленным ОП целесообразно проведение клинического и биохимического анализов крови, которые помогают исключить наличие вторичного ОП и определить противопоказания для назначения тех или иных остеопоротических препаратов. Так, при первичном ОП клинический анализ крови не имеет

специфических изменений. В то же время, диагностированные на основании клинического анализа крови активное воспаление, выраженное повышение СОЭ или анемия могут являться причинами вторичного ОП (ревматологические заболевания, онкологические заболевания, в том числе множественная миелома), требующего активного лечения основной патологии [17].

Более того, всем пациентам с наличием ОП целесообразно исследование альбумина, кальция общего с расчетом скорректированного по альбумину кальция, фосфора, магния, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации, глюкозы, исследование активности щелочной фосфатазы, уровня ПТГ. Дело в том, что значения СКФ, глюкозы, ПТГ позволяют исключить такие причины вторичного ОП, как хроническая болезнь почек, СД, ПГПТ. Более того, минеральные нарушения и повышение щелочной фосфатазы могут являться ориентирами в выборе противоостеопоротической терапии. Так, гипокальциемия – противопоказание для назначения бисфосфонатов и деносумаба. Гиперкальциемия и повышение ЩФ – противопоказание для назначения терипаратида. Снижение СКФ менее 30 мл/мин/1,73м^2 – противопоказание для приема бисфосфонатов и терипаратида. Важно, что деносумаб может быть использован на любой стадии ХБП [6, 17].

Таким образом, современная диагностика ОП основана на комплексной оценке факторов риска ОП, значениях МПК (в особенности, бедренной кости) и ТКИ, полученных при проведении денситометрии. К дополнительным методам диагностики относят общеклинический и биохимический анализы крови, позволяющие исключить наличие вторичного ОП. Оценку маркеров костной резорбции и костеобразования целесообразно использовать в качестве ранних маркеров эффективности проводимого лечения.

Различные подходы к градации риска остеопоротических переломов

Появляется все больше данных о том, что стратификация лечения в соответствии с исходным риском развития перелома существенно улучшит качество медицинской помощи больным ОП. Дело в том, что выявление наиболее уязвимых в отношении риска развития перелома пациентов позволит оптимизировать тактику ведения и устранить имеющийся пробел в лечении ОП. Так, Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам ОП и остеоартрита (ESCEO) впервые в 2019 г. опубликовало рекомендации по стратификации лечения ОП в зависимости от риска развития перелома. Отличительной особенностью данных рекомендаций было то, что эксперты заявили: пациентам с очень высоким риском переломов целесообразно назначать анаболическую терапию (терипаратид, абалопаратид или ромосозумаб) с последующим переходом на антирезорбтивную терапию для поддержания прироста МПК и снижения риска переломов [21]. Эта рекомендация имеет сильную доказательную поддержку. Так, в ряде исследований было показано, что анаболическая терапия по сравнению с антирезорбтивной терапией демонстрирует более быстрое и выраженное снижение риска переломов [22, 23]. Однако внедрение данной рекомендации в клиническую практику сопряжено с некоторыми трудностями. Во-первых, как выявить пациента с очень высоким риском? Во-вторых, какой анаболический препарат выбрать? И, в-третьих, какая должна быть продолжительность анаболической терапии и последующей антирезорбтивной терапии? [24].

Что качается выявления группы лиц, имеющих очень высокий риск перелома, то в настоящее время эксперты разных стран не имеют единого решения данного вопроса. Так, эксперты ESCEO и эксперты Международного Фонда ОП (International Osteoporosis Foundation (IOF)) рекомендуют проводить градацию риска переломов на основании значений FRAX: 10-летняя вероятность большого остеопоротического перелома у человека по данным FRAX превышает абсолютный риск (точку терапевтического вмешательства) не менее, чем на 20% (в 1,2 раза) [25, 26, 27]. Аналогичный подход прописан в рекомендациях Британской национальной группы по ОП [14]. Эндокринное общество США использует комплексный подход, основанный на совокупности двух признаков: наличие низкоэнергетического перелома в анамнезе и значение Т-критерия ⩽ –2,5 или наличие множественных переломов позвоночника [18]. В отечественных рекомендациях отсутствует четкое определение термина «очень высокий риск перелома» [1]. Градация риска переломов на умеренный и высокий риск, предложенная Экспертной группой Российской ассоциации по остеопорозу в 2019 г., представлена в таблице 2 [28].

Таблица 2.
Градация риска переломов, предложенная Экспертной группой Российской ассоциации по остеопорозу в 2019 г. [28].

Умеренный риск переломов	Высокий риск переломов
Отсутствуют переломы в анамнезе (Т-критерий < –2,5 SD или 10-летний риск основных остеопорозных переломов по FRAX выше порога вмешательства).	*В анамнезе перелом позвонка, проксимального отдела бедренной кости, два и более перелома костей периферического скелета* при любом значении МПК и любой величине FRAX.
В анамнезе один низкоэнергетический перелом (кроме перелома позвонка или проксимального отдела бедренной кости) (Т-критерий > –2,5 SD или 10-летний риск основных остеопорозных переломов по FRAX ниже 30%.	*Перелом любой локализации* + Т-критерий ⩽ –2,5 СО или 10-летний риск основных остеопорозных переломов по FRAX ⩾ 30%.

Таким образом, очевидно, что в настоящее время нет единого мнения о способе выявления лиц, имеющих очень высокий риск переломов. Однако стоит предположить, что наличие низкоэнергетичного перелома позвонка или проксимального отдела бедра или наличие множественных переломов в анамнезе, значение Т-критерия ⩽ –2,5 и значения 10-летнего риска основных остеопорозных переломов по FRAX ниже 30% определяют пациента в группу очень высокого риска развития перелома, что требует немедленного назначения анаболической терапии.

Классический подход к лечению пациентов с остеопорозом

Классический подход к лечению пациентов с ОП базируется, прежде всего, на определении риска развития перелома, определяемого на основании наличия или отсутствия низкоэнергетичного перелома в анамнезе, значений МПК и значений 10-летнего риска основных остеопорозных переломов по FRAX. При этом смена терапии в случае ее неэффективности/непереносимости производится от таблетированных к парентеральным бисфосфонатам или деносумабу и затем к анаболической терапии [28]. Важно отметить, что в Российской Федерации терипаратид введен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных агентов, поэтому препарат назначается по решению врачебной комиссии как дорогостоящее лечение на 24 месяца. В связи с этим, если в мировой практике оправданно использование терипаратида у лиц с тяжелым ОП с наличием низкоэнергетичных переломов тел позвонков в анамнезе вне зависимости от значений МПК, то в России, как правило, терипаратид назначается при неэффективности/непереносимости альтернативной терапии [1]. Классическая схема лечения ОП представлена на рисунке 2.

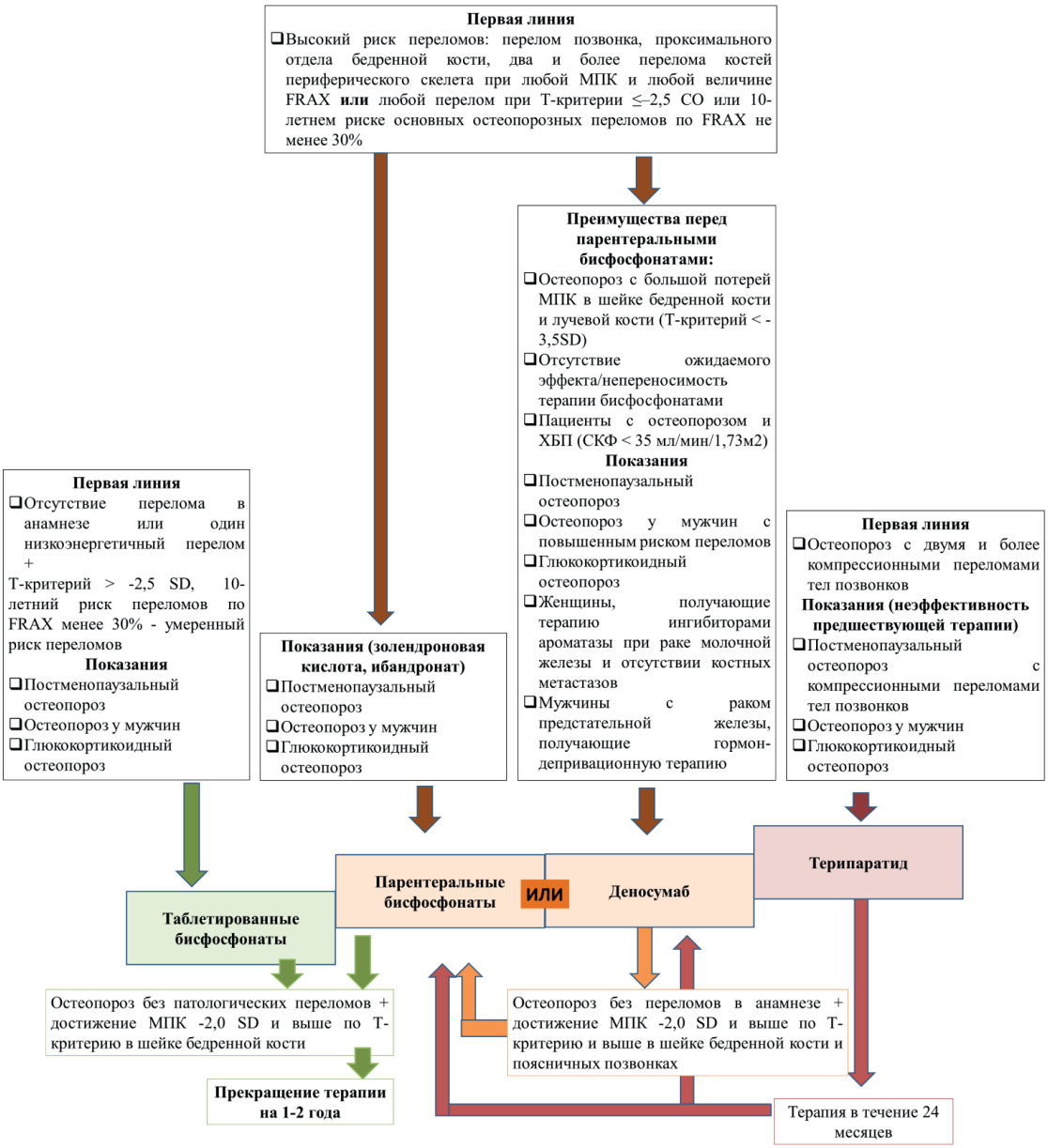


Рисунок 2. Классическая схема лечения ОП [1, 28]

Примечание: 1. Подразумевается, что всем пациентам назначаются кальций в дозе 500–1000мг/сутки и колекальциферол в дозе не менее 800 МЕ/сутки (в зависимости от уровня кальция и 25-ОН-витД в крови) [1]. 2. В случае неэффективности/непереносимости предшествующей терапии смена лекарственных препаратов, как правило, проводится от таблетированных бисфосфонатов к парентеральным бисфосфонатам или деносумабу. В случае неэффективности/непереносимости антирезорбтивной терапии назначается терапаратид.

Однако часто в клинической практике старт и смена терапии производятся с учетом пожеланий пациента (ввиду высокой стоимости/недоступности лекарственных агентов). При этом не учитывается градация тяжести ОП и риск переломов, кроме как наличие или отсутствие перелома в анамнезе. Врач самостоятельно принимает решение о том, какой терапевтический агент выбрать на основании собственного суждения о тяжести заболевания и риске развития перелома. Именно поэтому в настоящее время терапия ОП назначается в любой последовательности. Такой не всегда обоснованный подход к ведению пациентов с ОП привел к тому, что с 2012 г. не отмечается снижения количества переломов бедра, хотя в период с 2002 по 2012 гг. наблюдалось прогрессивное снижение количества данных переломов (объяснялось появлением на рынке эффективных противоостеопоротических агентов) [29].

В 2019 г. рабочая группа из Великобритании впервые озвучила предложение о принципах лечения пациентов с использованием новой градации риска переломов, включающей в себя низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск развития переломов [30]. В том же году данное заявление было закреплено в клиническом руководстве Великобритании по лечению ОП и прописано в клиническом руководстве США 2022 г. [14, 18]. Схема лечения пациентов с ОП в зависимости от градации риска развития переломов представлена на рисунке 3.

Примечание: подразумевается, что всем пациентам назначаются кальций в дозе 500–1000мг/сутки и колекальциферол в дозе не менее 800 МЕ/сутки (в зависимости от уровня кальция и 25-ОН-витД в крови) [1].

Важно отметить, что в руководствах Великобритании и США было уделено особое внимание группе лиц, обладающих высоким и очень высоким риском развития перелома. При этом группе с умеренным риском развития перелома рекомендовано осуществлять профилактику падений, принимать препараты кальция и витамина D (при наличии показаний) и каждые 2–4 года повторно оценивать риск развития переломов [14, 18]. Пациентам с высоким риском развития переломов рекомендовано назначение бисфосфонатов или деносумаба, а в случае непереносимости анти-

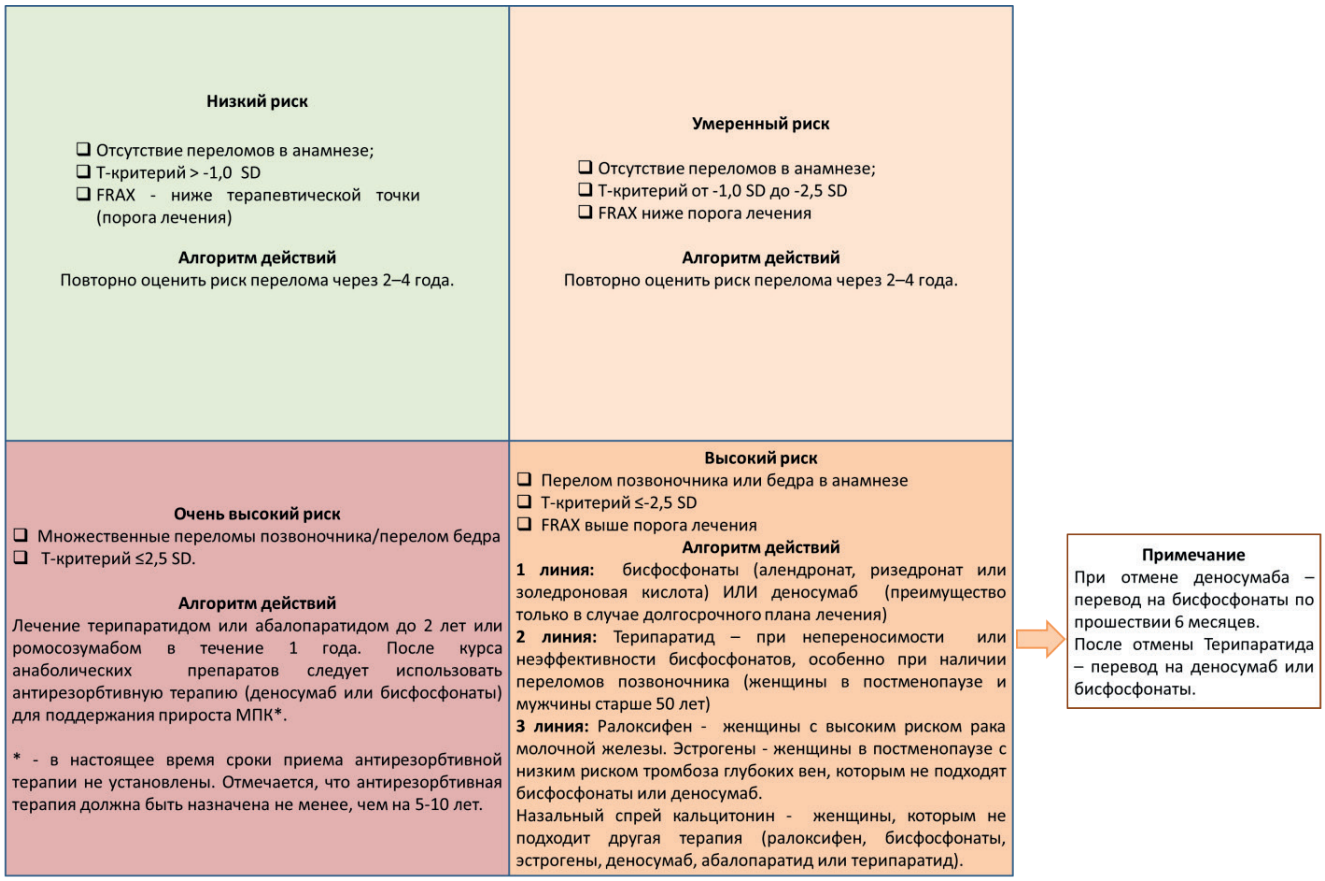


Рисунок 3. Схема лечения пациентов с ОП в зависимости от градации риска развития переломов [14, 30]

резорбтивной терапии или при наличии переломов тел позвонков – рассмотреть возможность назначения терипаратида [14, 18]. Важно отметить, что эти рекомендации существенно не отличаются от рекомендаций Экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу 2019 г. [1, 28]. Отличительной особенностью руководств Великобритании и США по остеопорозу является тактика лечения пациентов при очень высоком риске развития переломов. Таким группам лиц было рекомендовано назначение анаболической терапии (терипаратид, абалопаратид или ромосозумаб) с последующим переходом на антирезорбтивную терапию (бисфосфонаты или деносумаб). Данное заявление обосновывается рядом клинических исследований, показывающих превосходство анаболической терапии в отношении эффективности и быстроты действия по сравнению с антирезорбтивной терапией [22, 23, 31]. Более того, имеются данные, показывающие, что первоочередное назначение антирезорбтивной терапии является более оправданным. Примером может являться рандомизированное контролируемое исследование DATA-Switch, проведенное на женщинах в периоде постменопаузы, в котором оценивалась эффективность терапии терипаратидом 20 мг/сутки с последующим переходом на деносумаб 60 мг/6 месяцев по сравнению с лечением деносумабом 60мг/6 месяцев с последующим переходом на терапипатид 20 мг/сутки. В исследовании было показано, что через 4 года лечения в группе, получающей терапию терипаратидом с переходом на деносумаб, отмечалось увеличение МПК бедра на 6,6%, МПК шейки бедра на 8,3%. Напротив, в группе, получающей терапию деносумабом с последующим переходом на терипаратид, прирост МПК бедра составлял 2,8%, шейки бедра – 4,9%, то есть примерно в два раза меньше по сравнению с последовательностью терапиратид-деносумаб [32]. Схожие результаты были получены в исследовании Cosman и соавт., в котором оценивался прирост МПК в зависимости от того, когда назначался ромосозумаб: до или после антирезорбтивной терапии. Так в исследовании было показано, что назначение ромозозумаба до антирезорбтивной терапии ассоциировано с большим приростом МПК бедра и поясничного отдела позвоночника [33]. Более того, имеется ряд исследований, демонстрирующих, что одновременная терапия терипаратидом и бисфосфонатами ассоциирована со снижением способности ПТГ к стимулированию моделирования костной ткани [34, 35]. Таким образом, последовательная терапия с первостепенным назначением анаболических препаратов является наиболее оправданной по сравнению с одновременным назначением анаболических и антирезорбтивных агентов.

Вероятно, одновременное назначение анаболических агентов и антирезорбтивных препаратов приводит к тому, что антирезорбтивные препараты предотвращают активацию остеокластов, необходимую для своевременной дифференцировки предшественников остеобластов в активные остеобласты, на которые непосредственно действует ПТГ (анаболический препарат). Однако длительное и тоническое действие ПТГ сопряжено с ингибированием ОПГ и увеличением экспрессии RANKL, что приводит к гиперактивации остеокластов. Для того, чтобы это предотвратить, необходимо своевременно отменить анаболическую терапию и назначить антирезорбтивную терапию, направленную на ингибирование активности или дифференцировки остеокластов [36]. Таким образом, встает вопрос о длительности анаболической терапии и длительности последующей антирезорбтивной терапии.

В настоящее время накоплено ограниченное количество данных о длительности анаболической и антирезорбтивной терапии у пациентов с очень высоким риском переломов. Тем не менее, стоит отметить, что терапия терипаратидом сопряжена с риском развития остеосаркомы, поэтому препарат не стоит назначать длительностью более 2-х лет [24]. Учитывая тот факт, что абалопаратид является селективным активатором рецептора паратгормона 1 типа и, следовательно, обладает схожим с терипаратидом механизмом действия, у данного препарата также имеется некоторая осторожность в отношении развития остеосаркомы. Согласно данным клинического исследования III фазы ACTIVE и исследования ACTIVExtend, 18-месячный курс лечения абалопаратидом хорошо переносится и приводит к значительному увеличению МПК и снижению риска переломов без увеличения риска развития остеосаркомы [37]. В настоящее время препарат одобрен FDA, но не зарегистрирован в Европе и на территории РФ. В отношении ромосозумаба исследование FRAME показало, что использование препарата в виде двух подкожных инъекций (210 мг) один раз в месяц в течение 12 месяцев является эффективным в отношении прироста МПК и безопасным со стороны сердечно-сосудистых рисков [10].

Данные о длительности антирезорбтивной терапии после курса анаболической терапии у пациентов с очень высоким риском переломов резко ограничены. Именно поэтому в настоящее время сроки приема антирезорбтивной терапии не установлены. Однако экспертами из Великобритании отмечается, что антирезорбтивная терапия должна быть назначена на срок не менее 5–10 лет [14].

Заключение

ОП ассоциирован с риском переломов. В свою очередь низкоэнергетичные переломы связаны с высокой инвалидизацией и летальности пациентов. Это значит, что диагностика заболевания не должна базироваться только на подтверждении наличия ОП с помощью денситометрии или других инструментальных методов исследования. Диагностика ОП должна включать в себя совокупность методов: оценку факторов риска ОП,

данные МПК, ТКИ, значения 10-летней вероятности переломов по FRAX, на основании комплексной оценки которых возможна стратификация риска развития переломов с целью оказания своевременного лечения. Таким образом, решение о лечении должно приниматься не на основании МПК, а на основе категоризации оценки риска переломов с учетом индивидуальных клинических особенностей пациентов.

Литература/References

1. Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я. и соавт. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. от 21.04.2021 г. М., 2021 г., 82 с.
2. Белова К. Ю., Бублик Е. В., Гладкова Е. Н. и соавт. Первые результаты работы регистра пациентов с остеопорозом, включенных в службы профилактики повторных переломов. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;(2):211–218. https://doi.org/10.37586/2686–8636–2–2021–201–208.
3. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. A brief history of FRAX. Arch Osteoporos. 2018 Oct 31;13(1):118. doi: 10.1007/s11657-018-0510-0.
4. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006 Oct;61(10):1059–64. doi: 10.1093/gerona/61.10.1059.
5. Dyer SM, Crotty M, Fairhall N, et al. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. BMC Geriatr. 2016 Sep 2;16(1):158. doi: 10.1186/s12877-016-0332-0.
6. Aibar-Almazán A, Voltes-Martínez A, Castellote-Caballero Y, et al. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. Int J Mol Sci. 2022 Aug 21;23(16):9465. doi: 10.3390/ijms23169465.
7. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. Ann Clin Biochem. 2018 May;55(3):308–327. doi: 10.1177/0004563218759371.
8. Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. Semin Cell Dev Biol. 2022 Mar; 123:14–21. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.05.014.
9. Мамедова Е.О., Гребенникова Т. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я. Антитела к склеростину как новая анаболическая терапия остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21. – No3. – С. 21–29. doi: https://doi.org/10.14341/osteo10127.
10. Langdahl B, Hofbauer LC, Ferrari S, et al. Romosozumab efficacy and safety in European patients enrolled in the FRAME trial. Osteoporos Int. 2022 Dec;33(12):2527–2536. doi: 10.1007/s00198-022-06544-2.
11. Langdahl B. L., Libanati C., Crittenden D. B., et al. Romosozumab (Sclerostin Monoclonal Antibody) versus Teriparatide in Postmenopausal Women with Osteoporosis Transitioning from Oral Bisphosphonate Therapy: a Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. The Lancet, 2017, p. 1585–1594. doi:10.1016/s0140-6736(17)31613-6.
12. Oliveira MA, Moraes R, Castanha EB, et al. Osteoporosis Screening: Applied Methods and Technological Trends. Med Eng Phys.2022Oct;108:103887.doi:10.1016/j.medengphy.2022.103887.
13. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? Aging Clin Exp Res. 2020 Feb;32(2):187–196. doi: 10.1007/s40520-019-01432-y.
14. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos.2022 Apr 5;17(1):58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5.
15. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. Osteoporos Int.2011 Mar; 22(3):809–16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.
16. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, et al. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. J Bone Miner Res. 2018 Nov;33(11):1923–1930. doi: 10.1002/jbmr.3538.
17. Sobh MM, Abdalbary M, Elnagar S, et al. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. J Clin Med. 2022 Apr 24;11(9):2382. doi: 10.3390/jcm11092382.
18. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et all. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2022 Oct;33(10):2049–2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.
19. Nishizawa Y, Miura M, Ichimura S, et al. Executive summary of the Japan Osteoporosis Society Guide for the Use of Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2018 Edition). Clin Chim Acta. 2019 Nov; 498:101–107. doi: 10.1016/j.cca.2019.08.012.
20. Tian, A., Ma, J., Feng, K. et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. J Orthop Surg Res 14, 68 (2019). https://doi.org/10.1186/s13018–019–1100–6.
21. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020;31:1–12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3
22. Kendler D., Marin F., Zerbini C., et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2018; 391:230–240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2
23. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med. 2017;377:1417–1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322
24. Curtis EM, Reginster JY, Al-Daghri N, et al. Management of patients at very high risk of osteoporotic fractures through sequential treatments. Aging Clin Exp Res. 2022 Apr;34(4):695–714. doi: 10.1007/s40520-022-02100-4.
25. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020;31:1–12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.
26. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019;30:3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
27. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. Osteoporos Int. 2017; 28:2023–2034. doi: 10.1007/s00198-017-4009-0
28. Мазуров В. И., Лесняк О. М., Белова К. Ю. и соавт. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция. Профилактическая медицина. 2019; 22(1):57–65. https://doi.org/10.17116/profmed20192201157
29. Lewiecki EM, Wright NC, Curtis JR, et al. Hip fracture trends in the United States, 2002 to 2015. Osteoporos Int. 2018 Mar;29(3):717–722. doi: 10.1007/s00198-017-4345-0.
30. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1595–1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221.
31. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:1623–1630. doi: 10.1210/jc.2019-00192
32. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. Lancet. 2015 Sep 19;386(9999):1147–55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5.
33. Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. Osteoporos Int. 2022 Jun;33(6):1243–1256. doi: 10.1007/s00198-021-06174-0.
34. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Aug;91(8):2882–7. doi: 10.1210/jc.2006-0190.
35. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Apr;95(4):1838–45. doi: 10.1210/jc.2009-1703.
36. Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Aug 1;8(8): a031237. doi: 10.1101/cshperspect.a031237.
37. Brent MB. Abaloparatide: A review of preclinical and clinical studies. Eur J Pharmacol. 2021 Oct 15;909:174409. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174409.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Лобанова Кристина Геннадьевна** – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044–1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru.

Ушанова Фатима Омариевна – 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 контакт с редакцией: miss.sapog@mail.ru.

Рукопись получена 27.02.2024. **Рецензия получена** 21.03.2024. **Принята к публикации** 02.04.2024.

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

***Kristina G. Lobanova** – Can. Sci. (Med.), assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044–1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru.

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

***Corresponding author:** miss.sapog@mail.ru.

Received: 27.02.2024. **Revision Received:** 21.03.2024. **Accepted:** 02.04.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-10
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай / Clinical case

Синдром мнимого избытка минералокортикоидов: клинический случай

Нуралиева Н. Ф., Лавренюк А. А., Аджиасанова М. Ж., Юкина М. Ю., Чугунов И. С., Платонова Н. М., Трошина Е. А.

Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Синдром мнимого избытка минералокортикоидов (МИМ) – редкое генетическое заболевание, характеризующееся ювенильной гипертензией, гипокалиемией, супрессией ренина и альдостерона. Синдром МИМ обусловлен мутацией в гене HSD11B2, который кодирует 11β-гидроксистероиддегидрогеназу 2 типа, превращающую кортизол в кортизон.
Целью статьи является описание клинического случая генетически подтвержденного (мутация c. 911A>G гена HSD11B2) синдрома МИМ. Заболевание манифестировало в первые годы жизни; пациенту назначались антагонисты минералокортикоидных рецепторов, препараты калия, калийсберегающие диуретики, другая антигипертензивная терапия. В связи с отсутствием стойкой нормотонии и нормокалиемии с 12 лет назначен дексаметазон. Вследствие неконтролируемой артериальной гипертензии и гипокалиемии развились осложнения (медуллярный нефрокальциноз, ремоделирование миокарда), а длительный прием дексаметазона привел к замедлению темпов полового созревания и снижению минеральной плотности костной ткани.

Ключевые слова: мнимый избыток минералокортикоидов, артериальная гипертензия, гипо- калиемия, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, дексаметазон.

Для цитирования: Нуралиева Н. Ф., Лавренюк А. А., Аджиасанова М. Ж., Юкина М. Ю., Чугунов И. С., Платонова Н. М., Трошина Е. А. Синдром мнимого избытка минералокортикоидов: клинический случай. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 1(5): 74–80. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-10

Syndrome of imaginary excess of mineralocorticoids: a clinical case

Nuralieva N. F., Lavrenyuk A. A., Adjiasanova M. Zh., Yukina M. Yu., Chugunov I. S., Platonova N. M., Troshina E. A.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The syndrome of apparent mineralocorticoid excess (AME) is a rare genetic disease characterized by juvenile hypertension, hypokalemia, suppression of renin and aldosterone. AME syndrome is caused by a mutation in the HSD11B2 gene, which encodes 11ß-hydroxysteroid dehydrogenase type 2, that converts cortisol into cortisone.
The purpose of the article is to describe a clinical case of genetically confirmed (mutation C.911A>G of the HSD11B2 gene) AME syndrome. The disease manifested in the first years of life; the patient was prescribed mineralocorticoid receptor antagonists, potassium preparations, potassium-sparing diuretics, and other antihypertensive therapy. Due to the absence of normotonia and normokalemia, dexamethasone has been prescribed since the age of 12. Due to uncontrolled arterial hypertension and hypokalemia, complications developed (medullary nephrocalcinosis, myocardial remodeling), and prolonged dexamethasone intake led to a slowdown in puberty and a decrease in bone mineral density.

Keywords: apparent mineralocorticoid excess, hypertension, hypokalemia, mineralocorticoid receptor antagonists, dexamethasone.

For citation: Nuralieva N. F., Lavrenyuk A. A., Adjiasanova M. Zh., Yukina M. Yu., Chugunov I. S., Platonova N. M., Troshina E. A. Syndrome of imaginary excess of mineralocorticoids: a clinical case. *FOCUS Endocrinology.* 2024; 1(5): 74–80. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-10

Введение

Синдром мнимого избытка минералокортикоидов (OMIM: 218030) – это орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся развитием в раннем детском возрасте артериальной гипертензии, гипокалиемии и метаболического алкалоза при низком уровне ренина и альдостерона. Заболевание обусловлено выраженным снижением функции фермента 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа (11β-HSD2) вследствие инактивирующей мутации в гене *HSD11B2* (16q22.1), кодирующем данный фермент.

Эпидемиология

Частота встречаемости заболевания, согласно базе данных Orphanet [1], составляет менее 1 случая на 1 000 000 детского населения. Так, с 1974 года, когда синдром был впервые описан, выявлено всего чуть более 100

случаев [2]. Предполагается большая частота данной патологии за счет недиагностированных случаев у пациентов с летальным исходом в первые дни жизни. Кроме того, сообщалось о высокой (около 7%) распространенности так называемого неклассического мнимого избытка минералокортикоидов. Наибольшее число случаев заболевания зарегистрировано в Омане. Причем 75% пациентов были рождены в близкородственных браках [3].

Патогенез

11β-HSD2 распространена во многих тканях-мишенях минералокортикоидов, таких как почки, слюнные железы, головной мозг, плацента и толстый кишечник, и обеспечивает превращение активного стероида кортизола в его неактивный метаболит – кортизон [4]. В ходе данной реакции образуется молекула NADH. Как известно, кортизол и альдостерон связывают минералокортикоидные рецепторы (MKP) с одинаковой аффинностью, при этом уровень циркулирующего кортизола в 100–1000 раз превышает таковой альдостерона. В то же время, кортизон не обладает аффинностью к минералокортикоидным рецепторам. Благодаря конвертации части кортизола в кортизон под действием 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа предупреждается его связывание с MKP. Большая часть кортизола все же связывается с минералокортикоидными рецепторами, однако при этом активации рецепторов препятствует молекула NADH [5]. Таким образом, роль 11β-HSD2 заключается в обеспечении селективной активации MKP альдостероном путем инактивации кортизола и образования NADH (рисунок 1). Полное или частичное снижение активности фермента приводит к накоплению кортизола и гиперстимуляции MKP [2]. В результате возникают патологические процессы, которые аналогичны таковым у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом: низкорениновая артериальная гипертензия, гипокалиемия, поражение органов-мишеней: почек, сердца, сосудов, и прочие изменения.

Важно отметить, что у пациентов не возникают признаки гиперкортицизма благодаря сохранной обратной отрицательной связи с АКТГ и кортикотропин-рилизинг-гормоном и прочим путям метаболизма

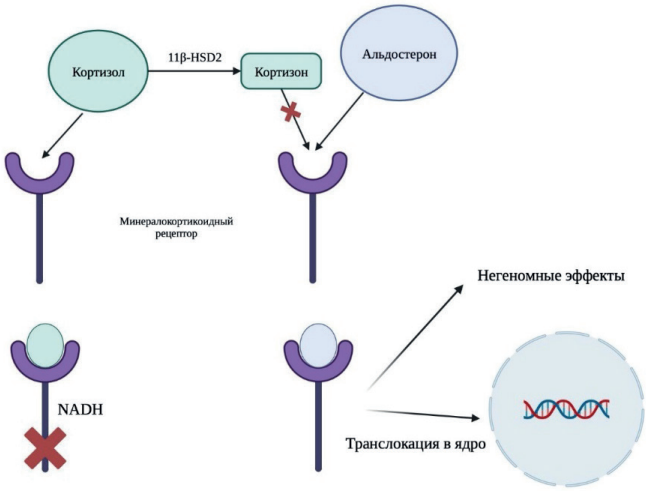


Рисунок 1. Взаимодействие альдостерона и кортизола с минералокортикоидным рецептором в норме

кортизола. При этом в моче определяется снижение метаболита кортизона – тетрагидрокортизона, а уровень метаболита кортизола – тетрагидрокортизола – не меняется (рисунок 2) [6].

Кроме того, различают так называемый неклассический синдром мнимого избытка минералокортикоидов, который развивается под действием экзогенных ингибиторов 11β-HSD2: солодки, триазольных фунгицидов [2].

Клиническая картина

Для детей с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов характерна низкая масса тела при рождении, что, вероятно, обусловлено недостаточной активностью 11β-HSD2 плаценты, в связи с чем повышается негативное влияние материнского кортизола на развитие плода [2]. После рождения сохраняются низкие темпы роста и прибавки массы тела. Основные клинические признаки заболевания возникают в детском возрасте. Отсутствие симптомов в первые месяцы, а иногда годы жизни, предположительно, обусловлено низким уровнем экспрессии минералокортикоидных рецепторов. При достижении максимального уровня у пациента развиваются артериальная гипертензия с повышением как систолического, так и диастолического давления, гипокалиемия и метаболический алкалоз. Гипокали-

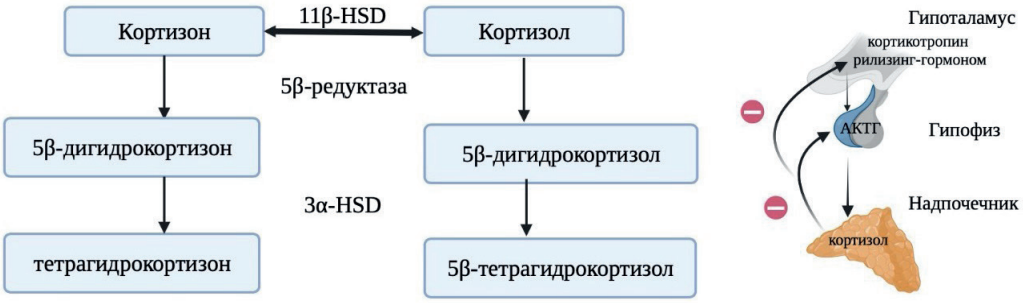


Рисунок 2. Метаболизм кортизола и кортизона

емия обуславливает развитие полиурии и полидипсии с последующим формированием медуллярного кистоза. Также отмечается повышение экскреции кальция, что приводит к развитию медуллярного нефрокальциноза с прогрессированием в хроническую болезнь почек [7]. На фоне гипокалиемии могут отмечаться рабдомиолиз и рвота [8]. Тяжелая артериальная гипертензия ассоциируется с поражением органов-мишеней, развитием гипертонической ретинопатии, ишемической нефропатии, кардиомегалии, гипертрофии миокарда левого желудочка, инфарктов миокарда. Кроме того, на фоне нарушения тонуса и целостности сосудистой стенки развиваются церебральная ишемия и инсульты.

Диагностика

Диагностика заболевания основана на анализе данных клинической картины, результатах лабораторных и генетических исследований. При лабораторном обследовании в крови отмечаются выраженная гипокалиемия, супрессия уровня альдостерона и ренина, снижение кортизона при нормальном уровне кортизола (что приводит к увеличению соотношения кортизол/кортизон).

В моче выявляется снижение соотношения натрий/калий, также определяются изменения уровня кортизона и соотношения кортизол/кортизон, аналогичные таковым в крови [9]. Кроме того, снижается уровень метаболита кортизона – тетрагидрокортизона – при нормальном уровне метаболита кортизола – тетрагидрокортизола. Соотношение тетрагидрокортизол/тетрагидрокортизон закономерно увеличивается.

Диагноз подтверждается на основании результатов генетического тестирования – выявления гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации гена *HSD11B2*. В настоящее время известно около 54 мутаций данного гена – наиболее часто в 3,4 и 5 экзонах [10]. В случае, если в семье генетически подтвержден синдром мнимого избытка минералокортикоидов у одного из детей, родителям при планировании последующих беременностей рекомендуется пренатальная диагностика. Важно отметить, что при гетерозиготных мутациях активность фермента в определенной степени сохраняется, что обусловливает мягкое течение заболевания, которое в таком случае называется неклассическим мнимым избытком минералокортикоидов и встречается относительно часто [11].

При обследовании пациента могут также выявляться и другие изменения, например, гиперкальциурия и протеинурия в анализе суточной мочи, нефрокальциноз при визуализирующих исследованиях почек, гипертрофия миокарда левого желудочка при эхокардиографии [2].

Лечение

Лечение классического синдрома мнимого избытка минералокортикоидов направлено на коррекцию основных жизнеугрожающих состояний – выраженной гипокалиемии и резистентной артериальной гипертензии. В первую очередь рекомендуется низкосолевая диета (менее 1 г соли в сутки) и увеличение потребления калийсодержащих продуктов. Медикаментозная терапия направлена на блокирование минералокортикоидных рецепторов при помощи препаратов-антагонистов (например, спиронолактон или эплеренон) и влияние на работу натриевого канала почек при помощи калийсберегающих диуретиков (например, триамтерен или амилорид), а также на снижение эндогенной продукции кортизола при помощи глюкокортикоида дексаметазона, который не обладает минералокортикоидной активностью [7]. При необходимости пациентам могут назначаться и антигипертензивные препараты других групп, а также препараты калия. Кроме того, в литературе описаны случаи стойкого регресса артериальной гипертензии и достижения нормокалиемии после трансплантации почки [6].

Препаратом первого ряда является спиронолактон, который может назначаться в достаточно высоких дозах. Так как в большинстве публикаций анализируются случаи заболевания у детей, дозы препаратов рассчитываются на вес. Спиронолактон является неселективным антагонистом минералокортикоидных рецепторов и воздействует также на глюкокорткиоидные, прогестероновые и андрогеновые рецепторы, в связи с чем может вызывать развитие побочных эффектов: у мужчин импотенцию и гинекомастию, у женщин – снижение либидо, нарушения менструального цикла. При применении препарата в детском возрасте существует риск замедления темпов полового созревания у мальчиков. В таких случаях возможна замена препарата на селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов – эплеренон. Однако необходимо отметить, что активность эплеренона составляет только 60% от таковой спиронолактона [12]. Также возможно назначение калийсберегающих диуретиков. Тиазидные диуретики должны применяться с осторожностью, так как могут усугубить гипокалиемию. Назначение дексаметазона обосновано у пациентов с отсутствием эффекта от терапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов и калийсберегающими диуретиками. Побочные эффекты терапии дексаметазоном хорошо известны. Назначение препарата в детском возрасте требует особой осторожности, в связи с увеличением риска задержки роста [7].

В России описаны единичные случаи синдрома МИМ [13]. Вместе с тем, с учетом крайне низкой распространенности, требуется накопление данных для расширения знаний об этой патологии с последующим анализом особенностей клинической картины и создания алгоритмов ведения когорты больных с МИМ. В связи с чем представляем описание паци-

ента с МИМ, который длительное время наблюдается в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Клинический случай

Пациент мужского пола родился в близкородственном браке: отец и бабушка по материнской линии являются троюродными братом и сестрой. Пробанд является пятым ребенком в семье. Двое старших детей в семье здоровы, дети от третьей и четвертой беременности (мальчик и девочка) скончались в младенческом возрасте: на первые и сороковые сутки жизни (рисунок 3). Генетическое обследование этим детям не проводилось. Пациент относит себя к национальности аварцев.

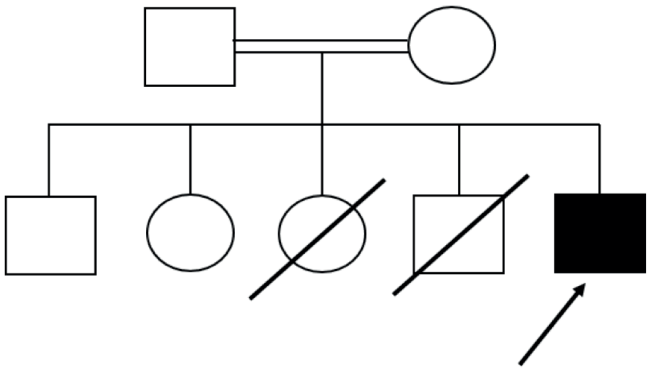


Рисунок 3. Родословная пациента

Больной родился в 2003 году на 36 неделе с массой тела 2600 г. С третьего месяца жизни отмечались подъемы температуры до фебрильных значений, ребенок перестал прибавлять в весе, начал обильно срыгивать. Необходимо отметить, что данные симптомы были в основном клиническими проявлениями врожденной генерализованной вирусной инфекции (цитомегаловирус + Эпштейна-Барра вирус + вирус герпеса человека 6 типа). На фоне заболевания у пациента даже развилась грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, по поводу чего в последующем был неоднократно прооперирован (в 2006 году дважды проводилась гастрофундопликация по Ниссену).

В 1 год 3 месяца лабораторно выявлена гипокалиемия 2,2 ммоль/л, получал инфузионную терапию калий хлоридом – без эффекта. В 2 года выявлены артериальная гипертензия с повышением артериального давления до 160/90 мм рт. ст, полиурия, полидипсия до 3 л/сут, лабораторно отмечалась гипокалиемия до 1,9 ммоль/л, алкалоз, изостенурия, данных за несахарный диабет и первичный гиперальдостеронизм получено не было. В 2006 году был заподозрен синдром мнимого избытка минералокортикоидов, инициирована терапия спиронолактоном 250 мг/сут и препаратами калия с положительным эффектом. На фоне проводимого лечения стойкой компенсации заболевания достичь не удавалось, возникали эпизоды повышения артериального давления до 170/120 мм рт. ст., а также гипокалиемия до 2,6 ммоль/л.

Далее пациент наблюдался в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где диагноз был подтвержден генетически: выявлена гомозиготная миссенс-мутация c. 911A>G (p.His304Arg) в гене *HSD11B2*. Долгое время получал антагонисты минералокортикоидных рецепторов, препараты калия и эпизодически амилорид, однако стойкой нормализации артериального давления и уровня калия крови не отмечалось. В связи с малой эффективностью терапии с 13 лет дополнительно назначен дексаметазон 0,5 мг/сут с постепенной титрацией дозы максимально до 1,25 мг/сут. (рисунок 4). За период наблюдения не удавалось достичь длительной нормализации показателей артериального

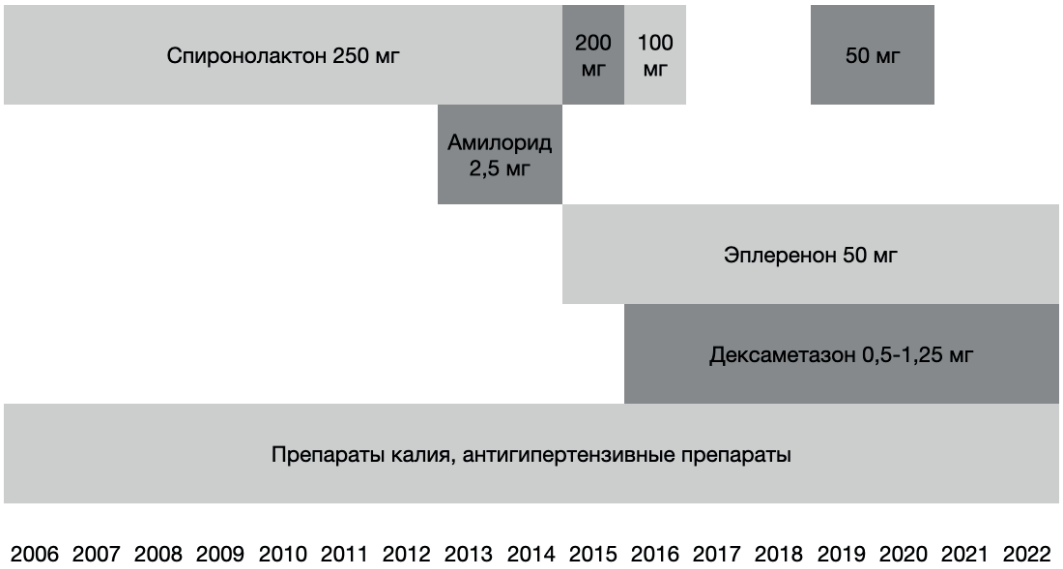


Рисунок 4. Препараты, принимаемые пациентом с момента манифестации заболевания

давления и калия. Вследствие неудовлетворительного контроля заболевания развились осложнения. Так, в 9 лет диагностированы двусторонний медуллярный нефрокальциноз, хроническая болезнь почек С1А2, а в 16 лет – концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка. Также в 13 лет на фоне терапии дексаметазоном отмечалось снижение темпов полового созревания.

В 2022 году в возрасте 19 лет пациент перешел под наблюдение взрослых эндокринологов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в Институте клинической эндокринологии. При поступлении (рисунки 5, 6) в отделение предъявлял жалобы на подъемы артериального давления до 160/100 мм рт. ст., боль в мышцах нижних конечностей, никтурию, жажду, сухость во рту, потливость. Отметим, что на момент поступления зоны роста, по данным рентгенографии кистей с лучезапястными суставами, были закрыты и пациент достиг конечного роста – 158 см. Отмечалась недостаточная масса тела – индекс массы тела составлял 17,2 кг/м^2. При общем осмотре обращал на себя внимание послеоперационный рубец по срединной линии (после операций гастрофундопликаций по Ниссену) без признаков воспаления, а также участок депигментации на животе – предположительно витилиго. При тонометрии отмечалось повышение артериального давления до 160/110 мм рт. ст.

Рисунок 5. Пациент на момент госпитализации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2022 году

Рисунок 6. Участок депигментации на животе пациента на момент госпитализации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2022 году

На момент поступления получал следующую терапию: эплеренон 25 мг утром и вечером, дексаметазон 0,5 мг утром в 9:00 и вечером в 21:00, калия аспарагинат 158 мг и магния аспарагинат 140 мг по 2 таблетки утром, днем и вечером, амлодипин 5 мг утром, при повышении давления выше 160/100 мм рт. ст. – моксинидин 0,2 мг.

По результатам обследования, проведенного в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: в анализах крови отмечалось снижение уровня калия до 2,2 ммоль/л, на ЭКГ определялись признаки гипокалиемии. При суточном мониторированием артериального давления зарегистрирована артериальная гипертензия до 156/89 мм рт. ст. в дневное и ночное время (night-peaker). Азотвыделительная функция почек была сохранена (креатинин 85 мкмоль/л, СКФ 114 мл/мин/1,73 м^2), однако определялась альбуминурия до 82 мг/сут, что соответствовало стадии хронической болезни почек С1А2; данных за гиперкальциурию не получено.

В условиях отделения проведена коррекция терапии: эплеренон заменен на спиронолактон с более выраженным калийсберегающим эффектом с постепенной титрацией дозы до 150 мг/сут. С учетом влияния дексаметазона на калийурез доза препарата уменьшена до 0,5 мг вечером; также увеличена доза перорального препарата калия (по 4 таблетки утром,

днем и вечером). Учитывая концентрическую гипертрофию миокарда и микроальбуминурию, дополнительно назначен препарат из группы ингибиторов ангиотензипревращающего фермента (эналаприл 20 мг утром и вечером). На фоне коррекции терапии достигнута нормотония (130/80 мм рт. ст.) и нормокалиемия (3,58 ммоль/л).

При обследовании на предмет осложнений терапии дексаметазоном данных за нарушения углеводного обмена (глюкоза 4,19 ммоль/л), эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки не получено. По результатам денситометрии минеральная плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) и шейке бедренной кости была ниже ожидаемой по возрасту: –2,5 SD и –2,7 SD по Z-критерию, соответственно. При рентгенографии позвоночника в боковой проекции выявлена начальная компрессия тела Th5 позвонка (до 5% потери массы). С учетом полученных данных проведено расширенное исследование показателей кальций-фосфорного обмена для исключения других возможных причин снижения минеральной плотности костной ткани. Зафиксировано повышение маркеров костного метаболизма (остеокальцин 175,5 нг/мл (24–70), β-кросслапс 4,1 нг/мл (0,1–0,85)) на фоне нормального уровня щелочной фосфатазы (63 Ед/л), кальция крови (после коррекции на альбумин 2,45 ммоль/л) и суточной мочи (5,02 ммоль/сут). Выявлена недостаточность 25(OH)витамина D (27,6 нг/мл (30–100)) и повышение уровня паратгормона (82,92 пг/мл), что было расценено как вторичный гиперпаратиреоз. Данных за гипогонадизм не получено (тестостерон 28,1 нмоль/л). С учетом необходимости длительного приема дексаметазона, для профилактики переломов рекомендована антиостеопоротическая терапия, включающая препараты кальция (кальция карбонат 500 мг + колекальциферол 200 МЕ по 1 таблетке днем), колекальциферол (50 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 2 месяцев) и бисфосфонаты (золедроновая кислота 5 мг/100 мл в/в капельно 1 раз в год или алендроновая кислота 70 мг 1 раз в неделю).

Обсуждение

Нами представлен типичный случай развития синдрома МИМ у пациента, рожденного в близкородственном браке. Несмотря на то, что ранее рожденным в браке детям, которые скончались на ранних сроках жизни, не проводилось генетическое тестирование, с учетом анамнеза пациента, мы не исключаем наличие у данных детей синдрома МИМ.

Также характерным для синдрома МИМ является и низкая масса тела при рождении у пациента. Заболевание манифестировало с яркой клинической картины: полиурии, полидипсии, выраженного повышения артериального давления, что является типичным для МИМ. Так же, как и в случае, описанном Папиж С. В. и соавт. [13], у пациента не удалось достичь стойкой нормотонии и нормокалиемии на фоне терапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов в высоких дозах, что потребовало назначения дексаметазона. Развитие у описанного нами больного медуллярного нефрокальциноза и гипертрофии миокарда левого желудочка, как осложнений длительно не компенсированной артериальной гипертензии, соответствует данным литературы [10].

Обнаруженная у больного мутация ранее описана в литературе врачами из Индии, которые наблюдали 16-летнего мальчика с синдромом МИМ [14]. Однако в клиническом случае, представленном авторами, родители пациента не являлись родственниками, заболевание манифестировало яркой клинической картиной, но в более позднем возрасте (5 лет), а конечный рост составил 164 см. На момент обследования у больного диагностированы осложнения длительной некомпенсированной гипертензии – медуллярный нефрокальциноз и гипертрофия миокарда левого желудочка. Необходимо также отметить, что пациенту не потребовалось назначать глюкокортикоиды, так как на фоне терапии спиронолактоном в комбинации с амлодипином, празозином, метопрололом была достигнута нормотония (к сожалению, дозы препаратов не указаны). Таким образом, требуется продолжить анализ клинических случаев с различными мутациями гена *HSD11B2* для изучения фенотип-генотипических корреляций.

Заключение

Синдром МИМ – это редкое генетическое заболевание, характеризующееся развитием низкорениновой артериальной гипертензии и гипокалиемического алкалоза в детском возрасте. Диагностика заболевания основывается на данных анамнеза, клинической картине, результатах лабораторных исследований и молекулярно-генетического тестирования. Лечение включает диетические рекомендации и назначение медикаментов – антагонистов МКР, которые могут назначаться в больших дозах, а также калийсберегающих диуретиков и других антигипертензивных препаратов. При недостаточной эффективности препаратов первой линии оправдано назначение дексаметазона в низких дозах. Однако такая терапия требует осторожности, особенно в детском возрасте.

Таким образом, нередко при курировании пациентов с орфанными заболеваниями, в том числе МИМ, возникают сложности, требующие обсуждения консилиумом врачей. В этой связи обследование и лечение таких больных должно проводиться в специализированных учреждениях с привлечением мультидисциплинарной команды. В дальнейшем возможно продолжить наблюдение за пациентами с помощью телемедицинских технологий.

Литература/References

1. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=320.
2. Lu Y. [и др.]. Apparent mineralocorticoid excess: comprehensive overview of molecular genetics // Journal of Translational Medicine. 2022. Т. 20. № 1.
3. Yau M. [и др.]. Clinical, genetic, and structural basis of apparent mineralocorticoid excess due to 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2017. № 52 (114). С. E11248–E11256.
4. Al-Harbi T., Al-Shaikh A. Apparent mineralocorticoid excess syndrome: Report of one family with three affected children // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2012. № 11–12 (25). С. 1083–1088.
5. Funder J. W. Apparent mineralocorticoid excess // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2017. Т. 165. С. 151–153.
6. Palermo M., Quinkler M., Stewart P. M. revisão Apparent Mineralocorticoid Excess Syndrome: An Overview. 2004.
7. Papizh S. V., Prikhodina L. S. Apparent mineralocorticoid excess syndrome: difficulties of diagnostics and treatment. Review and case report // Nephrology and Dialysis. 2018. № 4 (19). С. 455–465.
8. Tinawi M. Hypokalemia: A Practical Approach to Diagnosis and Treatment // Archives of Clinical and Biomedical Research. 2020. № 02 (04).
9. Tapia-Castillo A. [и др.]. Novel metabolomic profile of subjects with non-classic apparent mineralocorticoid excess // Scientific Reports. 2021. № 1 (11).
10. Fan P. [и др.]. Apparent mineralocorticoid excess caused by novel compound heterozygous mutations in HSD11B2 and characterized by early-onset hypertension and hypokalemia // Endocrine. 2020. № 3 (70). С. 607–615.
11. Carvaja C. A. [и др.]. Classic and nonclassic apparent mineralocorticoid excess syndrome // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020. Т. 105. № 4. С. E924–E936.
12. Леонова М. В. [и др.]. Эволюция антагонистов минералокортикоидных рецепторов: эплеренон и спиронолактон // Consilium Medicum. 2017. № 10 (19). С. 60-65.
13. Папиж С. В., Приходина Л. С. Синдром мнимого избытка минералокортикоидов: трудности диагностики и лечения. Литературный обзор и клиническое наблюдение. Нефрология и диализ. 2017. 19(4):455-465. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-455-465.
14. Verma S, Dabadghao P, Moirangthem A. Apparent Mineralocorticoid Excess – A Rare Cause of Endocrine Hypertension. Indian Pediatr Case Rep 2022;2:36-9.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка новых технологий диагностики и мониторинга опухолей коры надпочечников с использованием метаболомных и протеомных технологий», регистрационный номер 123021300098–7.

***Нуралиева Нурана Фейзуллаевна**, научный сотрудник отделения терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; email: dr.nuralievanf@yandex.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6876-3336

Лавренюк Анастасия Андреевна, ординатор ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: lavanasta.box@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7285-6874

Аджиасанова Мавиле Жемилевна, ординатор ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: adzhiasanova99@mail.ru

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н., заведующая отделением терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; email: kuronova@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8771-8300

Чугунов Игорь Сергеевич, к.м.н., заведующий детским отделением опухолей эндокринной системы ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; email: chugunov.igor@endocrincentr.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4915-1267

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н., заведующая отделом терапевтической эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; email: doc-platonova@inbox.ru; ORCID: http://orcid.org/ 0000–0001–6388–1544

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института клинической эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; email: troshina@inbox.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8520-8702

*Автор, ответственный за переписку с редакцией dr.nuralievanf@yandex.ru

Рукопись получена 24.12.2023. **Рецензия получена** 26.01. **Принята к публикации** 20.02.2024.

Conflict of interests. The work was performed within the framework of the state task "Development of new technologies for the diagnosis and monitoring of tumors of the adrenal cortex using metabolomic and proteomic technologies", registration number 123021300098–7.

***Nurana H. Nuralieva**, Researcher at the Department of Treatment of patients with ito-a prominent resident, adrenal glands and obesity, Endocrinology Research Centre; e-mail: dr.nuralievanf@yandex.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6876-3336

Anastasia A. Lavrenyuk, resident, Endocrinology Research Centre, Moscow. E-mail: lavanasta.box@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7285-6874

Mavile Zh. Adjiasanova, resident. Endocrinology Research Centre, Moscow E-mail: adzhiasanova99@mail.ru

Marina Yu. Yukina, Can. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapy of Thyroid, Adrenal and Obesity Diseases, Endocrinology Research Centre, Moscow; email: kuronova@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8771-8300

Igor S. Chugunov, Can. Sci. (Med.), Head of the Pediatric Department of Tumors of the Endocrine System, Endocrinology Research Centre, Moscow; email: chugunov.igor@endocrincentr.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4915-1267

Nadezhda M. Platonova, Doc. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, Endocrinology Research Centre, Moscow; email: doc-platonova@inbox.ru; ORCID: http://orcid.org / 0000–0001–6388–1544

Ekaterina A. Troshina, Doc. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Centre, Moscow, Dmitry Ulyanov str., 11; email: troshina@inbox.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8520-8702

*Corresponding author dr.nuralievanf@yandex.ru

Received 24.12.2023. **Revision Received** 26.01.2024. **Accepted** 20.02.2024.

Стартуй правильно

на каждом этапе диабетического континуума

Преимущества Глюкофаж® Лонг по сравнению с метформином немедленного высвобождения:

Улучшение контроля гликемии[2,3]

1 РАЗ В ДЕНЬ

Удобство применения – прием всего **1 раз в сутки[1,3]**

Лучшая переносимость[4]

Победитель в номинации
«Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой»[5]

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ
метформин пролонгированного высвобождения

Профилактика и лечение диабета и его осложнений на всех этапах диабетического континуума[3]

Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Глюкофаж Лонг®, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: http://analytics.qr-codes.com/?id=22642

Информация для специалистов здравоохранения
СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ГПН — глюкоза плазмы натощак, HbA1c — гликированный гемоглобин (%), ЖКТ — желудочно-кишечний тракт.
1. Timmins P et al.Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 2. Derosa G, et al. Drug Design, Development and Therapy. 2017;11:1481–1488. 3. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛРС-002098/10), 750 мг (ЛП-000509) и 1000 мг (ЛП-002396). 4. Blonde L et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565–72. 5. Russia Pharma Awards 2020 от 15.12.2020 (Премия в области фармации) 1-ое место в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой».

ООО «Мерк»; 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05; www.merck.ru

RU-GLUPL-00270
Реклама

MERCK

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ САХАРОСНИЖАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ КОМПЛЕКСНУЮ КАРДИО-РЕНАЛЬНУЮ ЗАЩИТУ** У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА С ДВУМЯ И БОЛЕЕ ФАКТОРАМИ СС РИСКА[1-8]

ФОРСИГА, 10 МГ (ДАПАГЛИФЛОЗИН). КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.
Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое наименование: Форсига. Международное непатентованное наименование: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) эксенатидом пролонгированного действия в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. * возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Симптоматическая хроническая сердечная недостаточность у взрослых пациентов. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания. Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м2 (для начала терапии). Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа. Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции). С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыделительной системы, повышение показателя гематокрита. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приёма пищи, не разжевывая. Перед началом терапии препаратом Форсига следует оценить состояние водно-солевого обмена и, при необходимости, восполнить объем циркулирующей крови (ОЦК). СД 2 типа. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов ГПП-1 – эксенатидом пролонгированного действия, в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производным сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформином: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае недостаточного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая болезнь почек. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочное действие. Перечень нежелательных реакций, отмеченные в плацебо-контролируемых исследованиях I дапаглифлозина и при пострегистрационном наблюдении, приведены далее по тексту. Нежелательные реакции не были доказавшими. Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто** – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции*[2,3], инфекция мочевыводящих путей*[2,3]; нечасто** – грибковые инфекционные заболевания**; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)[2,3]. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином)[2]; нечасто** – снижение ОЦК[2]; жажда**; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД 2 типа)[2,5,7]. Нарушения со стороны нервной системы: часто* – головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто** – запор**, сухость во рту**. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто* – сыпь[9]; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто* – боль в спине*. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* – дизурия, полиурия*[4]; нечасто** – никтурия**; очень редко – тубулоинтерстициальный нефрит. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто** – вульвовагинальный зуд**, генитальный зуд**. Лабораторные и инструментальные данные: часто* – повышение значения гематокрита[1], снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии[1], дислипидемия[8]; нечасто** – повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии**[1], повышение концентрации мочевины в крови**, уменьшение массы тела**. 1. Представлены данные о применении препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. 2. См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. 3. Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: вульвовагинальную грибковую инфекцию, вагинальную инфекцию, баланит, грибковую инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы. 4. Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочеполового тракта, пиелонефрит, уретрит, уретрит, инфекция почек и простатит. 5. Снижение ОЦК включает, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия. 6. Полиурия включает предпочтительные термины: полиакиурия, полиурия и усиление диуреза. 7. Средние изменения значения гематокрита от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения гематокрита > 55% отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. 8. Среднее изменение следующих показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и группе плацебо, соответственно, составило: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин-ЛПВП 6,0% по сравнению с 2,7%, холестерин-ЛПНП 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. 9. См. раздел «Особые указания». 10. Нежелательная реакция отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, эрythемная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулёзная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях и исследованиях с активным контролем (группа, получавшая дапаглифлозин: n = 5936, контрольная группа: n = 3403) частота развития сыпи была сходной у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%). 11. Отмечено в исследовании сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа (DECLARE). Частота основана на годовом показателе. * Отмечены у ≥ 2% пациентов и на ≥ 1% чаще, и у большего количества пациентов (как минимум, на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо. ** Оценены исследователем как возможно связанные, вероятно связанные или связанные с исследуемой терапией и отмечены у ≥ 0,2% пациентов и на ≥ 0,1% чаще и у большего количества пациентов (как минимум, на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо. [1]Р отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, эрythемная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулёзная сыпь, везикулёзная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследованиях (группа, получавшая дапаглифлозин: n = 5936, контрольная группа: n = 3403) частота развития сыпи была сходной у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «часто». *Отмечены у ≥ 2% пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и на ≥ 1% чаще, чем в группе плацебо. **Отмечены у ≥ 0,2% пациентов и на ≥ 0,1% чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП – 002596 от 21.08.2014 г.

СД – сахарный диабет, СС – сердечно-сосудистый, ТПН – терминальная почечная недостаточность, гСН – госпитализация по причине сердечной недостаточности.
* Имеются в виду результаты исследования DECLARE-TIMI 58, в котором дапаглифлозин показал снижение риска сердечно-сосудистой смерти или гСН в широкой популяции пациентов с СД2 и ≥2 дополнительными факторами СС-риска или с диагностированным ССЗ, а также снижение HbA1c[1,2].
** Имеются в виду результаты исследований DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIVER, объединенного анализа DAPA-HF и DELIVER, DAPA-CKD по изучению влияния дапаглифлозина на снижение риска ряда СС-осложнений и функцию почек у пациентов с СД2, ХСН и ХБП, что легло в основу зарегистрированных показаний в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига.

1. Wiviott SD et al. N Engl J Med 2019; 380 347–357. 2. Mosenzon O et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606–617. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 (перерегистрировано 16.03.2022) https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8c830f1-cee7-46c5-9f7d-09f6527455a3a (дата доступа 12.12.2023). 4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):31–39.. Supplement to: Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Lancet 2018; published online Nov 10. 5. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008. 6. Solomon SD et al. Eur J Heart Fail. 2021;23(7):1217–1225. 7. Jhund PS et al. Nat Med. 2022;28(9):1956–1964. 8. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436–1446.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.
Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Форсига® (дапаглифлозин).
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» 123112, г. Москва, 1-й Краснопресненский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОЮЗ», 30 этаж.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
FOR-RU-19469. Дата одобрения 14.12.2023. Дата истечения 14.12.2025.

AstraZeneca