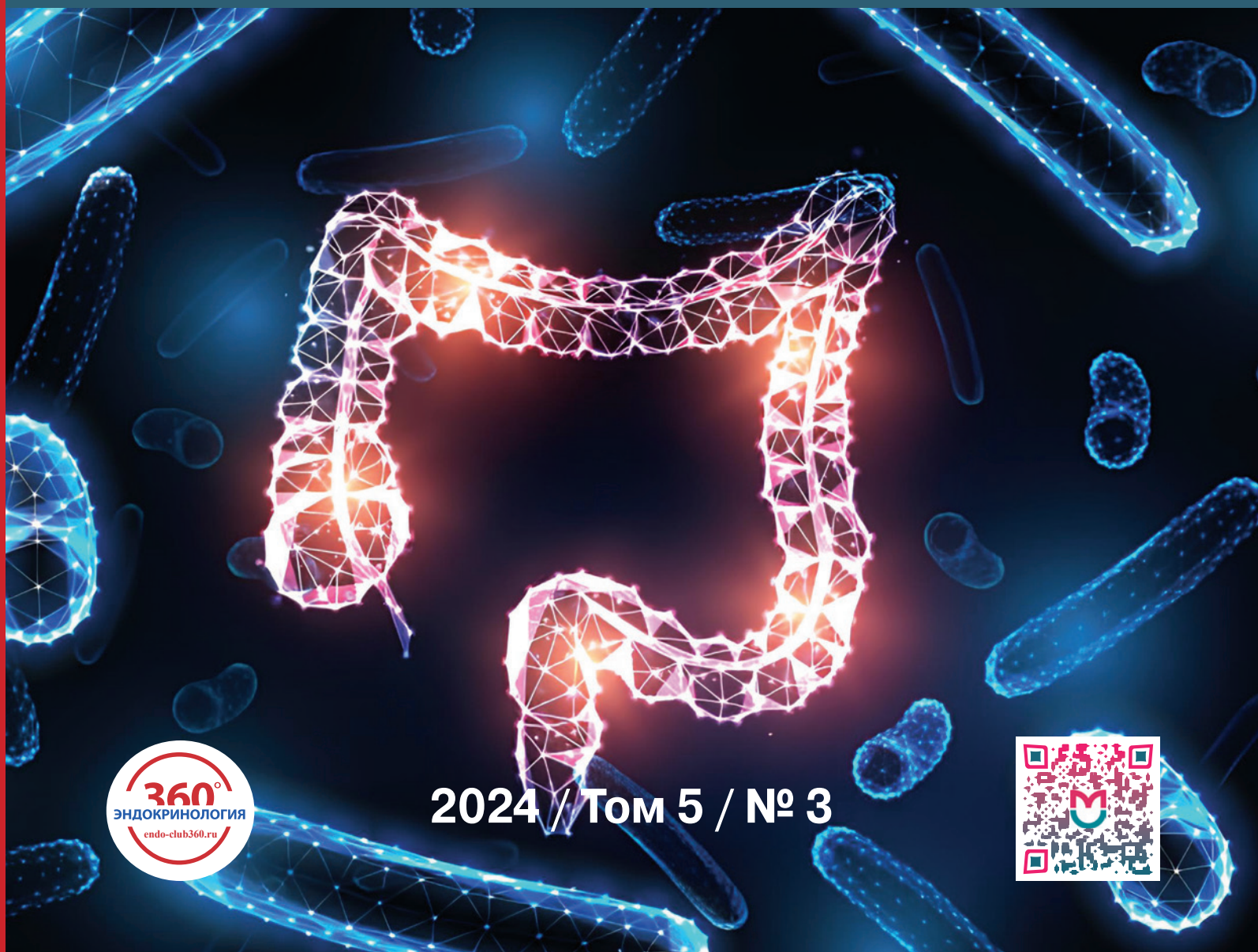
ISSN: 2713-0177 (Print)
ISSN: 2713-0185 (Online)

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ГАСТРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ



2024 / Том 5 / № 3

FOCUS Эндокринология 2024 / Том 5 / № 3

Эссенциале® форте Н приводил к регрессу стеатоза у пациентов с НАЖБП[1,2]

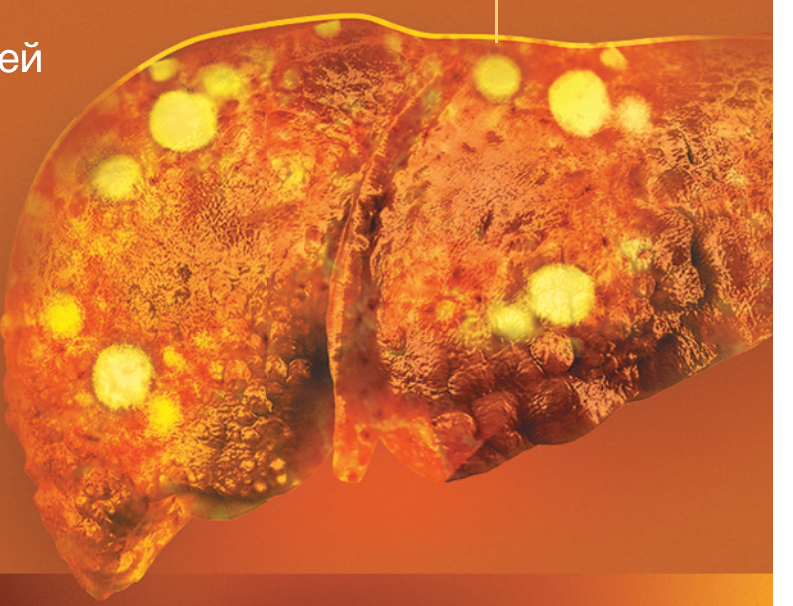
По данным исследования MANPOWER*:

- Уменьшение жировой инфильтрации печени по данным УЗИ после терапии Эссенциале® форте Н

3 мес. **69%**

6 мес. **81,4%**

СТЕАТОЗ
более 5% гепатоцитов содержат жировые капли



- Значимое снижение показателей АЛТ, АСТ и ГГТ через 3 и 6 месяцев терапии
- Благоприятное воздействие на липидный профиль у пациентов с гиперхолестеринемией, принимавших Эссенциале® форте Н и терапию статинами

Регресс стеатоза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией и ожирением[1,2]

** В наблюдательное исследование MANPOWER было включено 2843 взрослых пациента с НАЖБП, подтвержденной УЗИ, и по меньшей мере одним сопутствующим заболеванием (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, гиперхолестеринемия или избыточный вес/ожирение). 2827 завершивших исследование пациентов получали Эссенциале® форте Н 1800 мг (2 капсулы 3 раза в день) в качестве дополнения к стандартному лечению в течение 3 и 6 месяцев месяцев. У 2375 из 2827 пациентов отмечалась диффузная гиперэхогенность печени на исходном уровне, улучшение этого показателя по УЗИ выявлено у 67,2-69,3% через 3 месяца терапии, и у 81,4% пациентов через 6 месяцев терапии.[1]*

Источники.
1. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, et al. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study) BMJ Open Gastroenterology 2020;7:e000341.
2. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, et al. Realworld comor-bidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia BMJ Open Gastroenterology 2019;6:e000307.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ИНФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ О СВОЙСТВАХ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И ЕГО ПРАВИЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ. МАТЕРИАЛ НОСИТ ИНФОРМАЦИОННО-ПРОСВЕТИТЕЛЬСКИЙ ХАРАКТЕР.

ООО «ОПЕЛЛА ХЕЛСКЕА», группа компаний Санофи, 125375, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, www.sanofi.ru
MAT-RU-2400542-1.0-02/2024

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

РЕКЛАМА

FOCUS Эндокринология

научно-практический журнал
2024 / том 5 / № 3

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: 28.10.2024

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 / № 3

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возможности неинвазивной оценки риска фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О., Багилова А.Р., Пантелеева С.В.
6

Влияние COVID-19 на экзокринную и эндокринную функции поджелудочной железы: клинико-патогенетические особенности и ассоциация с тяжестью течения инфекции
Жарова М.Е., Никонов Е.Л., Иваников И.О., Григорьева Ю.В.
12

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ингибиторы ДПП-4 в современных алгоритмах управления сахарным диабетом 2 типа: фокус на раннюю комбинированную патогенетическую терапию
Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О.
22

Заместительная терапия гипотиреоза в отдельных группах пациентов
Моргунова Т.Б., Рыжкова Е.Г., Строкова М.И., Фадеев В.В.
30

Роль аналогов инсулина сверхбыстрого действия при сахарном диабете
Демидова Т.Ю., Галстян Г.Р., Левицкая А.Н.
36

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени
Шубина К.М., Алиева А.М., Никитин И.Г.
45

От метаболизма к патологии: роль натрий-глюкозного котранспортера-1 в патогенезе сахарного диабета 2 типа
Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Степанова Е.В., Амирян Д.С.
55

Взаимосвязь метаболически ассоциированной жировой болезни печени и нарушений углеводного обмена: современные представления о патогенезе и лечении
Мурашева А.В., Михайлова А.А., Погосян К.А., Головатюк К.А., Фукс О.С., Каронова Т.Л.
64

Интенсивный старт в современной стратегии управления сахарным диабетом 2 типа: фокус на оригинальные ингибиторы дипептидилпептидазы-4
Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Часовская Ю.С.
72

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Цифровые помощники в реальной клинической практике на примере лечения пациента с сахарным диабетом 1 типа
Маркова Т.Н., Субботина Л.С., Стас М.С.
78

Синдром Золлингера–Эллисона в рамках синдрома множественных неоплазий 1 типа: описание клинического случая
Ахмедова А. А., Расулов М. А., Ушанова Ф.О.
84

GCK-MODY: описание клинического случая
Малиевская Р.И., Малиевский О.А., Моругова Т.В.
92

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Possibilities of noninvasive assessment of the risk of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus
Demidova T.Yu., Ushanova F.O., Bagilova A.R., Panteleeva S.V.
6

Understanding the influence of COVID-19 on pancreatic exocrine and endocrine function: clinical and pathogenetic insights and their correlation with infection severity
Zharova M.E., Nikonov E.L., Ivanikov I.O., Grigoryeva Yu.V.
12

LITERATURE REVIEW

DPP-4 inhibitors in modern algorithms for the management of type 2 diabetes mellitus: focus on early combined pathogenetic therapy
Demidova T.Yu., Ushanova F.O.
22

Replacement therapy for hypothyroidism in special groups of patients
Morgunova T.B., Ryzhkova E.G., Strokova M.I., Fadeyev V.V.
30

The role of superfast insulin analogues in diabetes mellitus
Demidova T.Yu., Galstyan G.R., Levitskaya A.N.
36

Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors and non-alcoholic fatty liver disease
Shubina K.M., Alieva A.M., Nikitin I.G.
45

From metabolism to pathology: тhe role of sodium-glucose cotransporter-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus
Demidova T.Yu., Teplova A.S., Stepanova E.V., Amirian D.S.
55

The interplay of metabolically associated fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorders: current understanding of pathogenesis and treatment
Murasheva A.V., Mikhailova A.A., Pogosian K.A., Golovatyuk K.A., Fuks O.S., Karonova T.L.
64

Intensive start of therapy in modern strategies for managing type 2 diabetes mellitus
Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Chasovskaya Yu.S.
72

CLINICAL CASE

Digital assistants in real clinical practice on the example of treating a patient with type 1 diabetes
Markova T.N., Subbotina L.S., Stas M.S
78

Zollinger–Ellison syndrome within the framework of multiple neoplasia syndrome type 1: description of the clinical case
Akhmedova A. A., Rasulov M. A., Ushanova F.O.
84

GCK-MODY: clinical case report
Malievskaya R.I., Malievskiy O.A., Morugova T.V.
92

Слово главного редактора

Уважаемые читатели!

Представляем вашему вниманию очередной номер журнала, в котором мы собрали новости гастроэндокринологического профиля – динамично развивающегося направления, в котором раскрывается взаимосвязь эндокринной системы со структурами и функцией желудочно-кишечного тракта, пищевым поведением, печеночным метаболизмом и др.

В этом номере журнала вы познакомитесь с широким спектром актуальных междисциплинарных вопросов, от углубленного обсуждения механизмов эндокринных нарушений, до неинвазивной диагностики фиброза печени и влияния COVID-19 на поджелудочную железу при сахарном диабете 2 типа. Вы узнаете о результатах последних исследований, по изучению стратегии лечения сахарного диабета 2 типа, эффективности ранней комбинированной терапии, о важности инкретиннаправленной терапии, о терапевтических возможностях аналогов инсулина сверхбыстрого действия. Мы собрали оригинальные работы, обобщили литературные данные последних лет о роле белков-транспортеров НГЛТ-1 на уровне тонкого кишечника, их участия в патогенезе сахарного диабета 2 типа и перспективах управления их активностью. Вам представлен интересный материал об особенностях заместительной терапии гипотиреоза у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, о многогранной роль почек в гомеостазе глюкозы, современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. В номере разбираются интересные клинические случаи, включая описание GCK-MODY, синдрома Золлингера-Эллисона в рамках МЭН-1.

Отдельное внимание уделяется новостям в сфере цифровых медицинских технологий, перспективам создания новых «диджитальных экосистем». Мы познакомим вас с опытом внедрения цифрового формата в сферу мониторинга сахарного диабета 2 типа, меняющего реальную клиническую практику как для врача, так и для больного. Вы узнаете современные тренды их интеграции в лечебный процесс.

Мы рады, что вы интересуетесь эндокринологией, а представленные нами материалы помогают расширять ваши знания, облегчая повседневную работу.

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

Т.Ю. Демидова

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-01
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальное исследование / Original research

Возможности неинвазивной оценки риска фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О., Багилова А.Р., Пантелеева С.В.

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

Цель. Оценить риск фиброзных изменений печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) с использованием неинвазивного маркера – индекса FIB-4.
Материал и методы. В исследование включен 161 пациент с СД2 с признаками НАЖБП. Всем пациентам был рассчитан индекс FIB-4. Проведена сравнительная оценка клинико-лабораторных данных в группах исследования: группа 1 – 56 (34,8%) пациентов с FIB-4 <1,3, группа 2 – 105 (65,2%) человек с FIB-4 >1,3. Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакетов программ Microsoft Excel 2016 и Jamovi (Версия 1.0.1).
Результаты. Медиана возраста пациентов общей группы составила 59 [49,0; 67,0] лет, индекс массы тела – 31,6 [27,6; 35,7] кг/м^2, уровень HbA1c – 9,0 [7,70; 10,9] %. Индекс FIB-4 >1,3 выявлен у 105 (65,2%) пациентов, значение FIB-4 ⩾2,67, соответствующее фиброзу, – у 27 (16,8%). При сравнении в группах 1 и 2 средний возраст участников составил 51±15,0 против 61 ±10,8 лет (p <0,001), уровень аланинаминотрансферазы – 42,3±28,7 против 50,2±64,5 Ед/л (p <0,001), уровень аспартатаминотрансферазы – 24,1 ±19,4 против 42,5±67,3 Ед/л (p <0,001). Возраст ⩾60 лет повышал вероятность значения FIB-4 >1,3 в 4 раза (ОШ 4,099, 95% ДИ: 1,9–8,84), а повышение уровень трансаминаз – более чем в 2 раза (ОШ 2,3, 95% ДИ: 1,02–5,32).
Заключение. Согласно значениям неинвазивного расчетного метода, пациенты с СД2 имеют высокий риск развития фиброзных изменений в печени, в связи с чем нуждаются в более активном скрининге печеночной дисфункции и своевременной коррекции основных факторов риска его развития.
Ключевые слова: сахарный диабет, фиброз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, FIB-4, жировой гепатоз.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О., Багилова А.Р., Пантелеева С.В. Возможности неинвазивной оценки риска фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 6–11. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-01

Possibilities of noninvasive assessment of the risk of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus

Demidova T.Yu., Ushanova F.O., Bagilova A. R., Panteleeva S.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The aim. To assess the risk of fibrotic liver changes in patients with type 2 diabetes mellitus and NAFLD using a noninvasive marker, the FIB-4 index.
Material and methods. 161 patients with type 2 diabetes with signs of NAFLD were included. The FIB-4 index was calculated for all patients. A comparative assessment of clinical and laboratory data was carried out in the following groups: group 1 - patients with FIB-4<1.3 – 34.8% (n=56), group 2 – patients with FIB-4>1.3 – 65.2% (n=105). Statistical data processing was carried out using Microsoft Excel 2016 and Jamovi software packages (Version 1.0.1).
Results. Median age of patients in the general group was 59 [49.0; 67.0] years; BMI 31.6 [27.6; 35.7] kg/m^2; HbA1c 9.0 [7.70; 10.9] %. The FIB-4 index >1.3 was detected in 65.2% (n=105) of patients; the FIB-4 level ⩾2.67 (corresponding to fibrosis) – in 16.8% (n=27). When compared in groups 1 and 2: 51±15.0 years vs. 61 ±10.8 (p<0.001); ALT level – 42.3±28.7 U/L vs. 50.2±64.5 (p<0.001); AST level – 24.1 ±19.4 vs. 42.5±67.3 (p<0.001) U/L. Age ⩾60 years increased the probability of a FIB-4 value > 1.3 by 4 times (OR 4,099, 95% CI: 1.9–8.84)), an increase in transaminase levels increased the risk of a FIB-4 value>1.3 by more than 2 times (OR 2.3, 95% CI: 1.02–5.32).
Conclusions. Patients with type 2 diabetes, according to the values of the noninvasive calculation method, have a high risk of developing fibrous changes in the liver, and therefore need more active screening of hepatic dysfunction and timely correction of the main risk factors for its development.
Keywords: diabetes mellitus, liver fibrosis, non-alcoholic fatty liver disease, FIB-4, fatty hepatosis.

For citation: Demidova T.Yu., Ushanova F.O., Bagilova A.R., Panteleeva S.V. Possibilities of noninvasive assessment of the risk of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 6–11. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-01

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически доказанным стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом

или аденокарциномой [1]. По последним данным, от НАЖБП страдает четверть взрослого населения во всем мире. При этом точные показатели распространенности этого заболевания, по результатам разных эпидемиологических исследований, колеблются в различных пределах: к примеру, в Западной Европе этот показатель составляет 20–30%, в странах Азии – 15% [2]. В России, по данным метаанализа 2023 г., обобщенная распространенность НАЖБП составляет около 27–35% [3]. Известно, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют более высокий риск развития заболеваний печени по сравнению с лицами без диабета [4]. Согласно данным Lazo M. и соавт., частота встречаемости НАЖБП среди пациентов СД2 доходит до 60–80%, а частота развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) – до 12–40% [5]. При этом стоит отметить, что СД увеличивает вероятность более тяжелого течения заболеваний печени, включая развитие цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В современной медицине НАЖБП рассматривается как один из ведущих компонентов метаболического синдрома и соответственно как важный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Сочетание СД и НАЖБП у пациента увеличивает риск развития ССЗ на 53%, а цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы – в 2–2,5 раза [6]. В свою очередь, среди пациентов с СД2 частота кардио- и цереброваскулярных заболеваний, поражения периферических сосудов, а также нефро- и ретинопатии значительно выше при его сочетании с НАЖБП [4].

В большинстве случаев НАЖБП протекает без каких-либо явных симптомов. В редких случаях при развитии тяжелой дисфункции пациенты могут предъявлять жалобы на неприятные ощущения или боли в области правого подреберья, общую слабость. Риск выявления НАЖБП наиболее высок у пациентов с признаками метаболического синдрома и ожирения, в связи с чем именно в этой когорте целесообразно проводить скрининговые обследования для своевременного выявления заболевания печени. Ведущее прогностическое значение имеют форма и стадия поражения печени, характеризующегося наличием и выраженностью фиброза. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики заболеваний печени и определения стадии фиброза считается биопсия печени. Она позволяет оценить наличие патогномоничных для того или иного заболевания морфологических признаков, определить изменения структуры органа и степень развития соединительной ткани [7]. Однако применение биопсии связано с рядом ограничений и сложностей, таких как инвазивность, риски развития осложнений, включая абдоминальную боль, кровотечения, повреждения других внутренних органов, в том числе желчного пузыря и желчных путей, пневмоторакс и т.д., а также высокая стоимость процедуры и невозможность проведения частых повторных биопсий, в связи с чем этот метод не может быть использован для оценки прогрессирования хронических заболеваний печени и эффективности проводимой терапии. Кроме того, при выполнении морфологических исследований нельзя исключать ошибки выборочного исследования и влияние субъективного фактора (опыт врача-морфолога). Менее информативными, но более доступными для выявления функциональных и морфологических изменений печени являются лабораторное определение сывороточных маркеров печеночной функции, ультразвуковое исследование (УЗИ) и транзиентная эластография (ТЭ). В некоторых случаях также может быть проведена магнитно-резонансная эластография (МРЭ).

В связи с низкой доступностью биопсии печени в рутинной практике в последние два десятилетия в качестве альтернативы ей были предложены различные коммерческие и некоммерческие тесты для неинвазивной диагностики фиброза печени. Последние клинические рекомендации, включая обновленное практическое руководство Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) 2023 г. по ведению пациентов с НАЖБП, также делают акцент на необходимости расширения использования неинвазивных тестов фиброза печени в клинической практике [8]. К таким неинвазивным методам относится определение индекса отношения аспартатаминотрансферазы (АСТ) к тромбоцитам (APRI), индекса фиброза-4 (FIB-4) и показателя фиброза НАЖБП (NFS) с помощью запатентованных тестов FibroTest, Fibrometer и Hepascore. Большое внимание в последнее время уделяется именно FIB-4 как наиболее достоверному прогностическому параметру, предназначенному для установления наличия/отсутствия значимого фиброза печени у пациентов. Пройти первичную оценку риска фиброза с помощью FIB-4 предлагается всем пациентам со стеатозом печени или с клиническим подозрением на НАЖБП на основании наличия ожирения и метаболических факторов риска. Расчет этого индекса может быть выполнен в условиях рутинной клинической практики, так как выполняется на основании доступных показателей: возраста, аланинаминотрансферазы (АЛТ), АСТ и тромбоцитов крови [9]. В практическом руководстве AGA приводятся градации индекса FIB-4, отражающие вероятность наличия и степень выраженности фиброза печени (табл. 1). Так, показатель FIB-4 <1,3 связан с сильной отрицательной прогностической ценностью для прогрессирующего фиброза печени и может быть полезен для исключения этого состояния у пациентов с НАЖБП. При значении индекса FIB-4 ⩾ 1,3 рекомендовано прицельное дообследование с использованием других тестов для исключения фиброза, поскольку в этом случае его вероятность не исключена, а вот при FIB-4 ⩾2,67 с достоверностью 80% можно говорить о наличии выраженного фиброза [8].

Таблица 1. Градация показателя FIB-4 в соответствии с риском развития фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Показатель FIB4	Риск развития фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени	Диагностический алгоритм
FIB4 <**1,3**	**Низкий**	Периодическая переоценка FIB-4 каждые 1–2 года при СД2 или предиабете или ⩾2 факторов риска
FIB4 ⩾**1,3** <**2,67**	**Умеренный**	Вторичная оценка риска: оценка VCTE и ELF
FIB4 ⩾ **2,67**	**Высокий**	Возможно рассмотреть: дополнительная стратификация с применением магнитно-резонансной томографии, биопсия печени

Примечания: VCTE (Vibration-Controlled Transient Elastography) – метод вибрационно-контролируемой (переходной) транзиентной эластографии печени, выполняется аппарате FibroScan; Шкала ELF (Enhanced Liver Fibrosis) – прямой маркер фиброза печени, расчет которого основан на показателях белков сыворотки крови – гиалуроновой кислоты, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и аминоконцевого пропептида проколлагена типа III (P3NP).

Несмотря на удобство и доступность использования таких неинвазивных тестов, в рутинной практике они не получили широкого применения, что может быть связано с недостаточной информированностью или клинической инертностью медицинских работников. В связи с этим в большинстве случаев печеночная дисфункция, обусловленная фиброзом, выявляется лишь на тяжелых запущенных стадиях, когда помочь пациенту уже сложно.

Цель исследования

Изучить возможности неинвазивной оценки фиброза печени у пациентов с СД2 и признаками НАЖБП с использованием доступного в рутинной практике индекса FIB-4.

Материал и методы исследования

В исследование был включен 161 пациент с СД2 (75 (46,6%) мужчин и 86 (53,4%) женщин), госпитализированных в отделение эндокринологии ГКБ им. В.П. Демихова, без установленных данных о наличии НАЖБП в соответствии с медицинской документацией, но с наличием ее косвенных признаков (диффузные изменения печени, жирового гепатоза по результатам УЗИ).

Критериями невключения в исследование являлись токсическая этиология повреждения печени, злоупотребление алкоголем, хронические вирусные гепатиты.

Выполнен комплексный ретроспективный анализ клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных параметров. Определялись следующие показатели: общий анализ крови, общий холестерин, гликированный гемоглобин (HbA1c), креатинин (с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI), АЛТ, АСТ. В рамках скрининга фиброза печени у всех пациентов рассчитывался индекс FIB-4 по формуле возраст (лет) × АСТ [Ед/л] / (тромбоциты [10^9 /л] × (АЛТ [Ед/л]) ½ [10] с последующим анализом факторов, связанных с его повышенным значением.

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от полученного значения: в группу 1 вошли 56 (34,8%) пациентов с FIB-4<1,3, в группу 2 – 105 (65,2%) пациентов с FIB 4 >1,3.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакетов программ Microsoft Excel 2016 и Jamovi (Версия 1.0.1) [Computer Software] (источник: https://www.jamovi.org). За уровень значимости принималось значение p <0,05. Определение достоверности различий между группами проводилось с использованием U-критерия Манна – Уитни, корреляционный анализ выполнялся с помощью критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение

Общая группа пациентов, вошедшая в исследование, характеризовалась следующими показателями (табл. 2): медиана возраста – 59 [49,0; 67,0] лет; индекс массы тела (ИМТ) 31,6 [27,6; 35,7] кг/м^2 (наличие избыточной массы тела или ожирения); HbA1c – 9,0 [7,70; 10,9] % (декомпенсация СД). Доля пациентов с ожирением (ИМТ ⩾ 30 кг/м^2) составила 62,1% (n=100). У более чем половины пациентов (n=83, 51,5%) уровень HbA1c составил ⩾9%.

Таблица 2. Общая характеристика группы пациентов, включенных в исследование

Параметр	Значение параметра
Возраст, лет	59 [49,0; 67,0]
Мужчины, n (%)	75 (46,6%)
Женщины, n (%)	86 (53,4%)
ИМТ, кг/м^2	31,6 [27,6; 35,7]
HbA1c, %	9,0 [7,70; 10,9]
АЛТ, Ед/л	44,0 [23,0; 69,2]
АСТ, Ед/л	34,6 [20,5; 54,7]
Креатинин, мкмоль/л	80,7 [66,3; 94,3]
СКФ, мл/мин/1,73м^2	85 [65,0; 98,0]
Тромбоциты, × 10^9/л	207 [169; 244]

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; HbA1c – гликированный гемоглобина; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Структура косвенных признаков поражения печени у участников, на основании которых они были включены в работу, выглядела следующим образом:

у 111 (68,9%) пациентов из общей группы отмечено повышение трансаминаз, у 130 (80,7%) – гепатомегалия по УЗИ, у 39 (24,2%) – жировой гепатоз по УЗИ (рис. 1).

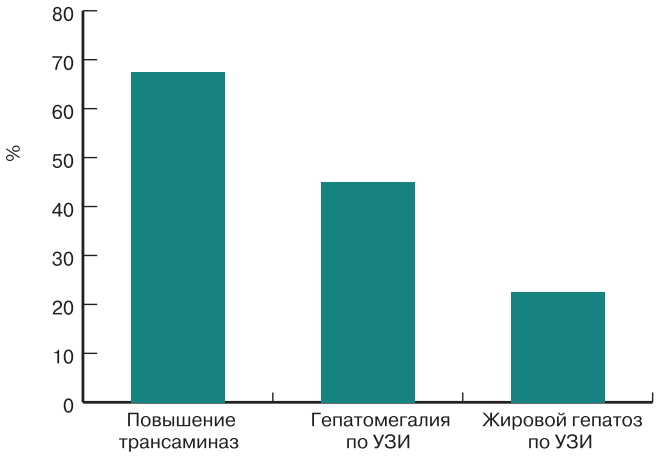


Рисунок 1. Структура косвенных признаков наличия неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, на основании которых они были включены в исследование. УЗИ – ультразвуковое исследование.

Большое внимание изучению различных маркеров фиброза печени обусловлено двумя основными причинами. В первую очередь такая потребность продиктована необходимостью внедрения доступных инструментов для дифференциации простого стеатоза от стеатогепатита, поскольку эти два состояния определяют разный прогноз для пациентов. Кроме того, внедрение информативных маркеров дает возможность определить стадию фиброза. Выраженность фиброзных изменений печени – это основной прогностический фактор, имеющий значение при принятии решения о необходимости инвазивной диагностики и тактике лечения, а также параметр мониторинга прогрессирования или регресса заболевания. Всем пациентам, включенным в настоящее исследование, был рассчитан индекс FIB4. В настоящее время не существует минимального порога точности диагностики фиброза печени с использованием неинвазивных тестов, однако, используя результаты гистологического исследования печени в качестве эталонного стандарта, результаты метаанализа 10 исследований позволили установить некоторые пороговые значения FIB-4. В упомянутом метаанализе Xiao G. и соавт. сравнивались характеристики параметров FIB-4, NFS и APRI в отношении диагностики выраженного фиброза у пациентов с НАЖБП с суммарным значением AUROCS 0,84, 0,84 и 0,77 соответственно. Авторами сделан вывод, что FIB-4 (рассчитанный на основании возраста, АСТ, АЛТ и тромбоцитов) можно применять в качестве скринингового параметра для определения пациентов, нуждающихся в дальнейшем обследовании печени. Высокие значения FIB-4 предполагают прогрессирующее нарушение функционального состояния печени и вероятную необходимость направления пациента к гепатологу. Показатель FIB-4 <1,3 у больных с подозрением на НАЖБП исключает тяжелое поражение печени и не требует направления к узкому специалисту или дальнейшего диагностического обследования. В таком случае определение FIB-4 следует повторить через 1–3 года. У пациентов с подозрением на НАЖБП и FIB-4 ⩾1,3 требуется выполнение транзиторной эластографии для дальнейшего обследования [11]. Это согласуется с результатами другой работы с участием 541 пациента с НАЖБП, в которой индекс FIB4 с высокой точностью предсказывал тяжелый фиброз печени (площадь под кривой ROC – 0,8) [12].

Таким образом, значение индекса FIB4 <1,3 дает возможность с вероятностью 90–95% исключить тяжелый фиброз у больных НАЖБП. В нашей работе такой результат получен у трети пациентов (n=56, 34,8%), что говорит достаточно низком риске наличия у них фиброзных изменений несмотря на наличие косвенных признаков печеночной дисфункции.

Согласно данным Wattacheril J.J. и соавт., у пациентов с НАЖБП показатель FIB-4 >2,67 может свидетельствовать о наличии фиброза, так как соответствует фиброзу печени (F3–4) по данным биопсии (AUROC 0,83 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,79–0,86)) [8]. Такие результаты (значение FIB-4 ⩾2,67) в нашей работе выявлены у 27 (16,8%) участников, что свидетельствует о достаточно высокой частоте невыявленного фиброза печени у пациентов с СД2. Более четверти случайно включенных в анализ пациентов, вероятно, имели уже развившийся стеатогепатит, ассоциированный с неблагоприятными прогностическими рисками.

Диапазон значений FIB-4 от 1,3 до 2,67 считается зоной промежуточного риска, в рамках которого для подтверждения клинически значимого фиброза необходимо прицельное дообследование пациента с применением альтернативных тестов. Уровень FIB-4⩾1,3 получен у большинства включенных в исследование пациентов (n=105, 65,2%), что указывает на вероятность наличия у них стеатогепатита и необходимость дополнительного фокуса внимания врачей на профилактику прогрессирования печеночной дисфункции (рис. 2).

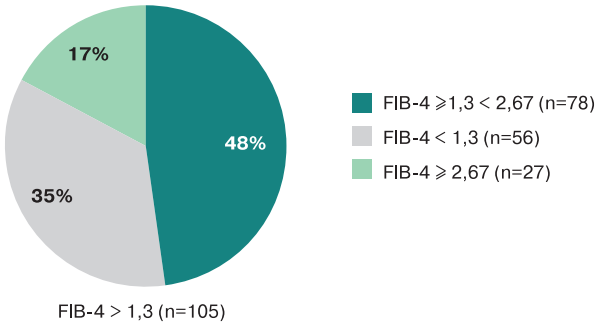


Рисунок 2. Распределение показателей индекса FIB-4 у пациентов с СД2 и косвенными признаками наличия неалкогольной жировой болезни печени

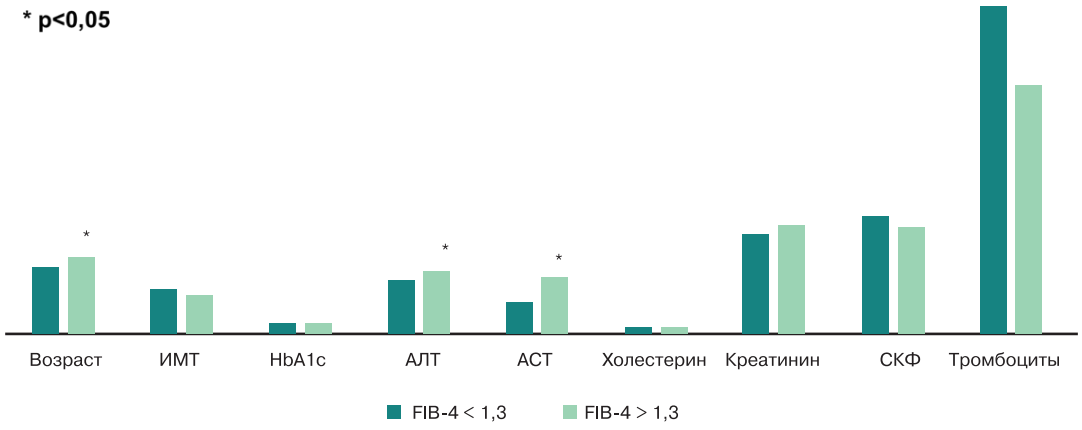


Рисунок 3. Сравнительная характеристика групп пациентов со значением FIB-4 <1,3 и ⩾1,3

При сравнении групп пациентов со значением FIB-4 <1,3 и ⩾1,3 установлено, что возраст пациентов группы 2 оказался выше, чем в группе 1: 61 ± 10,8 против 51 ± 15,0 лет соответственно (p <0,001). Также ожидаемо уровень транаминаз (показатели АЛТ, АСТ) оказался достоверно выше в группе 2: АЛТ – 50,2±64,5 Ед/л против 42,3±28,7 (p <0,001), АСТ – 42,5±67,3 и 24,1 ±19,4 Ед/л соответственно (p <0,001; рис. 3). При оценке зависимостей было установлено, что возраст ⩾60 лет повышал вероятность значения FIB-4 >1,3 в 4 раза (отношение шансов, ОШ 4,099, 95% ДИ: 1,901–8,84), а повышенный уровень трансаминаз – более чем в 2 раза (ОШ 2,3, 95% ДИ: 1,02–5,32).

В то же время нами не было выявлено достоверной корреляции FIB-4 с полом, ИМТ, уровнем HbA1c и общего холестерина, что может быть обусловлено недостаточным объемом выборки (рис. 4). В недавнем исследовании 2023 г., оценивавшем FIB-4 как диагностический маркер НАЖБП, было установлено, что пациенты со значительным фиброзом и соответственно более высоким значением индекса FIB-4 также были старше по возрасту. Это согласуется с результатами нашей работы, однако в указанном исследовании отмечалось, что такие пациенты чаще были мужского пола, имели более низкий ИМТ, но больше компонентов метаболического синдрома [13].

Таким образом, по результатам выполненного анализа у пациентов с СД2 обнаружена высокая вероятность наличия фиброза печени. Почти у 17% пациентов показатели FIB-4 отражали риски выраженного фиброза печени, и более чем 60% исследуемых нуждаются в прицельном дообследовании, патогенетическом лечении и контроле динамики показателей, которые ранее не проводились у них ни амбулаторно, ни в условиях стационара.

Полученные результаты указывают на необходимость расширения информированности врачей разных уровней о возможностях неинвазивного скрининга фиброзных изменений печени, включая доступный показатель FIB-4. При значении этого индекса >1,3

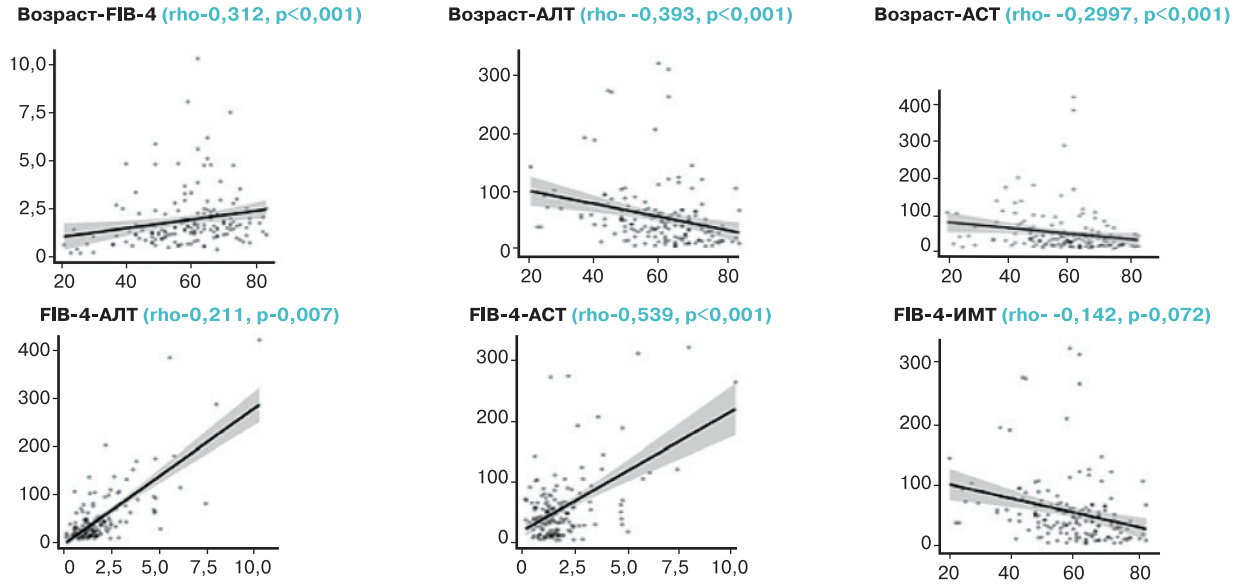


Рисунок 4. Корреляционный анализ индекса FIB-4 с некоторыми клинико-лабораторными показателями

целесообразно направление пациента к профильному специалисту для дообследования на предмет выраженности фиброза печени, а также использование как немедикаментозных мероприятий для профилактики прогрессирования печеночной дисфункции (снижения массы тела, коррекции питания, расширения физической активности, ограничения продуктов, богатых фруктозой), так и назначение фармакотерапии НАЖБП (препаратов с разнонаправленным действием, включая некоторых классов сахароснижающих препаратов, статинов, адеметионина, эссенциальных фосфолипидов и др.).

Заключение

СД2 ухудшает течение НАЖБП и удваивает риск ее прогрессирования до выраженного фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В связи с этим существует острая необходимость в использовании неинвазивных, доступных в рутинной практике методов для скрининга в группах риска, стратификации тяжести и отслеживания прогрессирования заболевания. Индекс FIB-4, по данным ряда работ, обладает высокой чувствительностью в определении тяжелого фиброза печени и может предоставить практикующим врачам информацию о группе риска у пациентов с НАЖБП для инициации своевременного лечения.

Ввиду высокой коморбидности ведение пациентов с НАЖБП в клинической практике должно носить комплексный многофакторный характер. Схемы лечения пациентов должны включать применение препаратов, направленных как на коррекцию общих факторов метаболического риска (липотоксичности, инсулинорезистентности, системного воспаления), так и непосредственно на снижение поражения гепатоцитов. В ряде исследований, проведенных в разных странах, была показана эффективность эссенциальных фосфолипидов, оригинальным препаратом которых является Эссенциале Форте Н, в улучшении печеночной функции. Продемонстрировано их положительное влияние на стеатоз печени, уровень печеночных трансаминаз, а также липидный профиль в целом (в качестве монотерапии или при добавлении к базисной терапии), что может способствовать замедлению прогрессирования фиброза при НАСГ. Для достижения необходимого эффекта лечение эссенциальными фосфолипидами должно быть курсовым и длительным – от 3 до 6 мес. в дозе 1800 мг в сутки (600 мг 3 раза в день).

Литература/References

1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. с соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; (1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016; 64(1): 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
3. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю. А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. Consilium Medicum. 2023; 25(5): 313–319. doi: 10.26442/20751753.2023.5.202155.
4. Sinha A, Ragan M, Hoerger T et al. Costs and consequence associatiated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010; 33(4): 695–700. doi: 10.2337/dc09-1488.
5. Lazo M., Solga S., Horska A. et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2010. 33(10): 2156–63. doi: 10.2337/dc10-0856.
6. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа. Медицинский совет. 2016; (4): 92–95.
7. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени. РМЖ. 2007; (1): 11.
8. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, Sanyal AJ. AGA clinical practice update on the role of noninvasive biomarkers in the evaluation and management of nonalcoholic fatty liver disease: Expert review. Gastroenterology. 2023; 165(4): 1080–88. doi: 10.1053/j.gastro.2023.06.013.
9. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023; 77(5): 1797–835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
10. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASLALEH clinical practice guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015; 63(1):237–64. doi: 10.1016/j. Jhep.2015.04.006.
11. Xiao G, Zhu S, Xiao X et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Hepatology. 2017; 66(5): 1486–501. doi: 10.1002/hep.29302.
12. Fitzpatrick E., Dhawan A. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future. World J Gastroenterol. 2014; 20(31):10851–63. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10851.
13. Younossi ZM, Stepanova M, Felix S et al. The combination of the enhanced liver fibrosis and FIB-4 scores to determine significant fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2023; 57(12): 1417–22. doi: 10.1111/apt.17472.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com
***Ушанова Фатима Омариевна** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru
Багилова Амина Расуловна – клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0009-0004-5022-5790; e-mail: amina.190199@mail.ru
Пантелеева Софья Викторовна – клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0009-0003-4222-8695; e-mail: sofia7652809@mail.ru
*Автор, ответственный за переписку: fati_2526@mail.ru

Рукопись получена 19.04.2024. **Рецензия получена** 14.09.2024. **Принята к публикации** 28.09.2024.

Conflict of interest. The authors of the article declare that there is no conflict of interest.
Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com
***Fatima O. Ushanova** – C. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru
Amina R. Bagilova – clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0004-5022-5790; e-mail: amina.190199@mail.ru
Sofia V. Panteleeva – clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0003-4222-8695; e-mail: sofia7652809@mail.ru
*Corresponding author: fati_2526@mail.ru

Received: 19.04.2024. **Revision Received:** 14.09.2024. **Accepted:** 28.09.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-02
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальное исследование / Original research

Влияние COVID-19 на экзокринную и эндокринную функции поджелудочной железы: клинико-патогенетические особенности и ассоциация с тяжестью течения инфекции

Жарова М.Е.[1], Никонов Е.Л.[1], Иваников И.О.[1, 2], Григорьева Ю.В.[1, 2]

[1] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
[2] ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

Цель. Изучить клинико-патогенетические особенности поражения поджелудочной железы у пациентов с COVID-19.
Материал и методы. Проанализированы 200 историй болезни пациентов с COVID-19, госпитализированных в перепрофилированное отделение гастроэнтерологии для лечения больных с COVID-19 ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП Российской Федерации в период с марта 2020 по июль 2021 года.
Результаты. Из сопутствующих заболеваний сахарный диабет 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе (СД2/НТГ) встречались у 39 (19,5%), хронический панкреатит – у 10 (5%) человек. Наличие СД2/НТГ в анамнезе было ассоциировано с более длительным пребыванием пациентов в стационаре (p=0,0024). У 11,5% пациентов было отмечено повышение ферментов поджелудочной железы, которое ассоциировалось с тяжестью течения COVID-19 (p <0,0001) и с более длительной госпитализацией (p=0,0002). Статистически значимая связь была обнаружена между возрастом и риском повышения ферментов поджелудочной железы (p=0,0011).
Заключение. Поражение поджелудочной железы у пациентов с COVID-19 может быть серьезной клинической проблемой, ухудшающей клинические исходы. Результаты исследования подчеркивают важность мониторинга ферментов поджелудочной железы и гликемического профиля в протоколах обследования пациентов с COVID-19 для ранней диагностики и адекватного лечения осложнений.
Ключевые слова: COVID-19, поджелудочная железа, амилаза, липаза, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, панкреатит.

Для цитирования: Жарова М.Е., Никонов Е.Л., Иваников И.О., Григорьева Ю.В. Влияние COVID-19 на экзокринную и эндокринную функции поджелудочной железы: клинико-патогенетические особенности и ассоциация с тяжестью течения инфекции. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 12–20. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-02

Understanding the influence of COVID-19 on pancreatic exocrine and endocrine function: clinical and pathogenetic insights and their correlation with infection severity

Zharova M.E.[1], Nikonov E.L.[1], Ivanikov I.O.[1, 2], Grigoryeva Yu.V.[1, 2]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[2] Central Clinical Hospital of Russian Federation Presidential Administration, Moscow, Russia

The aim. This study aims to investigate the clinical and pathogenetic features of pancreatic involvement in patients diagnosed with COVID-19.
Material and methods. We conducted an analysis of two hundred medical records belonging to patients hospitalized with COVID-19 at the gastroenterology department of the Central Clinical Hospital of Russian Federation Presidential Administration, from March 2020 to July 2021.
Results. Among the comorbidities observed, type 2 diabetes mellitus and glucose intolerance (T2DM/GI) were present in 39 (19.5%) patients, while chronic pancreatitis was evident in 10 (5%) patients. Notably, a history of T2DM/GI correlated with prolonged hospital stays (p=0.0024). Elevated pancreatic enzyme levels were detected in 11.5% of patients, showing a significant association with the COVID-19 severity (p=0.0001) and prolonged hospitalization (p=0.0002). Furthermore, a statistically significant correlation was found between age and the risk of elevated pancreatic enzyme levels (p=0.0011).
Conclusion. The involvement of the pancreas in COVID-19 patients poses a significant clinical challenge, exacerbating overall clinical outcomes. These findings underscore the critical importance of monitoring pancreatic enzymes and glycemic profiles within the evaluation protocols of COVID-19 patients to facilitate early diagnosis and ensure prompt treatment of complications.
Keywords: COVID-19, pancreas, amylase, lipase, diabetes mellitus, glucose intolerance, pancreatitis.

For citation: Zharova M.E., Nikonov E.L., Ivanikov I.O., Grigoryeva Yu.V. Understanding the influence of COVID-19 on pancreatic exocrine and endocrine function: clinical and pathogenetic insights and their correlation with infection severity. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 12–20. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-02

Введение

Несмотря на стихание пандемии COVID-19, медицинское сообщество продолжает бороться с ее отдаленными последствиями. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 поражает не только дыхательную систему. Около трети пациентов с COVID-19 предъявляют гастроинтестинальные симптомы, такие как диарея, тошнота, рвота, боль в животе, потеря аппетита [1–9]. Общая распространенность всех желудочно-кишечных симптомов, по данным различных исследований, составляет около 17% [8]. Однако в большинстве ранних публикаций исследование таких симптомов и информация о них не были систематизированы, вследствие чего распространенность гастроинтестинальных проявлений COVID-19, вероятнее всего, занижена.

Некоторые морфологические исследования показывают нахождение РНК SARS-CoV-2 в печени, поджелудочной железе и кишечнике. Это позволяет предположить, что вирус непосредственно повреждает органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проникая в них через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [10–14].

TMPRSS2, сериновая протеаза, также способствует проникновению вируса путем примирования спайк-белка, повышая его способность поступать в клетки поджелудочной железы [15, 16]. Наряду с этим обнаружено, что поражение поджелудочной железы у пациентов с COVID-19 ассоциировано с экспрессией гена PLAC8; эти данные расширяют имеющиеся знания и представления о патогенезе поражения этого органа при новой коронавирусной инфекции [17].

Вирус SARS-CoV-2 способен воздействовать на эндокринную ткань поджелудочной железы, что влечет за собой нарушение контроля над уровнем глюкозы [14, 18–20]. В дальнейшем это может приводить к развитию сахарного диабета (СД) у пациентов с COVID-19 [18, 21–23]. Проникая в клетки островков Лангерганса через ACE2, SARS-CoV-2 активирует стрессовую реакцию и воспалительные сигнальные пути, нарушает метаболизм глюкозы и, как следствие, может вызывать гибель β-клеток [24, 25].

Влияние вируса SARS-CoV-2 на экзокринную часть поджелудочной железы также описано в ретроспективных исследованиях, в которых частота повышения содержания ферментов поджелудочной железы варьировала от 8,5% до 33% [22, 26]. Пациенты с повышенным уровнем липазы и амилазы в сыворотке имели худшие клинические исходы COVID-19, включая госпитализацию в отделение интенсивной терапии (ОИТ), потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и летальный исход [27]. В долгосрочной перспективе поражение поджелудочной железы у пациентов с COVID-19 может приводить к развитию хронического панкреатита и кист поджелудочной железы [28–30].

Острый панкреатит чаще развивался у больных с тяжелым течением COVID-19 [31–37]. Гипотеза о том, что он в этих случаях напрямую вызван SARS-CoV-2, вполне правдоподобна, но, вероятнее всего, на повреждение поджелудочной железы могут влиять и другие факторы – системная гипоксия, применение токсичных для поджелудочной железы препаратов (лопинавира/ритонавира, жаропонижающих средств, тоцилизумаба, барицитиниба), иммуноопосредованные реакции (рис. 1) [26, 36, 38].

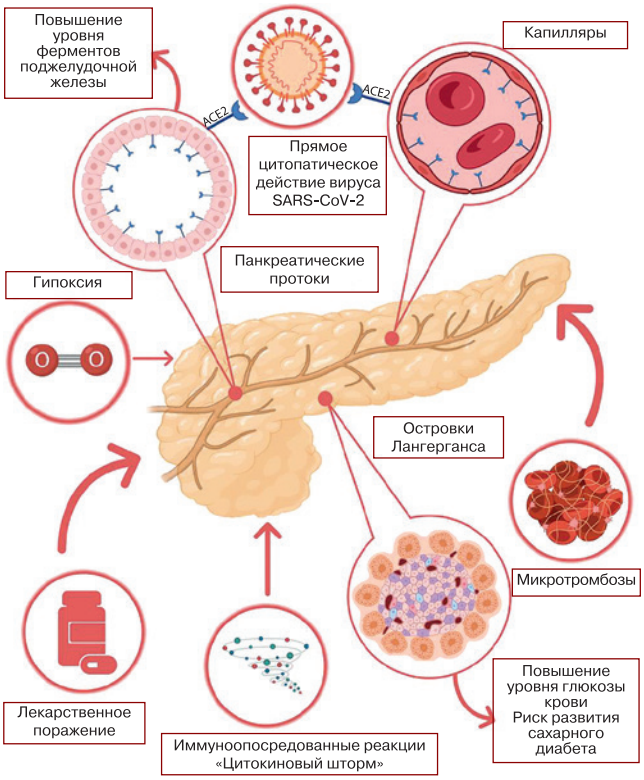


Рисунок 1. Патогенез повреждения поджелудочной железы у пациентов с COVID-19. Рисунок создан с помощью сервиса BioRender

Таким образом, изучение особенностей поражения поджелудочной железы у пациентов с COVID-19 является актуальной задачей.

Цель исследования

Изучить клинико-патогенетические особенности поражения поджелудочной железы у пациентов с COVID-19.

Материал и методы исследования

Произведен ретроспективный анализ 234 историй болезни пациентов с COVID-19, госпитализированных в перепрофилированное отделение гастроэнтерологии для больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (г. Москва) (ЦКБ) в период с марта 2020 по июль 2021 года. В связи с отсутствием важной клинической информации из анализа были исключены 34 истории болезни.

Производились изучение жалоб больных, сбор анамнеза заболевания, общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования, оценка тяжести

течения COVID-19 в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [39].

Статистический анализ и визуализация полученных данных выполнялись с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия) и Excel.

Описательная статистика представлена в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных, среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) – для количественных.

Для изучения ассоциации категориальных переменных применялся точный тест Фишера, также проводилась оценка отношения шансов (ОШ) с соответствующими 95% доверительным интервалом (ДИ) при помощи бинарной логистической регрессии. Для сравнения количественных переменных использовался тест Манна – Уитни. Корреляционный анализ осуществлялся с применением коэффициента корреляции (ρ) Спирмена.

Для анализа ассоциации бинарных и порядковых исходов с возможными предикторами использовались обобщенные линейные регрессионные модели: для бинарных исходов – бинарная логистическая регрессия (в качестве оценки размера эффекта применено ОШ с соответствующим 95% ДИ), для порядковых исходов – модель пропорциональных шансов (в качестве оценки размера эффекта применено отношение пропорциональных шансов с соответствующими 95% ДИ). Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0{,}05$.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Протокол № 218 от 16.05.2022).

Результаты

Всего в исследование было включено 200 пациентов (средний возраст – 61±12,9 лет) – 103 (51,5%) женщины и 97 (48,5%) мужчин. 7 (3,5%) пациентов имели легкую степень тяжести COVID-19, 162 (81%) – среднюю степень тяжести и 31 (15,5%) – тяжелую степень. Летальность больных составила 7% (95% ДИ: 4,2–11,4).

У 23 (11,5%) пациентов наблюдалось повышение ферментов поджелудочной железы. Из сопутствующих заболеваний сахарный диабет 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе (СД2/НТГ) встречались у 39 (19,5%), хронический панкреатит – у 10 (5%) человек.

Наличие СД2/НТГ (ОШ 1,14 95% ДИ: 0,25; 3,87, p=0,7387) не было ассоциировано с риском летального исхода, как и наличие хронического панкреатита (ОШ 1,51 95% ДИ: 0,08; 9,02, p = 0,5244). СД2/НТГ также не были ассоциированы с тяжестью течения коронавирусной инфекции (ОШ 0,69, 95% ДИ: 0,27; 1,67, p=0,1322). В то же время наличие СД2/НТГ ассоциировалось с более длительным пребыванием пациентов в стационаре (p=0,0024).

Медианный уровень повышения ферментов поджелудочной железы за весь период госпитализации представлен в таблице 1.

Таблица 1. Медианные значения уровня ферментов поджелудочной железы у пациентов с COVID-19

Маркер	При поступлении Me [Q1; Q3]	Пиковое значение Me [Q1; Q3]	При выписке Me [Q1; Q3]
Амилаза, Ед/л	67,4 [47; 94,8]	128 [116,4; 169,4]	102,6 [87,5; 114,2]
Липаза, Ед/л	76,7 [53; 106,3]	117,4 [91,7; 154]	90,2 [42,9; 106]

Повышение ферментов поджелудочной железы было статистически значимо ассоциировано с тяжестью заболевания (ОШ 11,61, 95% ДИ: 4,52–31,00, p <0,0001; рис. 2). Также было выявлено, что пациенты с повышением уровня ферментов поджелудочной железы находились в стационаре статистически значимо дольше относительно пациентов с нормальным уровнем этих ферментов: 21 [17; 24] и 13 [11; 16] дней соответственно (p=0,0002; рис. 3). Кроме того, они имели значимо более высокий риск смерти (ОШ 33,27, 95% ДИ: 9,76–135,69, p <0,0001).

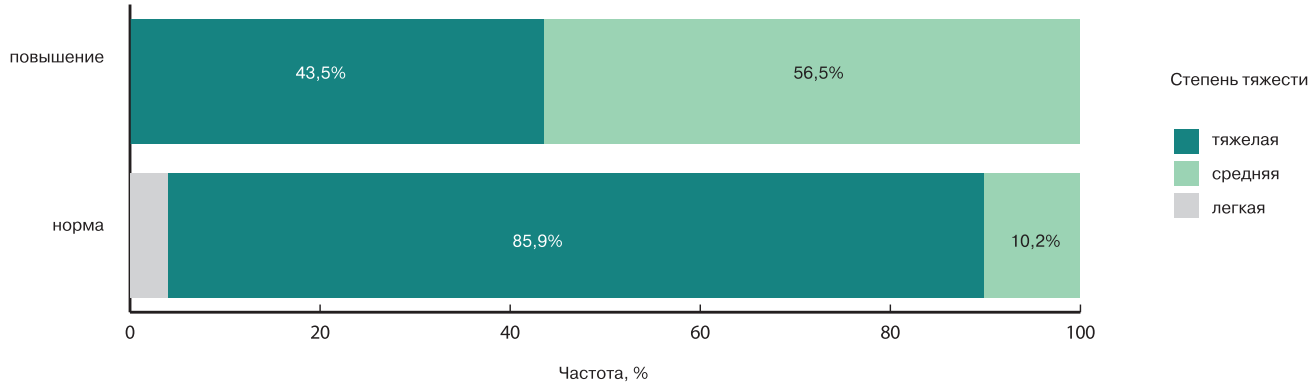


Рисунок 2. Тяжесть течения COVID-19 среди пациентов нормальным уровнем и повышением ферментов поджелудочной железы

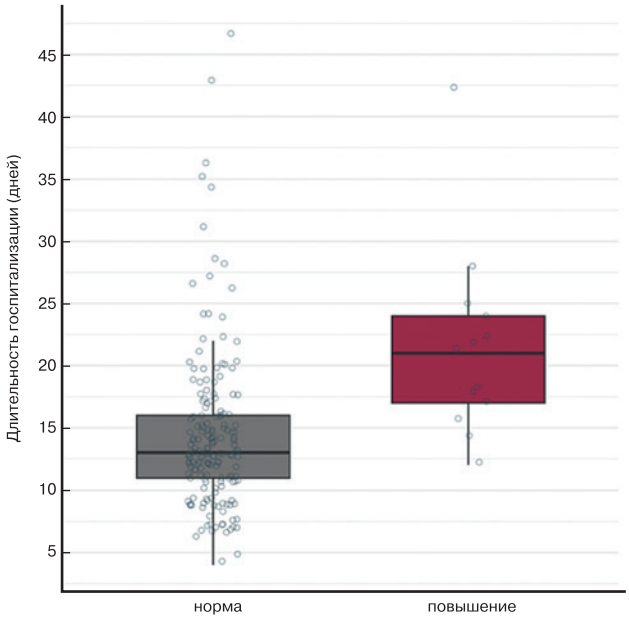


Рисунок 3. Длительность госпитализации в зависимости от повышения уровня ферментов поджелудочной железы

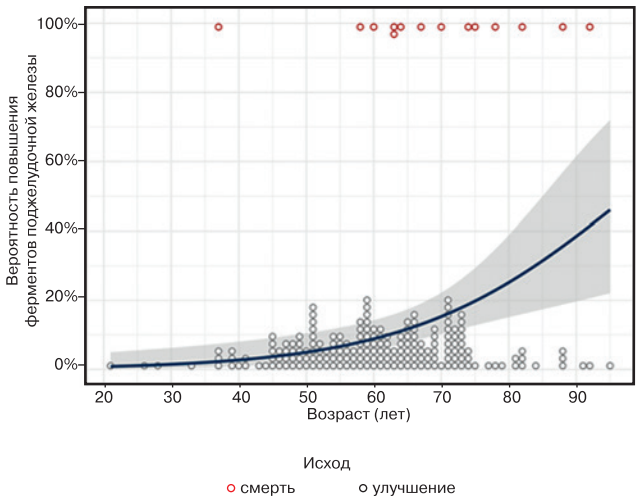


Рисунок 4. Риск повышения уровня ферментов поджелудочной железы в зависимости от возраста пациента

Статистически значимой связи риска повышения уровня ферментов поджелудочной железы с полом установлено не было (p >0,9999). В качестве статистически значимого предиктора риска повышения ферментов поджелудочной железы был выявлен возраст (ОШ 1,06, 95% ДИ: 1,03–1,11, p=0,0011; рис 4). Статистически значимой связи ИМТ с риском повышения уровня ферментов поджелудочной железы обнаружено не было (ОШ 0,92, 95% ДИ: 0,79–1,03, p=0,2017).

Применение цефалоспоринов, глюкокортикостероидов (ГКС), петлевых диуретиков, сурфактанта, спиронолактона, азолов, альбумина и карбапенемов было статистически значимо ассоциировано с более высокой частотой повышения уровня ферментов поджелудочной железы. Применение новых оральных антикоагулянтов (НОАК) было связано с меньшей частотой повышения ферментов поджелудочной железы (табл. 2).

В таблице 3 представлены результаты анализа ассоциации уровня маркеров повреждения поджелудочной железы с тяжестью течения COVID-19 и риском летального исхода. Пиковая концентрация амилазы

Таблица 2. Частота повышения уровня ферментов поджелудочной железы в зависимости от применения различных препаратов

Препараты	Не применялись, n (%)	Применялись, n (%)	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Глюкокортикостероиды	3/76 (3,9%)	20/124 (16,1%)	4,68 (1,53; 20,38)	0,0107
Цефалоспорины	7/133 (5,3%)	16/67 (23,9%)	5,65 (2,27; 15,45)	0,0002
Новые оральные антикоагулянты	22/161 (13,7%)	1/39 (2,6%)	0,17 (0,01; 0,83)	0,053
Петлевые диуретики	12/177 (6,8%)	11/23 (47,8%)	12,60 (4,63; 35,24)	<0,0001
Сурфактант	17/180 (9,4%)	6/20 (30%)	4,11 (1,32; 11,78)	0,0156
Спиронолактон	17/181 (9,4%)	6/19 (31,6%)	4,45 (1,42; 12,92)	0,0118
Азолы	17/182 (9,3%)	6/18 (33,3%)	4,85 (1,53; 14,29)	0,0088
Альбумин	17/184 (9,2%)	6/16 (37,5%)	5,89 (1,82; 18,01)	0,0044
Карбапенемы	14/185 (7,6%)	9/15 (60%)	18,32 (5,82; 62,19)	<0,0001

Таблица 3. Результаты анализа ассоциации уровня ферментов поджелудочной железы с тяжестью течения COVID-19 и риском летального исхода (отношения представлены для увеличения значения предиктора на 10 единиц измерения)

Показатель	Тяжесть течения заболевания		Риск летального исхода	
	Отношение шансов (95% ДИ)	p	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Амилаза (пиковое значение), Ед/л	3,58 (1,54–30,34)	0,0502	1,18 (0,99–1,47)	0,0916
Липаза (пиковое значение), Ед/л	4,96 (1,38–36603,31)	0,3292	1,19 (0,89–1,77)	0,2847

Таблица 4. Результаты анализа корреляции уровня ферментов поджелудочной железы с длительностью госпитализации

Показатель	ρ (95% ДИ)	p
Амилаза (при поступлении), Ед/л	-0,59 (от -0,86 до -0,05)	0,035
Амилаза (пиковое значение), Ед/л	-0,05 (от -0,58 до 0,52)	0,8722
Липаза (при поступлении), Ед/л	-0,77 (от -0,97 до 0,11)	0,1028
Липаза (пиковое значение), Ед/л	-0,75 (от -0,96 до 0,01)	0,0663

была ассоциирована с большим риском летального исхода.

Результаты корреляционного анализа концентрации ферментов поджелудочной железы и длительности госпитализации приведены в таблице 4.

На основании наших клинических наблюдений и имеющихся клинических рекомендаций мы разработали алгоритм ведения пациента при поражении поджелудочной железы, ассоциированном с COVID-19 (рис. 5).

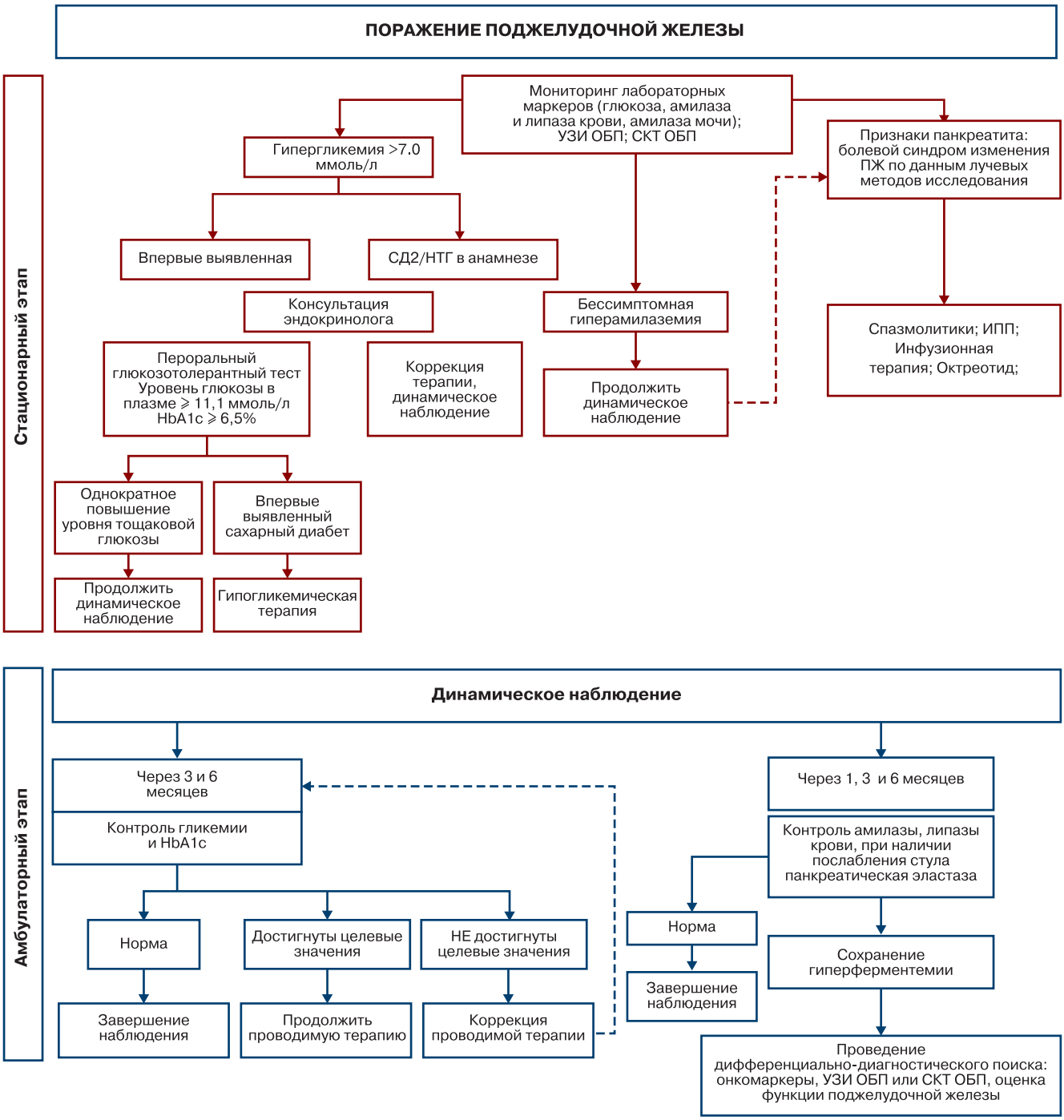


Рисунок 5. Алгоритм ведения пациента при поражении поджелудочной железы, ассоциированном с COVID-19

Обсуждение

В нашем исследовании мы не выявили статистически значимой связи между наличием СД и риском летального исхода и тяжелого течения COVID-19. Однако в других исследованиях, например, Huang C. и соавт. (2020), сообщалось, что коморбидные патологии, такие как гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные заболевания, были связаны с более тяжелым течением и неблагоприятным исходом у пациентов с COVID-19 [40]. В метаанализе Singh A.K. и соавт. (2020) было установлено, что такие сопутствующие заболевания, как ГБ, СД2, ССЗ, хронические респираторные заболевания и хроническая болезнь почек, существенно увеличивают риск тяжелого течения COVID-19, включая госпитализацию, необходимость ИВЛ и летальный исход [41]. Согласованность этих результатов в разных исследованиях подкрепляет доказательства о влиянии сопутствующих заболеваний на исходы COVID-19. Важно отметить, что наличие коморбидности влияет на регуляцию иммунного ответа, усиливает системное воспаление и нарушает функцию органов, что может усугублять течение COVID-19 [39–42].

В результате нашего исследования было обнаружено, что у 11,5% пациентов с COVID-19 имели место признаки повреждения поджелудочной железы, проявлявшиеся гиперферментемией. Согласно сведениям мировой литературы, частота повышения уровня ферментов поджелудочной железы на фоне новой короанвирусной инфекции варьировала от 8,5 до 33% [22, 26]. Такой разброс данных, вероятнее всего, объясняется тем, что измерение уровня амилазы и липазы не входит в стандартные протоколы мониторинга больных COVID-19, поэтому на данный момент сложно точно определить распространенность повреждения поджелудочной железы.

В целом существует несколько предполагаемых механизмов повреждения поджелудочной железы у пациентов с COVID-19. Во-первых, вирус SARS-CoV-2 может оказывать прямое цитопатическое действие, связываясь с рецептором ACE2, который присутствует как на островковых, так и на ацинарных клетках поджелудочной железы [43]. Однако в таком случае повышение уровня ферментов поджелудочной железы наблюдалось бы с самых первых дней заболевания, что противоречит нашим результатам.

Во-вторых, системное воспаление при COVID-19 характеризуется нарушением регуляции иммунного ответа. Высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), может вызывать воспаление поджелудочной железы [36].

В-третьих, инфекция, вызванная SARS-CoV-2, может приводить к микротромбозам сосудов и нарушению кровоснабжения органов, включая поджелудочную железу. Ишемия и гипоксия могут провоцировать повреждение ткани поджелудочной железы и активировать воспаление [36].

В-четвертых, некоторые препараты, используемые для лечения COVID-19, такие как противовирусные средства или иммуномодуляторы, могут вызвать лекарственный панкреатит [38, 44, 45].

Возвращаясь к результатам нашего анализа, следует отдельно остановиться на лекарственных средствах, применение которых связано с повышением уровня ферментов поджелудочной железы. Хорошо известно, что в случае использования ряда препаратов, таких как ГКС и петлевые диуретики, может развиваться панкреатит как один из побочных эффектов, однако у других лекарств такое нежелательное явление не зарегистрировано [44, 46]. Вероятнее всего, связь между гиперферментемией и применением таких групп препаратов, как цефалоспорины, сурфактант, азолы, альбумин, карбапенемы, ассоциирована не со свойствами самих лекарственных средств, а с тем, что они использовались у более тяжелых больных с сопутствующей бактериальной инфекцией.

Следует отметить, что более низкая частота повышения ферментов поджелудочной железы у пациентов, применяющих НОАК, могла быть связана со снижением риска более тяжелого течения COVID-19 благодаря предотвращению микротромбозов как в организме в целом, так и в самой поджелудочной железе.

Наши клинические наблюдения демонстрируют, что повышение уровня амилазы и липазы крови не всегда сопровождалось развитием клиники острого панкреатита. Схожие результаты были получены в исследовании McNabb-Baltar J. и соавт. (2020) и Тарасенко С.В. (2023), которые также не отмечали развития острого панкреатита у пациентов с повышенными ферментами поджелудочной железы [45, 47]. Учитывая частое возникновение диарейного синдрома у больных COVID-19, возможно, повышение уровня ферментов поджелудочной железы обусловлено повреждением слизистой оболочки желудка и кишечника [47, 48]. Еще одним объяснением повышения ферментов поджелудочной железы может быть почечная недостаточность, поскольку почки экскретируют амилазу и липазу, и нарушение их работы может привести к повышению уровня этих ферментов [49]. SARS-CoV-2 обнаружен в слюнных железах, что, в свою очередь, также может вызывать повышение уровня амилазы в крови [48, 50]. Раннее выявление повреждения поджелудочной железы способствовало началу терапии до развития клинических проявлений острого панкреатита.

Также мы изучили связь между повреждением поджелудочной железы и COVID-19 и его корреляцию с тяжестью заболевания, риском смерти и продолжительностью госпитализации. Показано, что пиковое значение амилазы было сопряжено с тяжелым течением COVID-19, что согласуется с результатами предыдущих работ [43, 51–53]. Например, в систематическом обзоре с метаанализом Zhou Y. и соавт. (2022)

также продемонстрирована связь между повышением ферментов поджелудочной железы и неблагоприятным прогнозом [54]. Wang и соавт. (2020) выявили, что повышение уровня ферментов поджелудочной железы связано с увеличением риска летального исхода у пациентов с COVID-19 [52]. Liu F. и соавт. (2020) установили корреляцию между повышенным уровнем липазы и тяжелым течением инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [44].

Вместе с тем Prasad H. и соавт. (2023) вообще не нашли связи повышения амилазы и липазы со смертностью и тяжестью течения [53]. Расхождение в результатах исследований могли быть обусловлены размером выборки, демографическими характеристиками пациентов, степенью тяжести и различиями в диагностических критериях и методах измерения ферментов поджелудочной железы. Во многих упомянутых публикациях [43, 51–53] ферменты поджелудочной железы определялись только однократно, что могло снизить вероятность обнаружения гиперферментемии. В нашей работе мы мониторировали уровень ферментов поджелудочной железы у больных COVID-19 во время всего периода госпитализации, поэтому выявленная нами распространенность повреждения поджелудочной железы оказалась несколько выше по сравнению с результатами, встречающимися в других публикациях. Поскольку повышение уровня амилазы и липазы наблюдалось у пациентов при ухудшении состояния, следует предположить, что повреждение поджелудочной железы вызвано тяжелым протеканием заболевания или воздействием лекарственных препаратов.

Следует отметить, что в нашей работе не анализировалось влияние вредных привычек (употребления алкоголя и табакокурения) на риск повреждения поджелудочной железы, что следует учесть в дальнейших работах по изучению рассматриваемой проблемы.

Добавим, что COVID-19 может поражать и эндокринную часть поджелудочной железы, непосредственно влияя на метаболизм глюкозы, и приводить к развитию СД или ухудшать течение существующего заболевания. Вероятно, это объясняется тем, что вирус SARS-CoV-2 вызывает воспаление, инсулинорезистентность и повреждает инсулинпродуцирующие клетки поджелудочной железы. Лечение COVID-19, например, с применением ГКС, также может ухудшить гипергликемию и контроль диабета [54–56].

Предполагаемый механизм патогенеза поражения островков Лангерганса при COVID-19 заключается в том, что с помощью спайк-белка SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ACE2, а затем проникает внутрь клетки [15, 16]. Попадая в клетки, SARS-CoV-2 может вызывать прямое цитопатическое повреждение, вызывающее дисфункцию бета-клеток [14, 16]. Это влечет за собой снижение секреции инсулина и последующую гипергликемию. Согласно данным исследований, в инфицированных бета-клетках наблюдаются уменьшение количества инсулинсекреторных гранул и нарушение стимулируемой глюкозой секреции инсулина. Инфекция вызывает местную воспалительную реакцию, характеризующуюся инфильтрацией иммунных клеток в поджелудочной железе. Воспаление, в свою очередь, усугубляет повреждение бета-клеток и способствует манифестации СД или ухудшению уже существующего диабета [57]. SARS-CoV-2 может вызвать системную воспалительную реакцию, известную как «цитокиновый шторм». Повышенные уровни цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО-α, могут еще больше ухудшать передачу сигналов инсулина и создавать условия для развития инсулинорезистентности, усугубляя гипергликемическое состояние [58].

Долгосрочные последствия COVID-19 для эндокринной системы поджелудочной железы все еще изучаются, но есть данные, свидетельствующие о том, что хроническое воспаление и аутоиммунные реакции могут играть роль в стойкой дисфункции бета-клеток и в развитии СД [16]. Для полного понимания сложной, двунаправленной взаимосвязи между COVID-19 и диабетом необходимы дополнительные исследования.

Согласно результатам доступных исследований, риск развития СД2 после перенесенного COVID-19 в 1,5–2 раза выше, чем в общей популяции [56, 59, 60]. Основными факторами риска развития СД2 выступают пожилой возраст и более тяжелое течение заболевания COVID-19, требующее госпитализации или интенсивной терапии. Определенную защиту от развития диабета после COVID-19 может обеспечить вакцинация [28].

На основании результатов нашего исследования можно заключить, что поражение поджелудочной железы у больных COVID-19, скорее, является вторичным, развивающимся вследствие прогрессирования осложнений, и в меньшей степени связано с самим вирусом.

Больные, у которых есть факторы риска повреждения поджелудочной железы, нуждаются в постоянном контроле уровня ферментов и при необходимости в проведении инструментальных исследований. После выписки этих пациентов рекомендуется наблюдать в амбулаторных условиях, чтобы выявить развитие хронического панкреатита в постковидном периоде.

Представленный в нашей работе алгоритм предлагает системный подход к диагностике, лечению и профилактике желудочно-кишечных проявлений, связанных с COVID-19. Путем интеграции лабораторного мониторинга, инструментальных методов и терапевтических вмешательств этот алгоритм нацелен на устранение поражения поджелудочной железы, которые могут возникнуть во время терапии и реабилитации COVID-19.

На данный момент отсутствуют официальные клинические рекомендации по лечению и диагностике гастроинтестинальных проявлений COVID-19, основанные на исследованиях. В то же время имеются временные методические рекомендации «Болезни ор-

ганов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» пересмотренные в 2021 г.: в этом документе разработана маршрутизация пациентов с хроническими заболеваниями органов пищеварения в условиях коронавирусной инфекции. Кратко затронуто лечение именно гастроинтестинальных проявлений COVID-19, которое должно быть направлено на купирование симптомов [61]. Однако непосредственно диагностика, терапия и реабилитация гастроинтестинальных проявлений COVID-19 в перечисленных рекомендациях упоминаются лишь вскользь. Таким образом, разработанный нами алгоритм ведения пациентов с поражением поджелудочной железы является уникальным и рекомендуется для широкого внедрения его в клиническую практику.

Заключение

В нашем исследовании показано, что вирус SARS-CoV-2 может вызывать не только респираторные симптомы, но и повреждать органы ЖКТ, в том числе поджелудочную железу. Это проявляется как гиперферментемией, так и развитием острого и хронического панкреатита, подтвержденного инструментальными методами исследования. Исследование подтвердило, что гиперферментемия является значимым маркером тяжести заболевания, ассоциируется с более длительной госпитализацией и повышенным риском летальных исходов у пациентов с COVID-19.

Следует отметить возможную связь между COVID-19 и развитием СД в постковидный период, что делает актуальным вопрос ранней диагностики и мониторинга глюкозы крови у пациентов после перенесенной инфекции.

Разработанный нами алгоритм ведения пациентов может служить основой для улучшения исходов заболевания и предлагается для дальнейшей адаптации в клинических условиях.

Литература/References

1. Hu Z, Song C, Xu C et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci. 2020; 63(5): 706–11. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
2. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. Lancet. 2020; 395(10223): 507–13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. Eurosurveillance. 2021; 26(50): 2101147. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147.
4. Tong JY, Wong A, Zhu D et al. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Otolaryngol Neck Surg. 2020; 163(1): 3–11. doi: 10.1177/0194599820926473.
5. Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И. с соавт. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники. Терапевтический архив. 2021; 93(8): 853–861. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200977.
6. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый с соавт. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: гастроэнтерологические проявления. Пособие для врачей. М.: Прима Принт. 2022; 48 с. ISBN: 978-5-6048826-0-3.
7. Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А. с соавт. Поражение желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы при COVID-19. Доказательная гастроэнтерология. 2021; 10(1): 30–37. doi: 10.17116/dokgastro20211001130.
8. Никонов Е.Л., Иваников И.О., Бураков А.Н., Жарова М.Е. Влияние пандемии COVID-19 на гастроэнтерологию и эндоскопию. Доказательная гастроэнтерология. 2020; 9(4): 111-115. doi: 10.17116/dokgastro 20209041111.
9. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2020; 159(1): 81–95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
10. Lin L, Jiang X, Zhang Z et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020; 69(6): 997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.
11. Dong M, Zhang J, Ma X et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. Biomed Pharmacother. 2020; 131: 110678. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110678.
12. Austhof E, Bell ML, Riddle MS et al. Persisting gastrointestinal symptoms and post-infectious irritable bowel syndrome following SARS-CoV-2 infection: Results from the Arizona CoVHORT. Epidemiol Infect. 2022; 150: e136. doi: 10.1017/S0950268822001200.
13. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis Poverty. 2020; 9(1): 45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
14. Каронова Т.Л., Михайлова А.А., Лагутина Д.И. с соавт. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с covid-19: клинико-морфологическое исследование. Сахарный диабет. 2023; 26(6): 515–525. doi: 10.14341/DM13041.
15. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V et al. The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. J Endocr Soc. 2020; 4(8): bvaa082. doi: 10.1210/jendso/bvaa082.
16. Soldevila B, Puig-Domingo M, Marazuela M. Basic mechanisms of SARS-CoV-2 infection. What endocrine systems could be implicated? Rev Endocr Metab Disord. 2022; 23(2): 137–50. doi: 10.1007/s11154-021-09678-6.
17. Ibarguen-Gonzalez L, Heller S, Dediego ML et al. Host factor PLAC8 is required for pancreas infection by SARS-CoV-2. bioRxiv. 2024. doi: 10.1101/2023.08.18.553908. Preprint.
18. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: Exploring the unexplored. J Endocrinol Invest. 2020; 43(7): 1027–31. doi: 10.1007/s40618-020-01276-8.
19. Zhang T, Wang N, Zhu L, Chen L, Liu H. Bidirectional relationship between glycemic control and COVID-19 and perspectives of islet organoid models of SARS-CoV-2 infection. Biomedicines. 2023; 11(3): 856. doi: 10.3390/biomedicines11030856.
20. Задумина Д.Н., Скворцов В.В., Штонда Д.А. Влияние новой коронавирусной инфекции на эндокринную систему. Лечащий Врач. 2023; 26(3): 7–13. doi: 10.51793/OS.2023.26.3.001.
21. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. Diabetes Res Clin Pract. 2020; 162: 108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
22. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P et al. New-onset diabetes in Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383(8): 789–90. doi: 10.1056/NEJMc2018688.
23. Wang Y, Guo H, Wang G et al. COVID-19 as a trigger for type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2023; 108(9): 2176–83. doi: 10.1210/clinem/dgad165.
24. Roham PH, Kamath JJ, Sharma S. Dissecting the Interrelationship between COVID-19 and diabetes mellitus. Adv Biol. 2023; 7(8): e2300107. doi: 10.1002/adbi.202300107.
25. Wihandani DM, Purwanta MLA, Mulyani WRW et al. New-onset diabetes in COVID-19: The molecular pathogenesis. BioMedicine. 2023; 13(1): 3–12. doi: 10.37796/2211-8039.1389.
26. Bansal P, Margekar SL, Suman V et al. Pancreatic injury in COVID-19 patients. J Assoc Physicians India. 2020; 68(12): 58–60.
27. Zippi M, Hong W, Traversa G et al. Involvement of the exocrine pancreas during COVID-19 infection and possible pathogenetic hypothesis: A concise review. Le Infez Med. 2020; 28(4): 507–15. doi: 33257624.
28. Yang F, Xu Y, Dong Y et al. Prevalence and prognosis of increased pancreatic enzymes in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 2022; 22(4): 539–46. doi: 10.1016/j.pan.2022.03.014.
29. Azoitei N, Heller S, Kleger A. Pandemic punch: SARS-CoV-2 hits pancreas. Signal Transduct Target Ther. 2024; 9(1): 100. doi: 10.1038/s41392-024-01807-2.
30. Ziad M, Canete Cruz A, Ramirez C, Varon J. COVID-19 as a probable cause of pancreatic injury. Chest. 2022; 162(4): A858. doi: 10.1016/j.chest.2022.08.680.
31. Jin X, Lian JS, Hu JH et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020; 69(6): 1002–9. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
32. Sun JK, Liu Y, Zou L et al. Acute gastrointestinal injury in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan, China. World J Gastroenterol. 2020; 26(39): 6087–97. doi: 10.3748/wjg.v26.i39.6087.
33. Hassani AH, Beheshti A, Almasi F et al. Unusual gastrointestinal manifestations of COVID-19: Two case reports. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2020; 13(4): 410–14.
34. Akkus C, Yilmaz H, Mizrak S et al. Development of pancreatic injuries in the course of COVID-19. Acta Gastroenterol Belg. 2020; 83(4): 585–92.
35. Rasch S, Herner A, Schmid RM et al. High lipasemia is frequent in Covid-19 associated acute respiratory distress syndrome. Pancreatology. 2021; 21(1): 306–11. doi: 10.1016/j.pan.2020.11.023.
36. Miro O, Llorens P, Jimenez S et al. A case-control emergency department-based analysis of acute pancreatitis in Covid-19: Results of the UMC-19-S6. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2021; 28(11): 953–66. doi: 10.1002/jhbp.873.
37. Aziz AA, Aziz MA, Omar N et al. A Meta-analysis of the severity of acute pancreatitis (AP) in COVID-19 infection. Cureus. 2023; 15(5): e38764. doi: 10.7759/cureus.38764
38. de-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: Examining the causality. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;1 8(1): 3–4. doi: 10.1038/s41575-020-00389-y.
39. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021).

Минздрав России. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf
40. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
41. Singh AK, Gillies CL, Singh R et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2020; 22(10): 1915–24. doi: 10.1111/dom.14124.
42. Petrilli CM, Jones SA, Yang J et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. BMJ. 2020; 369: m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
43. Yang J, Zheng Y, Gou X et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020; 94: 91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
44. Liu F, Long X, Zhang B et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18(9): 2128–2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.
45. Тарасенко С.В., Глотов Д.А., Песков О.Д. с соавт. Влияние новой коронавирусной инфекции на поджелудочную железу человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 11(219): 153–159. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-153-159.
46. Drugs.com. Drugs [side effects. Available from: https://www.drugs.com/sfx/
47. McNabb-Baltar J, Jin DX, Grover AS et al. Lipase elevation in patients with COVID-19. Am J Gastroenterol. 2020; 115(8): 1286–88. doi: 10.14309/ajg.0000000000000732.
48. Jin DX, Yang AL, Suleiman SL et al. Tu1424 – marked serum lipase elevations are associated with longer hospitalizations in patients with non-pancreatic hyperlipasemia. Gastroenterology. 2019; 156(6): S1033–34. doi: 10.1016/s0016-5085(19)39537-x.
49. de-Madaria E, Siau K, Cardenas-Jaen K. Increased amylase and lipase in patients with COVID-19 pneumonia: Don't blame the pancreas just yet! Gastroenterology. 2021; 160(5): 1871. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.044.
50. Sinagra E, Shahini E, Crispino F et al. COVID-19 and the pancreas: A narrative review. Life. 2022; 12(9): 1292. doi: 10.3390/life12091292.
51. Huang N, Perez P, Kato T et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. Nat Med. 2021; 27(5): 892–903. doi: 10.1038/s41591-021-01296-8.
52. Wang F, Wang H, Fan J et al. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. Gastroenterology. 2020; 159(1): 367–70. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.
53. Prasad H, Ghetla SR, Butala U et al. COVID-19 and serum amylase and lipase levels. Indian J Surg. 2023; 85(2): 337–40. doi: 10.1007/s12262-022-03434-z.
54. Zhou Y, Ge YT, Yang XX et al. Prevalence and outcomes of pancreatic enzymes elevation in patients with COVID-19: A meta-analysis and systematic review. Front Public Heal. 2022; 10: 865855. doi: 10.3389/fpubh.2022.865855.
55. Nassar M, Daoud A, Nso N et al. Diabetes mellitus and COVID-19: Review article. Diabetes Metab Syndr. 2021; 15(6): 102268. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102268.
56. Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and diabetes: Understanding the interrelationship and risks for a severe course. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 649525. doi: 10.3389/fendo.2021.649525.
57. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. Endocrinology. 2020; 161(9): bqaa108. doi: 10.1210/endocr/bqaa108.
58. Low Wang CC, Seggelke SA, McDermott MT, Reusch JEB. Pathophysiology: How COVID-19 impacts the pancreas and peripheral insulin resistance. In: Myers, A.K. (eds) Diabetes and COVID-19. Contemporary Endocrinology. Springer, Cham. 2023; p. 19–32. doi: 10.1007/978-3-031-28536-3_2. ISBN: 978-3-031-28535-6.
59. Zhang T, Mei Q, Zhang Z et al. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2022; 20(1): 444. doi: 10.1186/s12916-022-02656-y.
60. Daugherty SE, Guo Y, Heath K et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. BMJ. 2021; 373: n1098. doi: 10.1136/bmj.n1098.
61. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. с соавт. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2. Профилактическая медицина. 2021; 24(5-2): 4–41. doi: 10.17116/profmed2021240524.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Жарова Мария Евгеньевна**, к.м.н., старший лаборант кафедры гастроэнтерологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-8325-5927; e-mail: zharowa.mariya@yandex.ru

Никонов Евгений Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5231-711X; e-mail: drnikonov@mail.ru

Иваников Игорь Олегович, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Научный руководитель по гастроэнтерологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. ORCID: 0000-0001-6691-8306

Григорьева Юлия Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры гастроэнтерологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующая отделением гастроэнтерологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. ORCID: 0000-0001-5335-7933

*Автор, ответственный за переписку zharowa.mariya@yandex.ru

Рукопись получена 26.04.2024. **Рецензия получена** 08.07.2024. **Принята к публикации** 12.09.2024.

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

***Maria E. Zharova**, PhD, Senior laboratory assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-8325-5927; e-mail: zharowa.mariya@yandex.ru

Evgeny L. Nikonov, MD, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-5231-711X; e-mail: drnikonov@mail.ru.

Igor O. Ivanikov, MD, Professor of the Department of Gastroenterology, Pirogov Russian National Research Medical University, Scientific Director of Gastroenterology at Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6691-8306

Yulia V. Grigorieva, PhD, Assistant Professor of Gastroenterology at the Department of Gastroenterology, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Gastroenterology Department of Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-5335-7933

*Corresponding author: zharowa.mariya@yandex.ru

Received: 26.04.2024. **Revision Received:** 08.07.2024. **Accepted:** 12.09.2024.

ФГАОУ ВО РНИМУ ИМ Н.И.ПИРОГОВА
Кафедра эндокринологии ИКМ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИИ 21 ВЕКА»

5-6 декабря 2024

Научный руководитель:
Д.м.н., профессор
Заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова
Демидова Татьяна Юльевна

Реклама

Онлайн-трансляция на сайте
https://endo-club360.ru

г. Москва,
ул. Киевская, д 2., «Новотель Киевская»

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-03
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Ингибиторы ДПП-4 в современных алгоритмах управления сахарным диабетом 2 типа: фокус на раннюю комбинированную патогенетическую терапию

Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О.

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

Современная стратегия ведения больных сахарным диабетом 2 типа основана на общем управлении факторами риска с учетом персонализированного подхода к каждому пациенту. Приоритетом в достижении долгосрочного гликемического контроля является ранняя комбинированная сахароснижающая терапия. Ведущее место во всех действующих рекомендациях по ведению сахарного диабета 2 типа занимают препараты класса ингибиторов ДПП-4. Комбинация ингибиторов ДПП-4 с метформином может способствовать сохранению инсулин-продуцирующей функции и улучшению контроля гликемии и, соответственно, замедлению прогрессирования сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Препарат гозоглиптин (Сатерекс®) является первым оригинальным глиптином, полный цикл производства которого осуществляется на территории Российской Федерации. Гозоглиптин может быть рекомендован пациентам с дебюта сахарного диабета 2 типа как в комбинации с метформином, так и в монотерапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы ДПП-4, гозоглиптин, метформин, Сатерекс®.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Ингибиторы ДПП-4 в современных алгоритмах управления сахарным диабетом 2 типа: фокус на раннюю комбинированную патогенетическую терапию. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 22–29. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-03

DPP-4 inhibitors in modern algorithms for the management of type 2 diabetes mellitus: focus on early combined pathogenetic therapy

Demidova T.Yu., Ushanova F.O.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The modern management strategy for patients with type 2 diabetes mellitus is based on the general management of risk factors, taking into account a personalized approach to each patient. Early combined hypoglycemic therapy is a priority in achieving long-term glycemic control. The leading place in all current recommendations for the management of type 2 diabetes mellitus is occupied by drugs of the DPP-4 inhibitor class. The combination of DPP-4 inhibitors with metformin can help preserve insulin-producing function and improve glycemic control, and, accordingly, slow the progression of type 2 diabetes mellitus and its complications. The drug gozogliptin (Saterex®) is the first original gliptin, the full production cycle of which in Russia. Gozogliptin can be recommended for patients with the onset of type 2 diabetes mellitus both in combination with metformin and in monotherapy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, DPP-4 inhibitors, gozogliptin, metformin, Saterex®.

For citation: Demidova T.Yu., Ushanova F.O. DPP-4 inhibitors in modern algorithms for the management of type 2 diabetes mellitus: focus on early combined pathogenetic therapy. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 22–29. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-03

Введение

Сахарный диабет (СД) занимает ключевые позиции в структуре основных причин инвалидизации и смертности населения во всем мире, являясь ведущей причиной развития слепоты, хронической болезни почек (ХБП), инсульта, ампутаций нижних конечностей, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [1]. Распространенность данной патологии стремительно растет, опережая глобальные прогнозы большинства профессиональных сообществ. Так, по данным Международной федерации диабета (IDF), в 2017 г. в мире насчитывался 451 млн человек (в возрасте 18–99 лет) с диабетом, а к 2045 г. ожидалось увеличение числа больных до 693 млн [2]. Однако уже в 2021 г. были опубликованы данные, согласно которым общее число людей с СД только в возрасте от 20 до 79 лет – 537 млн, а предполагаемая цифра больных к 2045 г. уже составила 783 млн человек [3]. Преимущественную долю всех случаев СД во всем мире составляют больные СД2 типа (СД2). В нашей стране общая

численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете к 2023 г., по данным Федерального регистра СД, составила 4962 762 (3,31% населения РФ), более 92% из которых имеют СД2. Причем темпы прироста также наиболее высокие именно при СД2: если при СД1 за период с 2010 по 2022 г. динамика распространенности составила от 146,0 до 191,0/100 тыс. населения, то при СД2 этот показатель увеличился более чем в 10 раз, с 2036,2 до 3158,8/100 тыс. населения [4], что определяет СД2 как сохраняющуюся тяжелую угрозу современной медицины, которая ложится тяжелым бременем на системы здравоохранения разных стран.

Несмотря на значительный прогресс в фармакотерапии СД2, глобальная задача снижения инвалидизации и высокой смертности пациентов с диабетом все еще остается нерешенной. Результаты проведенных исследований подчеркивают важность ранней диагностики и своевременного начала терапии СД2 с целью предотвращения хронических диабетических осложнений и улучшения качества жизни пациентов. Особое внимание сегодня уделяется индивидуальному подходу к лечению СД2 с учетом возраста, наличия сопутствующих заболеваний, образа жизни пациента, его предпочтений, а также фармакокинетических и фармакодинамических особенностей применяемых препаратов. Причем все больше данных говорят о том, что необходимой для достижения и поддержания гликемического контроля является комбинированная терапия различными классами сахароснижающих препаратов.

Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии при СД2

На сегодняшний день разработано множество национальных и международных руководств для стандартизации комплексного управления СД2. В основе терапевтического ведения СД2 лежит изменение образа жизни в сочетании с применением одного или нескольких сахароснижающих препаратов. А приоритетом стал не просто гликемический контроль как таковой, а общее управление факторами риска и индивидуализация терапевтических целей. Помимо этого, важной характеристикой, требуемой от сахароснижающей терапии, является высокий профиль безопасности препаратов.

Классическая стратегия ведения пациентов с СД2 долгое время строилась на том, что в дополнение к рекомендациям по коррекции питания и расширению физической активности предполагается начинать фармакотерапию с метформина, и если гликемическая цель (обычно устанавливаемая по концентрации гликозилированного гемоглобина ниже 7 или 6,5%) не достигается, то добавляется второй агент с другим механизмом действия. То есть интенсификация терапии предполагает постепенное добавление других сахароснижающих препаратов в зависимости от достигнутого гликемического контроля, наличия побочных эффектов и индивидуальных потребностей пациента. При выборе препарата для интенсификации учитывается механизм действия, профиль безопасности, взаимодействие с другими препаратами и доступность для пациента. Согласно действующим в нашей стране Алгоритмам оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом, в рамках индивидуализации ведения большое внимание уделяется определению доминирующей клинической проблемы пациента еще на старте терапии СД2 [8]. Так, при наличии у пациента атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний или высокого риска их развития рекомендовано назначение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) или ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) с доказанными преимуществами для данной популяции пациентов. А при наличии у больного хронической сердечной недостаточности (ХСН) к терапии необходимо добавить препарат из группы иНГЛТ-2. Если у пациента выявлена хроническая болезнь почек (ХБП), терапия также должна включать препараты с нефропротективными возможностями, к которым относят также иНГЛТ-2 и арГПП-1 [5–8].

В то же время значительная часть пациентов в дебюте развития СД2 не имеет отягощенного фона, в связи с чем основной акцент при подборе терапии переносится на безопасность и доступность препаратов при достаточной сахароснижающей активности. В данном контексте ведущее место занимают ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), используемые обычно во второй линии фармакотерапии СД2 в дополнение к метформину.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) представляют собой безопасный класс пероральных противодиабетических средств, клинический опыт использования которых начался с 2006 г. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что данный класс сахароснижающих препаратов является приоритетным не только с точки зрения обеспечения безопасности, но и высокой эффективности и доступности терапии [5, 9]. Типичным примером, когда может рассматриваться назначение иДПП-4, может быть дебют СД2 при отсутствии у пациента ассоциированных ССЗ и ХБП.

Стоит отметить, что, несмотря на отсутствие значимых кардио- и нефропротективных возможностей, в реальной клинической практике иДПП-4 являются самыми часто назначаемыми препаратами среди всех инновационных групп ССП, по данным Федерального регистра больных с сахарным диабетом. Так, за период с 2010 г. по 2022 г. среди новых классов ССП отмечается наиболее заметно увеличение доли ингибиторов иДПП-4 – до 13,3%, иНГЛТ-2 – до 8,7%, доля арГПП-1 составляет 1,0% терапии. В то время как частота назначения традиционных ССП (препаратов сульфонилмочевины) снизилась на 25,8% (с 69,0 до 43,2%). В большинстве случаев иДПП-4 назначались в рамках комбинированной терапии, в большинстве случаев с метформином, и редко – лишь в 3,2% случаев – в монотерапии [10].

Ранняя комбинированная терапия в ведении пациентов с СД2

Несмотря на большой опыт применения классической стратегии постепенной интенсификации сахароснижающей терапии, за последние несколько лет в подходах к лечению диабета произошли важные изменения. Множество современных данных продемонстрировало более высокую эффективность ранней комбинированной терапии в поддержании гликемического контроля по мере прогрессирования заболевания. Потребность в сахароснижающей терапии, направленной одновременно на разные звенья патогенеза заболевания, обусловлена сложным механизмом развития СД2. При этом основные патофизиологические звенья заболевания связаны со снижением инсулин-продуцирующей функции поджелудочной железы на фоне снижения чувствительности периферических тканей к действию инсулина.

Преимущество комбинированной сахароснижающей терапии на ранних стадиях заболевания систематически стало подчеркиваться в современных практических руководствах большинства профессиональных диабетологических сообществ. Так, согласно отечественным Клиническим рекомендациям по ведению пациентов с СД2, а также последним Стандартам оказания помощи Американской диабетической ассоциации 2023 и 2024 гг., рассмотреть назначение комбинированной терапии для большинства пациентов предлагается уже в дебюте заболевания [11–13]. При этом целесообразно использование препаратов, влияющих на разные звенья патогенеза заболевания.

Базовая терапия первой линии основана на использовании метформина, основное действие которого заключается в подавлении глюконеогенеза в печени и улучшении чувствительности к инсулину в периферических тканях. Метформин также оказывает благоприятное влияние на липидный обмен, способствуя снижению уровня триглицеридов и повышению уровня холестерина высокой плотности.

В качестве противодиабетических средств второй линии, комбинируемых с метформином, несмотря на повышенное внимание к ингибиторам НГЛТ-2 и агонистам рецепторов ГПП-1 ввиду их доказанных кардиоренальных преимуществ, значительной остается роль ингибиторов ДПП-4 из-за их доступности, благоприятного профиля эффективности и переносимости. Ингибирование ДПП-4 увеличивает концентрацию ГПП-1, что приводит к усиленной секреции инсулина и снижению уровня глюкозы в крови. В целом ингибиторы ДПП-4 вызывают клинически значимое снижение уровня глюкозы в крови, имеют низкий риск гипогликемии и нейтрально влияют на массу тела [11, 14]. При этом ингибиторы ДПП-4 могут рассматриваться не только в рамках двойной комбинации с метформином, но и при необходимости использования трехкомпонентной терапии с добавлением иНГЛТ-2 или в сочетании с базальной инсулинотерапией [1, 14].

Таким образом, так как в прогрессировании СД2 ключевую роль играет снижение функциональных резервов β-клеток на фоне инсулинорезистентности или без нее, назначение комбинированной терапии метформином и ингибиторами ДПП-4 является патогенетически обоснованным. Комбинация метформина с ингибиторами ДПП-4 позволяет, с одной стороны, влиять на выработку глюкозы в печени и улучшать чувствительность к инсулину в печени и мышцах, а с другой – путем поддержания концентрации эндогенного ГПП-1 стимулировать секрецию инсулина и подавлять секрецию глюкагона. Более того, имеются данные о том, что метформин также повышает уровень ГПП-1, что определяет их синергетический эффект при сочетании с ингибиторами ДПП-4 [5].

Физиологическое и практическое обоснование выбора ингибиторов ДПП-4 в комбинированной терапии СД2

Понимание функционирования инкретиновой оси и роли ее дефекта в развитии углеводных нарушений привело к значительным успехам в терапии пациентов с диабетом. Известно, что при СД2 наблюдается снижение секреции ГПП-1, что частично объясняет нарушение «инкретинового эффекта» у пациентов с диабетом. ГПП-1 усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина, активирует биосинтез инсулина и транскрипцию ответственных генов, подавляет секрецию глюкагона, а также обладает рядом важных внепанкреатических эффектов. Возможность предотвращения инактивации ГПП-1 стала рассматриваться в качестве новой мишени в контроле СД2 [16, 17]. Ингибируя фермент ДПП-4, который отвечает за деградацию инкретиновых гормонов, препараты данного класса предотвращают протеолитический распад и снижение активности ГПП-1 и ГИП (рис. 1).

Следовательно, использование ингибиторов ДПП-4 сопровождается поддержанием физиологической концентрации ГПП-1 в организме и его инсулинотропного действия. Ингибиторы ДПП-4 снижают активность фермента в сыворотке более чем на 80%, что приводит к удвоению концентрации интактного, биологически активного ГПП-1 наряду со значительным снижением постпрандиального уровня глюкозы. Таким образом, можно отметить, что как таковой механизм действия иДПП-4 не является гипогликемическим, а, скорее, его можно описать как антигипергликемический. При этом ингибиторы ДПП-4 не увеличивают риск гипогликемии, что является серьезным преимуществом для класса сахароснижающих препаратов. Низкий риск гипогликемии обусловлен тем, что нативный ГПП-1, действие которого продлевается ингибиторами ДПП-4, глюкозозависимо стимулирует секрецию инсулина из β-клеток поджелудочной железы [9].

САТЕРЕКС®

ГОЗОГЛИПТИН

РОССИЙСКИЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ДПП–4 ДЛЯ РАННЕЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СД2

- **Длительный контроль гликемии**[1]
- **Низкий риск развития гипогликемии**[1]
- **Потенциально протективный эффект функции β-клеток**[1]
- **Применение 1 раз в день**[1]

Показания к применению препарата САТЕРЕКС®[1]

Препарат **САТЕРЕКС®** показан к применению у взрослых пациентов старше 18 лет для лечения сахарного диабета 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

- **в качестве монотерапии** в случае неэффективности диетотерапии и физических упражнений у пациентов с противопоказанием к применению метформина;
- **в комбинации с метформином** в качестве стартовой терапии, или когда диетотерапия и физические упражнения в сочетании с монотерапией метформином или монотерапией гозоглиптином не приводят к адекватному гликемическому контролю;
- **для улучшения гликемического контроля в комбинации с производными сульфонилмочевины**, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией производными сульфонилмочевины не приводят к адекватному гликемическому контролю;
- **в качестве дополнения к инсулину (с метформином или без метформина)** в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Новая инструкция по медицинскому применению препарата САТЕРЕКС®[1]

Отсканируйте QR-код

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Адрес производителя:
ООО «Фармасинтез–Тюмень»,
Россия, 625059,
г. Тюмень, 7-ой км. Велижанского тракта, д. 2
Тел.: +7 (3452) 694-510,
info-pst@pharmasyntez.com

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сатерекс ЛП-№ (001305)-(РГ-RU) от 30.07.2024 г.

СД 2 – сахарный диабет 2 типа
иДПП – ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа

РЕКЛАМА

10.10.2024

Если Вам стало известно о нежелательных явлениях, возникших в процессе применения препаратов компании «Фармасинтез», заполните специальную электронную форму сообщения, представленную на сайте (https://pharmasyntez.com/about/quality/report), или позвоните в Службу Фармаконадзора Фармасинтез по бесплатному телефону 8 (800) 100-15-50 круглосуточно.

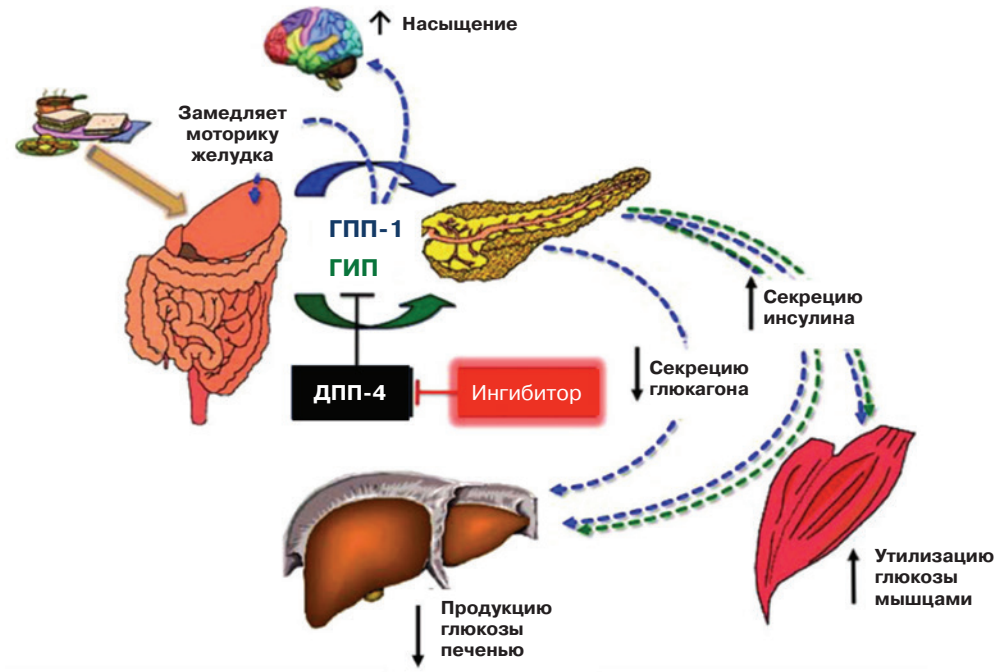


Рисунок 1. Физиологическое действие ингибиторов ДПП-4. Адаптировано из [18]

Патогенетическое обоснование современного подхода раннего назначения комбинированной терапии, включающей иДПП-4, в наибольшей степени основано на результатах исследования VERIFY на примере вилдаглиптина. В исследовании VERIFY была продемонстрирована эффективность данного класса в отношении достижения и стойкого поддержания гликемического контроля в целевом диапазоне у пациентов с СД2 с небольшой продолжительностью заболевания. Это может объясняться протективным влиянием на бета-клетки ПЖЖ и, таким образом, замедлением прогрессирования заболевания [19].

Эффективность и безопасность иДПП-4 как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами доказаны в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, метаанализах и подтверждены в реальной практике. В ходе долгосрочных клинических исследований, в том числе в отношении сердечно-сосудистой безопасности, а также в клинической практике не выявлено серьезных нежелательных явлений и непредвиденных рисков применения иДПП-4. Сердечно-сосудистая безопасность большинства препаратов данного класса была продемонстрирована в ходе известных крупномасштабных исследований, таких как CARMELINA, CAROLINA, EXAMINE, TECOS [20-24]. Более того, в одной из работ продемонстрировано, что прием иДПП-4 ассоциирован со снижением долгосрочного сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [25]. Единственным препаратом данного класса, продемонстрировавшим неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, стал препарат саксаглиптин, который в исследовании SAVOR-TIMI [26] сопровождался статистически значимым повышением частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН). В связи с этим ХСН является противопоказанной к использованию препарата.

Согласно ряду действующих практических руководств, включая руководство Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE) 2023 г., комбинированная терапия двумя препаратами может потребоваться, если исходных уровень гликированного гемоглобина составляет >7,5%, а для тех, а при его значении >9% или на 1,5% выше целевого, следует одновременно начать два или три антигипергликемических препарата [27]. Однако данные объединенного анализа различных исследований иДПП-4, включая VERIFY, демонстрируют, что в среднем скорость потери β-клеток у пациентов с СД2, не получавших лечение, в первые 3,8 года в два раза выше, чем в последующие годы. В связи с чем для использования преимуществ секреции и активности эндогенного инсулина необходимо инициировать интенсивную терапию СД2 еще на этапе, когда гликированный гемоглобин составляет менее 7,0%. На этом этапе особенно необходима терапия, направленная на сохранение инсулин-секреторной функции β-клеток. Поэтому в большинстве случаев приоритетной сегодня признана стартовая комбинированная терапия метформином и иДПП-4. В работе Montvida O. и соавт. было установлено, что комбинация метформина и иДПП-4 сопровождалась большей длительностью терапии до инициации инсулина по сравнению с некоторыми другими классами ССП, в частности, производными сульфонилмочевины [28].

В последующем по аналогии с вилдаглиптином другие препараты данного класса также подтвердили и закрепили за собой приоритетное место в схемах ранней комбинированной сахароснижающей терапии.

Первый российский оригинальный ингибитор ДПП-4 полного технологического цикла производства

иДПП-4 является на сегодняшний день самым широко представленным классом сахароснижающих препаратов, что подтверждает востребованность в этой группе в схемах ведения пациентов с СД2 во всем мире. В России на сегодняшний день зарегистрировано несколько препаратов класса иДПП-4, такие как алоглиптин, вилдаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, эвоглиптин. При этом, несмотря на единый механизм действия, различия в химической структуре различных ингибиторов ДПП-4 влияют на их фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Поэтому перед врачами нередко встает вопрос выбора оптимального препарата внутри группы с целью обеспечения пациентов с СД2 не только современным и эффективным, но и, что не менее важно, доступным лечением.

Основными характеристиками иДПП-4 можно считать биодоступность, селективность в отношении ДПП-4, период полувыведения, особенности метаболизма, экскреции, ограничения по применению у пациентов с нарушением функции почек и печени, потенциал лекарственных взаимодействий. Эффективность в достижении гликемического контроля колеблется среди различных ингибиторов ДПП-4, обеспечивая в среднем снижение гликозилированного гемоглобина от -0,5 до -1,0% при использовании в качестве монотерапии. При этом большинство иДПП-4 обладают достаточно высокой биодоступностью при приеме внутрь независимо от приема пищи, а также являются высокоселективными в отношении ДПП-4 (алоглиптин, ситаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин и эвоглиптин).

В 2016 г. в России зарегистрирован первый оригинальный глиптин полного цикла производства – препарат гозоглиптин (Сатерекс®), включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Внедрению гозоглиптина в клиническую практику предшествовало крупномасштабное клиническое исследование, направленное на сопоставлении его возможностей с эталонным по доказательной базе вилдаглиптином в ведении больных СД2. Так, в 2013 г. в 27 российских клинических центрах стартовало исследование 3-й фазы SRX-1374-02 «Многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности гозоглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с метформином по сравнению с вилдаглиптином в качестве монотерапии и в комбинации с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ранее не получавших лекарственной терапии». В нем приняли участие 299 пациентов, 149 из которых были рандомизированы в группу гозоглиптина, 150 – в группу вилдаглиптина. На первом этапе пациенты получали терапию одним из исследуемых препаратов в течение 12 нед. Затем решался вопрос о продолжении монотерапии или о добавлении метформина для лечения в течение последующих 24 нед. Титрация доз исследуемых препаратов и добавление метформина проводилось на основании показателей гликемии. В 2016 г. были опубликованы результаты, подтвердившие сопоставимую эффективность сравниваемых препаратов. Так, через 12 нед. монотерапии уровень HbA1c достоверно снизился на -0,93% в группе гозоглиптина и на -1,03% в группе вилдаглиптина. После назначения комбинированной терапии снижение уровня HbA1c продолжилось и составило -1,29% в группе гозоглиптин + метформин и -1,35% в группе вилдаглиптин + метформин по сравнению с исходными значениями. Разница в снижении HbA1c между группами на обоих этапах составила ⩽0,1% (верхняя граница ДИ<0,4%), что позволило сделать вывод о том, что гозоглиптин не уступает видлаглиптину по эффективности и безопасности. В группе терапии гозоглиптином в режиме монотерапии целевого уровня HbA1c <7% добились 41,0% пациентов, а при изучении комбинации с метформином данная доля составила 56,4%. Пациенты в группе монотерапии вилдаглиптином достигли целевого уровня HbA1c в 44,5%, а в комбинации с метформином – в 55,4%, что продемонстрировало высокую эффективность отечественного иДПП-4 [29]. По частоте гипогликемий гозоглиптин показал более благоприятные результаты по сравнению с вилдаглиптином. На этапе монотерапии доля пациентов с эпизодами гипогликемий в группе гозоглиптина составила 4,7%, а в группе вилдаглиптина 7,3% (p>0,05). На этапе комбинированной терапии доля пациентов с эпизодами гипогликемий в группе гозоглиптина составила 4,1%, а в группе вилдаглиптина 10,5% (p=0,065). Тяжелых гипогликемий в исследовании зарегистрировано не было.

В наблюдательном исследовании ОНИКС (открытое наблюдательное исследование клинической эффективности Сатерекса®) с участием 1231 пациента с СД2, также была продемонстрирована эффективность и безопасность гозоглиптина в комбинированной терапии СД2. Использование гозоглиптина в комбинации с метформином позволило достичь значимого улучшения показателей углеводного обмена, а именно снижения уровня глюкозы в плазме натощак на 1,63 ммоль/л, постпрандиального уровня глюкозы на 2,68 ммоль/л, уровня HbA1c на 1,1%. На фоне 2-компонентной терапии 31,6% пациентов достигли целевого уровня HbA1c, кроме того, резко сократилось количество пациентов с выраженной и умеренной декомпенсацией углеводного обмена к 6-му

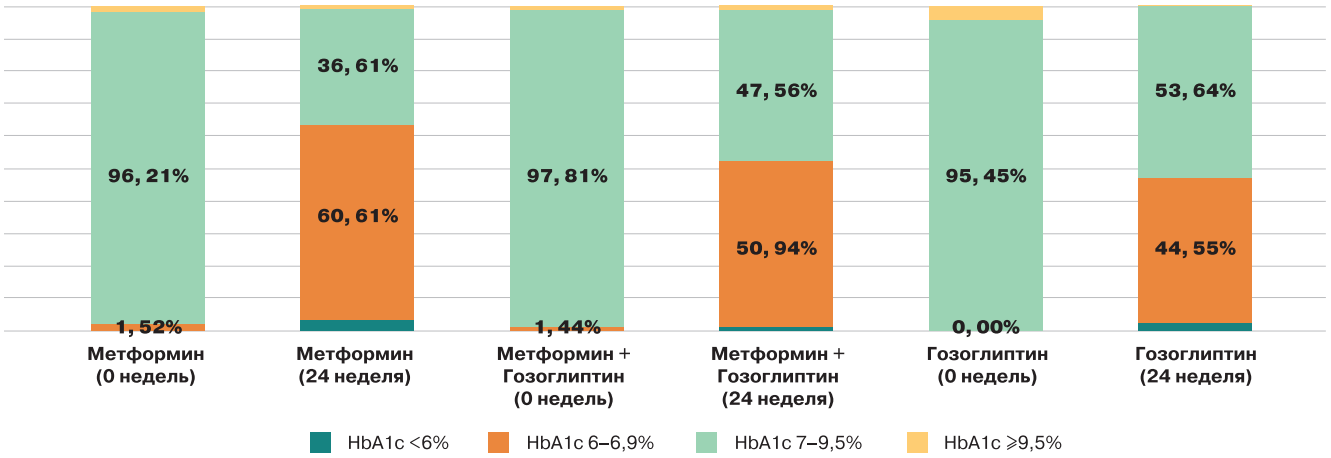


Рисунок 2. Изменение доли пациентов по диапазонам HbA1c на терапии метформином, гозоглиптином или их комбинации исходно и через 24 нед. лечения [31]

месяцу терапии на фоне хорошей переносимости с минимальным риском развития гипогликемии [30].

Еще одним масштабным отечественным исследованием, оценивающем возможности гозоглиптина, является исследование ПАЛИТРА, результаты которого опубликованы в 2024 г. В нем приняли участие 5741 пациент с СД2, получавших препараты метформин, гозоглиптин или их комбинацию. Оценивались возможности терапии гозоглиптином как в монотерапии, так и в комбинации с метформином в условиях обычной клинической практики без дополнительных специфических вмешательств в рамках наблюдения. Установлено, что уровень гликированного гемоглобина к 24 нед. сопоставимо снизился во всех трех группах (~1%). Около половины всех включенных пациентов с СД2 (49,6%) достигли целевого уровня HbA 1c (<7,0%). Доля пациентов с уровнем HbA 1c менее 7,0% составила 61,0% в группе, принимавшей метформин, и 47,75 и 47,2% в группах, получавших гозоглиптин и двойную комбинацию метформин/гозоглиптин соответственно (рис. 2). При этом частота эпизодов гипогликемий была очень низкой на протяжении всего периода наблюдения [31].

Полученные данные подтвердили безопасность, эффективность и приверженность терапии с использованием гозоглиптина в реальной клинической практике у 5741 пациента.

Таким образом, российский оригинальный препарат Сатерекс® (гозоглиптин) показал высокую эффективность и безопасность в клинических исследованиях, включающих около 8000 пациентов, и может быть рекомендован с дебюта СД2.

Полный технологический цикл производства препарата Сатерекс®, начиная с синтеза активной фармацевтической субстанции, осуществляется на территории Российской Федерации, что обеспечивает доступность лечения пациентов с СД2 и технологический суверенитет страны.

Заключение

Снижение качества жизни и высокая смертность определяют исключительную значимость мер, направленных на предупреждение развития СД в целом и его контроль. В связи с чем вопросы совершенствования подходов к ведению больных данной патологией не просто не теряют актуальности, но и становятся все более значимыми в условиях развивающихся сегодня возможностей. Современные практические руководства фокусируются на персонализированном подходе в лечении диабета, направленном на достижение индивидуальных целей лечения, контроль гликемии, управление весом, профилактику сопутствующих заболеваний и снижение риска гипогликемии. Внедрение в клиническую практику новых классов препаратов, включая препараты инкретинового ряда, глобально изменили подходы к лечению СД2. Основными признанными преимуществами иДПП-4 на сегодняшний день является высокая безопасность и эффективность, наличие фиксированных комбинаций с метформином и препаратами других групп, а также потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток поджелудочной железы. Взаимодополняющее действие гозоглиптина и метформина обеспечивает существенное улучшение контроля гликемии и может быть рекомендовано в качестве стартовой комбинированной терапии для большинства пациентов с дебютом СД2.

Литература/References

1. World Health Organization. Diabetes. In: World Health Organization [Internet]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Apr;138:271-281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. Сахарный диабет.

2023;26(2):104-123. https://doi.org/10.14341/DM13035.
5. Kalra S, Bhattacharya S, Dhingra A, Das S, Kapoor N, Shaikh S, et al. Expert Consensus on Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Based Therapies in the Modern Era of Type 2 Diabetes Mellitus Management in India. Cureus. 2024 Jun 5;16(6):e61766. doi: 10.7759/cureus.61766.
6. Williams DM, Jones H, Stephens JW. Personalized Type 2 Diabetes Management: An Update on Recent Advances and Recommendations. Diabetes Metab Syndr Obes. 2022 Feb 4;15:281-295. doi: 10.2147/DMSO.S331654.
7. Grant RW, Wexler DJ. Personalized medicine in Type 2 diabetes: what does the future hold? Diabetes Manag (Lond). 2012 May;2(3):199-204. doi: 10.2217/dmt.12.15.
8. 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.
9. Florentin M, Kostapanos MS, Papazafiropoulou AK. Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the new era of antidiabetic treatment. World J Diabetes. 2022 Feb 15;13(2):85-96. doi: 10.4239/wjd.v13.i2.85.
10. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Структура сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации в 2017–2021 гг. В кн.: Сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение — неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 05–08 сентября 2022 года. М.; 2022.
11. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых». Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2.
12. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(Suppl 1): S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009.
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47(Suppl 1): S158-S178. doi: 10.2337/dc24-S009.
14. Singh AK, Singh R. Relook at DPP-4 inhibitors in the era of SGLT-2 inhibitors. World J Diabetes. 2022 Jun 15;13(6):466-470. doi: 10.4239/wjd.v13.i6.466.
15. Del Prato S, Rosenstock J, Garcia-Sanchez R, Iqbal N, Hansen L, Johnsson E, Chen H, Mathieu C. Safety and tolerability of dapagliflozin, saxagliptin and metformin in combination: Post-hoc analysis of concomitant add-on vs sequential add-on to metformin and of triple vs dual therapy with metformin. Diabetes Obes Metab. 2018;20:1542–1546.
16. Holst J.J., Deacon C.F. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. Diabetes. 1998;47:1663–1670. doi: 10.2337/diabetes.47.11.1663.
17. Ahren B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Clinical data and clinical implications. Diabetes Care. 2007;30:1344–1350. doi: 10.2337/dc07-0233.
18. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. Diab Vasc Dis Res. 2012 Apr;9(2):109-16. doi: 10.1177/1479164111436236.
19. Matthews D.R., Paldánius P.M., Proot P. et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019;394(10208):1519–1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
20. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E. et al. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(1):69–79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.
21. McGuire D.K., Alexander J.H., Johansen O.E. et al. CARMELINA Investigators. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. Circulation. 2019;139(3):351–361. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352.
22. Rosenstock J., Kahn S.E., Johansen O.E., Zinman B., Espeland M.A., Woerle H.J. et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial // JAMA. 2019. Vol. 322, N 12. P. 1155-1166. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772
23. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C.B. et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015;385(9982):2067–2076. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 62225-X.
24. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al.; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232–242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
25. Chikata Y., Iwata H., Miyosawa K., Koike T., Yasuda H., Funamizu T., Doi S., Endo H., Wada H., Naito R., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors reduced long-term cardiovascular risk in diabetic patients after percutaneous coronary intervention via insulin-like growth factor-1 axis. Sci. Rep. 2022;12:5129. doi: 10.1038/s41598-022-09059-2.
26. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I. et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized triaL. Circulation. 2014;130:1579–1588. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
27. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. Endocr Pract. 2023 May;29(5):305-340. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.
28. Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, Stringer F, Paul SK. Long-term Trends in Antidiabetes Drug Usage in the U.S.: Real-world Evidence in Patients Newly Diagnosed With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018 Jan;41(1):69-78. doi: 10.2337/dc17-1414.
29. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Трахтенберг Ю.А., Востокова Н.В., Караваева О.В., Часовская Т.Е. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 госоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2016;19(1):89-96. https://doi.org/10.14341/DM7233
30. Черникова Н.А., Аметов А.С. Опыт применения российского ингибитора дипептидилпептидазы-4 гозоглиптина. Результаты исследования ОНИКС // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 1. С. 62-69. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-62-69
31. Шестакова М.В., Бирюкова Е.В. Практическое применение российского ингибитора ДПП-4 гозоглиптина в масштабном наблюдательном исследовании «Палитра». Сахарный диабет. 2024;27(4):347-356. https://doi.org/10.14341/DM13193

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Ушанова Фатима Омариевна** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ORCID :0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку

Рукопись получена 29.06.2024. **Рецензия получена** 11.09.2024. **Принята к публикации** 25.09.2024.

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

***Fatima O. Ushanova** – C. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University; E-mail: fati_2526@mail.ru ORCID iD 0000-0001-5512-6899.

*Corresponding author: fati_2526@mail.ru

Received: 29.06.2024. **Revision Received:** 11.09.2024. **Accepted:** 25.09.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-04
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Заместительная терапия гипотиреоза в отдельных группах пациентов

Моргунова Т.Б., Рыжкова Е.Г., Строкова М.И., Фадеев В.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. При развитии манифестного гипотиреоза показано назначение заместительной терапии левотироксином. Современные таблетированные препараты левотироксина обеспечивают удобство приема и простоту подбора дозы препарата. Вместе с тем достаточно большое число пациентов, длительно получающих препараты левотироксина, находятся в состоянии декомпенсации. Причинами ее могут служить низкая приверженность пациента лечению, прием лекарственных препаратов или патология желудочно-кишечного тракта, которые могут влиять на биодоступность левотироксина. Данный обзор посвящен обсуждению проблемы декомпенсации гипотиреоза и влиянию приверженности лечению на эффективность заместительной терапии.

Ключевые слова: гипотиреоз, заместительная терапия, приверженность лечению, декомпенсация гипотиреоза.

Для цитирования: Моргунова Т.Б., Рыжкова Е.Г., Строкова М.И., Фадеев В.В. Заместительная терапия гипотиреоза в отдельных группах пациентов. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 30–35. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-04

Replacement therapy for hypothyroidism in special groups of patients

Morgunova T.B., Ryzhkova E.G., Strokova M.I., Fadeyev V.V.

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

Primary hypothyroidism is one of the most common endocrine diseases. The replacement therapy with levothyroxine is indicated to all patients with overt hypothyroidism. Modern tablet preparations of levothyroxine provide easy administration, simplicity of selection of the drug dose. At the same time, a fairly large number of patients who have been receiving levothyroxine preparations for a long time are in a state of decompensation. The reasons for decompensation may be low patient adherence, receiving of drugs or gastrointestinal pathology, which can affect the bio-availability of levothyroxine. This review is devoted to the discussion of the problem of decompensation of hypothyroidism and the influence of patient's adherence on the efficacy of replacement therapy.

Key words: hypothyroidism, replacement therapy, treatment adherence, decompensation of hypothyroidism.

For citation: Morgunova T.B., Ryzhkova E.G., Strokova M.I., Fadeyev V.V. Replacement therapy for hypothyroidism in special groups of patients. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 30–35. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-04

Введение

Распространенность гипотиреоза в популяции достаточно высока: по данным разных авторов, она достигает 7,5–12,3% [1–3]. Всем пациентам с диагностированным манифестным гипотиреозом показана заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов. Согласно современным рекомендациям, препаратом выбора для заместительной терапии гипотиреоза служит левотироксин (L-T4) [4, 5].

Доза L-T4 определяется рядом факторов, прежде всего выраженностью дефицита тиреоидных гормонов, этиологией гипотиреоза и весом пациента, в первую очередь массой безжировой ткани. Заместительная доза L-T4 составляет около 1,5–1,7 мг/кг массы тела в день, что позволяет достичь эутиреоза у большинства пациентов. С учетом достаточно длительного, около 7 суток, периода полувыведения L-T4 можно принимать один раз в день, что обеспечивает стабильный уровень и тироксина (T4), и трийодтиронина (T3) в крови [6]. В сыворотке уровни T4 и тиреотропного гормона (ТТГ) стабилизируются примерно через 6 нед. после назначения заместительной дозы или коррекции дозы L-T4. Поэтому контроль уровня ТТГ целесообразен не ранее, чем через 6–8 нед. В дальнейшем, после нормализации ТТГ, контроль необходим 1 раз в 6–12 мес. [4].

Таким образом, заместительная терапия L-T4 в таблетированной форме удобна, проста и обеспечивает у большинства пациентов достижение и поддержание эутиреоза. Вместе с тем в клинической практике примерно у 20–50% пациентов, принимающих L-T4,

уровень ТТГ находится вне референсного диапазона [2, 7–11].

Среди факторов, приводящих к декомпенсации гипотиреоза, можно выделить прием лекарственных препаратов, влияющих на биодоступность L-T4, изменения веса, наличие сопутствующих заболеваний, в том числе патологии желудочно-кишечного тракта, а также приверженность пациента лечению.

Таблетированный L-T4 (обычно в виде натриевой соли) растворяется в желудке при низком pH, но всасывается в основном в тонком кишечнике (тощей и подвздошной кишке) в течение 3 ч после приема. Таблетки L-T4 рекомендуется принимать в утренние часы, натощак. Оптимально принимать препарат за 30–40 мин., лучше за 60 мин. до еды, так как при использовании натощак всасывается не менее 70–80% лекарственного средства [6, 12]. Это достаточно простая рекомендация, но 22% пациентов не готовы соблюдать режим приема препарата [13, 14].

Дополнительный контроль адекватности проводимой терапии L-T4 может потребоваться пациентам, которым назначены препараты, влияющие на метаболизм или синтез транспортных белков. Среди таких препаратов эстрогены, андрогены, фенобарбитал, карбамазепин, рифампицин, фенитоин. Длительный прием этих препаратов может привести к необходимости увеличения или уменьшения дозы L-T4.

В клинической практике нередко причиной декомпенсации гипотиреоза становится назначение в утренние часы препаратов, которые могут повлиять на всасывание L-T4. Чаще всего это лекарственные средства, в состав которых входят кальция карбонат, железа сульфат. В данном случае рекомендуемый интервал составляет между приемом L-T4 и препаратами кальция и/или железа около 4 ч.

Так, по данным Zamfirescu I. и соавт. при назначении пациентам с компенсированным гипотиреозом карбоната кальция в дозе 1200 мг утром одновременно с L-T4 было отмечено статистически значимое повышение ТТГ. У 20% пациентов уровень этого гормона поднялся выше верхней границы референсного диапазона. После отмены кальция уровень ТТГ восстанавливался до исходного [15].

Низкая приверженность лечению – частая проблема при ведении пациентов с хроническими заболеваниями. По данным Briesacher B.A. и соавт., в течение первого года лекарственной терапии высокий уровень приверженности лечению наблюдался у 72,3% пациентов с артериальной гипертонией, у 68,4% – с гипотиреозом, у 65,4% – с сахарным диабетом 2 типа, у 60,8% – с эпилепсией, у 54,6% – с дислипидемией, у 51,2% – с остеопорозом и у 36,8% – с подагрой. Возраст моложе 60 лет был ассоциирован с более низкой приверженностью лечению при всех заболеваниях, кроме эпилепсии. Бремя сопутствующих заболеваний и приверженность различались в зависимости от заболевания. Соблюдение режима приема L-T4 может быть затруднительным для пациентов, постоянно получающих другие лекарственные средства, особенно требующие определенных условий приема (например, бисфосфонаты). Закономерно пациенты, принимающие несколько лекарственных препаратов, могут быть менее склонны к соблюдению режима и регулярности приема L-T4 [16].

Также причинами декомпенсации гипотиреоза могут служить и такие объективные факторы, как использование препарата с истекшим сроком годности или несоблюдение условий хранения лекарства (температурного режима и влажности) [4].

Разными авторами были проведены исследования, в которых оценивалась приверженность лечению пациентов с гипотиреозом и основные причины декомпенсации.

Как было показано в исследовании CONTROL Surveillance Project, из 925 пациентов, длительно получающих заместительную терапию L-T4, 51,8% нередко принимают один или несколько препаратов, содержащих кальций (47,5%) или железо (11,9%). Большинство (68%) пациентов более двух раз в неделю употребляют пищу или напитки, которые, как известно, вызывают нарушение всасывания L-T4: продукты с высоким содержанием клетчатки (хлопья из отрубей, брокколи, батончики с клетчаткой, напитки с клетчаткой), соевые продукты. Более 20% больных сообщили о несоблюдении режима приема L-T4 (во время завтрака или позднее в течение дня, в том числе во время обеда или ужина). Многие пациенты (21,5%) принимали L-T4 менее чем за рекомендуемые 30 мин. до еды [17].

По данным наблюдательного исследования, выполненного Kumar R. и соавт., приверженность лечению была высокой только у 32,2% пациентов с гипотиреозом, получающих L-T4, у 40,48% – средняя и у 27,3% пациентов – низкая. Закономерно приверженность лечению оказалась выше у пациентов, регулярно наблюдающихся у эндокринолога. У этих же пациентов отмечался более высокий уровень знаний о заболевании ($p < 0,05$). У мужчин приверженность лечению была выше, чем у женщин. Важно добавить, что у пациентов с длительностью гипотиреоза от 1 до 5 лет приверженность лечению была средней, в то время как пациенты с более длительным анамнезом заболевания характеризовались высоким уровнем приверженности лечению [18].

По данным исследования Vaisman F. и соавт., несмотря на достаточно длительный анамнез гипотиреоза (в среднем 8 лет), только 57,3% пациентов были компенсированы. При этом у 28,3% имела место недостаточная доза L-T4, у 14,4% – избыточная. Компенсация гипотиреоза была лучше у женщин

молодого возраста, хуже – у мужчин старше 50 лет с более низким уровнем образования. 99% пациентов принимали таблетированный L-T4 утром, 89,2% пациентов использовали препарат не менее чем за 30 мин. до завтрака. При этом 40,6% применяли другие лекарственные средства одновременно с LT4 [10].

У пациентов, длительно получающих заместительную терапию L-T4, как низкий, так и высокий уровень ТТГ ассоциирован с риском отдаленных осложнений. Подавленный уровень ТТГ связан с более низкой минеральной плотностью костной ткани, более высокими рисками нарушений ритма и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Стойко повышенный уровень ТТГ сопровождается дислипидемией и ухудшением общего самочувствия, появлением симптомов гипотиреоза. Так, по данным наблюдательного когортного исследования, проведенного Flynn R.W. с соавт., из 17 684 участников на терапии L-T4 у пациентов как с уровнем ТТГ >4,0 мЕд/л, так и с подавленным ТТГ (⩽0,03 мЕд/л) наблюдался более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (относительный риск, ОР 1,95 (1,73–2,21)), нарушений ритма (ОР 1,80 (1,33–2,44)) и переломов (ОР 1,83 (1,41–2,37) по сравнению с пациентами в эутиреозе, где аналогичные показатели составили 1,37 (1,17–1,60), 1,6 (1,10–2,33) и 2,02 (1,55–2,62) соответственно [8].

В плане несоблюдения надлежащего режима терапии особенно уязвимыми являются пациенты старшей возрастной группы. Среди факторов, затрудняющих подбор адекватной заместительной дозы L-T4 у таких больных и существенно снижающих их приверженность лечению, особую роль играют полипрагмазия, высокая частота коморбидной патологии и, как следствие, более сложные схемы лечения и более высокий риск снижения когнитивных функций [19]. Кроме того, около 30% пациентов старшего возраста нередко получают препараты, влияющие на биодоступность таблетированных форм L-T4. Причем чаще это женщины (ОР 1,11; 95% ДИ: 1,08–1,15 по сравнению с мужчинами) и, что закономерно, пациенты с сопутствующей патологией (при индексе коморбидности Чарлсона/Дейо ⩾ 2 ОР 2,50; 95% ДИ: 2,45–2,54 по сравнению со значением этого показателя, равного 0) [20].

По данным Somwaru L.L. и соавт., из 339 пациентов в возрасте старше 65 лет, получающих заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов, у 41% регистрировался низкий уровень ТТГ, у 16% – высокий, и только 43% пациентов были в эутирозе. При этом фактором риска развития ятрогенного тиреотоксикоза служила низкая масса тела: на каждые 10 кг более низкого веса вероятность низкого ТТГ возрастала на 65% (ОР 1,65; 95% ДИ: 1,31–2,07) [21].

В 1927 г. был впервые синтезирован тироксин, и в дальнейшем стала доступна терапия тиреоидными гормонами в виде синтетического L-T4. С годами использование тиреоидных гормонов резко возросло во всем мире. Например, количество всех форм рецептурных препаратов для заместительной терапии тиреоидными гормонами, отпускаемых в Великобритании, увеличилось более чем вдвое – с примерно 7 млн таблеток в 1998 г. у до примерно 19 млн в 2007 г. Достаточно высокая частота декомпенсации гипотиреоза, несмотря на простоту заместительной терапии таблетированными формами L-T4, нарушение всасывания таблеток при приеме ряда лекарственных препаратов или патологии желудочно-кишечного тракта и ряд других факторов привели к созданию препаратов в виде гель-капсул и жидкой формы L-T4. В ряде стран эти препараты применяются уже на протяжении нескольких лет. И за последние 7–8 лет опубликованы результаты исследований, оценивающие преимущества и недостатки таблетированной и других форм L-T4 при лечении гипотиреоза. В Российской Федерации впервые жидкий левотироксин был зарегистрирован в марте 2024 г.

Наблюдательное исследование, выполненное Bornikowska K. и соавт., стало первой работой, в которой оценивалось качество жизни пациентов с первичным и вторичным гипотиреозом, принимающих жидкие формы L-T4. Первичной конечной точкой в нем служили уровни ТТГ, свободных Т3 и Т4, вторичной – качество жизни, оценивавшееся с помощью опросника ThyPR O. В исследование вошли 46 пациентов с первичным и 30 со вторичным гипотиреозом. На момент включения участники получали адекватную дозу таблетированной формы L-T4 и были переведены на жидкую форму препарата в эквивалентной дозе. Через 8 нед. терапии отмечалось значимое улучшение качества жизни в обеих группах исследуемых. Уровни свободных Т3 и Т4 увеличились у всех пациентов, за исключением уровня свободного Т3 в группе вторичного гипотиреоза. На фоне терапии жидкой формой L-T4 было выявлено значимо более высокое качество жизни, что, вероятно, обусловлено фармакокинетикой и, как следствие, лучшей всасываемостью препарата, что и отражает более высокие уровни свободных фракций тиреоидных гормонов. Кроме того, наблюдалось снижение глобулина, связывающего половые гормоны, и липопротеидов низкой плотности, что обусловлено действием тиреоидных гормонов на тканевом уровне. Принимая во внимание преимущественно пожизненный характер заместительной терапии гипотиреоза, авторы расценивают показатель качества жизни как важный критерий адекватности заместительной терапии левотироксином, помимо нормализации уровня ТТГ и свТ4 [22].

Исследования фармакокинетики левотироксина подтверждают более быстрое всасывание его жидких форм и гель-капсул по сравнению с таблетированны-

ЛИКВАТИРОЛ®

жидкая форма
левотироксина натрия[1]

шаг 2 мкг[1]

Все дозировки в одном флаконе[1]

Новая форма для максимальной точности[2,3]

1. ОХЛП Ликватирол®. ЛП-№(004762)-(РГ-RU). https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentid=63a43b42fb44f154421a2837&codeId=P.MM.01 (дата обращения 18.03.2024) 2. Дата государственной регистрации ЛС «Ликватирол» 01.03.2024. По данным ГРЛС (https://grls.rosminzdrav.ru/) по состоянию на 29.03.2024 года Ликватирол единственное лекарственное средство с МНН Левотироксин натрия в форме раствор для приема внутрь. 3. Согласно данным ГРЛС ((https://grls.rosminzdrav.ru/) и инструкциям по медицинскому применению препаратов с МНН «Левотироксин натрия» по состоянию на 29.03.2024 года препарат «Ликватирол» позволяет осуществлять дозировку с наименьшим шагом (2 мкг действующего вещества) за счет жидкой формы; Virili, Camilla et al. "Novel thyroxine formulations: a further step toward precision medicine." Endocrine vol. 66,1 (2019): 87-94. doi:10.1007/s12020-019-02049-x; Sasha E (2023) Liquid Dosage Forms Provide Improved Drug Stability Compared to Solid Forms. J Pharm Pharm Res. 7:019.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
На правах рекламы. Дата выпуска: октябрь 2024. POS-20251021-1682

NIZHPHARM GROUP

АО «Нижфарм», 603105, РФ,
г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.
Факс: +7 (831) 430-72-13.
www.nizhpharm.ru

Для просмотра инструкции по применению отсканируйте QR код

ми препаратами. Также было показано, что применение таких лекарственных форм дает возможность преодолеть мальабсорбцию, а также взаимодействие препарата с пищей и другими лекарственными средствами. В работах с длительным периодом наблюдения установлено, что при приеме жидких форм легче поддерживается эутиреоз, независимо от наличия у пациента состояний, сопровождающихся мальабсорбцией [23].

Эффективность терапии жидкой формой L-T4 оценивалась в двух метаанализах. В анализ, выполненный Virili C. и соавт., были включены 6 исследований с участием всего 141 пациента, в которых определялась эффективность перевода пациентов, не достигших компенсации на таблетированной форме, на жидкую форму L-T4 в той же дозе. Разница средних значений ТТГ между терапией таблетками и жидким L-T4 составила 4,23 мМЕ/л (95% ДИ: 3,69–4,77, p <0,0001). По данным отдельных исследований, уменьшение уровня ТТГ при смене варианта терапии варьировало в пределах от 1,87 до 5,70 мМЕ/л. В большинстве случаев у пациентов имелись факторы, препятствующие оптимальной абсорбции таблетированной формы L-T4, – прием ингибиторов протонной помпы, препаратов кальция или железа, состояние после бариатрической хирургии. В этой когорте пациентов перевод с таблетированной на жидкую форму L-T4 сопровождался значимым снижением уровня ТТГ [24].

В дальнейшем были опубликованы результаты метаанализа Laurent I. и соавт., в котором авторы анализировали эффективность таблетированной и жидкой форм L-T4 у пациентов, имеющих факторы нарушения абсорбции препарата, и без них. Согласно полученным результатам, при проведении заместительной или супрессивной терапии в случае наличия факторов мальабсорции уровень ТТГ оказался ниже у пациентов, принимавших жидкий L-T4, по сравнению с пациентами, получавшими таблетированный L-T4 (разница средних -2,26, 95% ДИ: от -3,59 до -0,93, p=0,0009). Однако у пациентов с нормальной абсорбцией препарата значимых отличий по уровню ТТГ между вариантами терапии не наблюдалось (разница средних 0,08, 95% ДИ: от -0,31 до 0,47, p=0,69). Вместе с тем жидкий L-T4 и таблетированный L-T4 не показали статистически значимой разницы в эффективности у пациентов, принимавших заместительную терапию L-T4, без мальабсорбции (MD=0,91, 95% ДИ: от -0,03 до 1,86, p=0,06) [25, 26].

Заключение

Опыт применения таблетированных препаратов L-T4 огромен, и в большинстве случаев назначение современных препаратов L-T4 обеспечивает достижение и удержание компенсации гипотиреоза. Вместе с тем в ряде случаев, в частности при несоблюдении режима и правил приема таблетированных форм L-T4 или наличии факторов, препятствующих нормальной абсорбции L-T4, может быть рассмотрен перевод пациента на другие (в том числе жидкие) формы L-T4.

Литература/References

1. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JMet al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 43(1): 55–68. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000; 160(4): 526–34. doi: 10.1001/archinte.160.4.526.
3. Sichieri R, Baima J, Marante T et al. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 66(6): 803–7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02816.x.
4. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al.; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014; 24(12):1670–751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
5. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH et al. 2013 ETA guideline: Management of subclinical hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2013; 2(4): 215–28. doi: 10.1159/000356507.
6. Perez CL, Araki FS, Graf H, de Carvalho GA. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast. Thyroid. 2013 Jul;23(7):779-84. doi: 10.1089/thy.2012.0435.
7. Okosieme OE, Belludi G, Spittle K et al. Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population. QJM. 2011; 104(5): 395–401. doi: 10.1093/qjmed/hcq222.
8. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(1): 186–93. doi: 10.1210/jc.2009-1625.
9. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(2): 489–99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182.
10. Vaisman F, Coeli CM, Ward LS et al. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brazil? Data of a multicentre study. J Endocrinol Invest. 2013; 36(7): 485–88. doi: 10.3275/8810.
11. Díez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002; 57(5): M315–20. doi: 10.1093/gerona/57.5.m315.
12. Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S et al. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. Thyroid. 1995; 5(4): 249–53. doi: 10.1089/thy.1995.5.249.
13. Crilly M. Thyroxine adherence in primary hypothyroidism. Lancet. 2004; 363(9420): 1558. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16172-2.
14. Ducharme M, Scarsi C, Bettazzi E et al. A Novel levothyroxine solution results in similar bioavailability whether taken 30 or just 15 minutes before a high-fat high-calorie meal. Thyroid. 2022; 32(8): 897–904. doi: 10.1089/thy.2021.0604.
15. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. Thyroid. 2011; 21(5): 483–86. doi: 10.1089/thy.2010.0296.
16. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. Pharmacotherapy. 2008;2 8(4): 437–43. doi: 10.1592/phco.28.4.437.
17. McMillan M, Rotenberg KS, Vora K et al. Comorbidities, concomitant medications, and diet as factors affecting levothyroxine therapy: Results of the CONTROL surveillance project. Drugs R D. 2016; 16(1): 53–68. doi: 10.1007/s40268-015-0116-6.
18. Kumar R, Shaukat F. Adherence to levothyroxine tablet in patients with hypothyroidism. Cureus. 2019; 11(5) :e4624. doi: 10.7759/cureus.4624.
19. Effraimidis G, Watt T, Feldt-Rasmussen U. Levothyroxine therapy in elderly patients with hypothyroidism. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 641560. doi: 10.3389/fendo.2021.641560.
20. Livecchi R, Coe AB, Reyes-Gastelum D et al. Concurrent use of thyroid hormone therapy and interfering medications in older US veterans. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107(7): e2738–42. doi: 10.1210/clinem/dgac216.
21. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N et al. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(4):1342–45. doi: 10.1210/jc.2008-1696.
22. Bornikowska K, Gietka-Czernel M, Raczkiewicz D et al. Improvements in quality of life and thyroid parameters in hypothyroid patients on ethanol-free formula of liquid levothyroxine therapy in comparison to tablet LT4 form: An observational study. J Clin Med. 2021; 10(22): 5233. doi: 10.3390/jcm10225233.

23. Antonelli A, Elia G, Ragusa F et al. The stability of TSH, and thyroid hormones, in patients treated with tablet, or liquid levothyroxine. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 633587. doi: 10.3389/fendo.2021.633587.
24. Virili C, Giovanella L, Fallahi P et al. Levothyroxine therapy: Changes of TSH levels by switching patients from tablet to liquid formulation. A Systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9: 10. doi: 10.3389/fendo.2018.00010.
25. Laurent I, Tang S, Astere M et al. Liquid L-thyroxine versus tablet L-thyroxine in patients on L-thyroxine replacement or suppressive therapy: a meta-analysis. Endocrine. 2018; 61(1): 28–35. doi: 10.1007/s12020-018-1574-8.
26. Castellana M, Castellana C, Giovanella L, Trimboli P. Prevalence of gastrointestinal disorders having an impact on tablet levothyroxine absorption: Should this formulation still be considered as the first-line therapy? Endocrine. 2020; 67(2): 281–90. doi: 10.1007/s12020-019-02185-4.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Моргунова Татьяна Борисовна** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1500-1586; e-mail: tanmorgun@mail.ru

Рыжкова Екатерина Геннадьевна – аспирант кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0069-1692; e-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru

Строкова Марина Игоревна – аспирант кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-8882-022X; e-mail: strokova.m.i@gmail.com

Фадеев Валентин Викторович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3026-6315; e-mail: walfad@mail.ru

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

Рукопись получена 12.09.2024. **Рецензия получена** 25.09.2024. Принята к публикации 01.10.2024.

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

***Tatyana B. Morgunova** – Candidate of sciences (PhD) in medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology No.1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1500-1586; e-mail: tanmorgun@mail.ru

Ekaterina G. Ryzhkova – Posrgraduate student, Department of Endocrinology No.1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-0069-1692; e-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru

Marina I. Strokova – resident, Department of Endocrinology No.1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-8882-022X; e-mail: strokova.m.i@gmail.com

Valentin V. Fadeyev – Doctor of medical sciences, Professor, Corresponding member of the RAS, Head, Department of Endocrinology No.1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 1/1, Pogodinskaya St., Moscow, 119435, Russia. ORCID: 0000-0002-3026-6315; e-mail: walfad@mail.ru

*Corresponding author: tanmorgun@mail.ru

Received: 12.09.2024. **Revision Received:** 25.09.2024. **Accepted:** 01.10.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-05
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Роль аналогов инсулина сверхбыстрого действия при сахарном диабете

Демидова Т.Ю.[1], Галстян Г.Р.[2], Левицкая А.Н.[1]

[1] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
[2] ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

В последние десятилетия значительные успехи в терапии сахарного диабета связаны с внедрением аналогов инсулина человека. Аналоги инсулина человека сверхбыстрого действия стали важным инструментом для достижения оптимального гликемического контроля и улучшения качества жизни пациентов. Благодаря своей уникальной фармакокинетике, эта группа препаратов обеспечивает более быстрое и предсказуемое начало действия инсулина, что позволяет максимально приблизить его профиль к секреции эндогенного инсулина. Ряд клинических испытаний подтвердили преимущество аналогов инсулина сверхбыстрого действия в контроле постпрандиальной гипергликемии по сравнению с препаратами инсулина предыдущего поколения.

Ключевые слова: инсулин, аналоги инсулина сверхбыстрого действия, сахарный диабет, постпрандиальная гликемия.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Галстян Г.Р., Левицкая А.Н. Роль аналогов инсулина сверхбыстрого действия при сахарном диабете. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 36–44. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-05

The role of superfast insulin analogues in diabetes mellitus

Demidova T.Yu.[1], Galstyan G.R.[2], Levitskaya A.N.[1]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[2] Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In recent decades, significant advances in sugar therapy have been associated with the introduction of human insulin analogues. Superfast human insulin analogues have become an important tool for achieving optimal glycemic control and improving the quality of life of patients. Due to its unique pharmacokinetics, this group of insulin preparations provides a faster and more predictable onset of action, which allows its profile to be as close as possible to the secretion of endogenous insulin. A number of clinical trials have confirmed the advantage of superfast insulin analogues in the control of postprandial hyperglycemia compared with insulin preparations of the previous generation.

Keywords: insulin, superfast insulin analogues, diabetes mellitus, postprandial glycemia.

For citation: Demidova T.Yu., Galstyan G.R., Levitskaya A.N. The role of superfast insulin analogues in diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 36–44. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-05

Введение

Инсулинотерапия является незаменимым инструментом лечения сахарного диабета 1 типа (СД1) и продолжает оставаться важной основой эффективного контроля гликемии при сахарном диабете 2 типа (СД2). В ряде случаев инсулинотерапия имеет центральное значение для достижения адекватного индивидуальным целям гликемического контроля, направленного на профилактику развития микрососудистых осложнений диабета и снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2].

В отличие от физиологической прандиальной секреции инсулина, при которой инсулин быстро попадает в печень по системе воротной вены и подавляет глюконеогенез, при экзогенном введении он прежде всего попадает в периферическое сосудистое русло со значительной отсрочкой времени достижения печеночной ткани. Соответственно сочетание сохраняющейся продукции глюкозы печенью с поступающей глюкозой из пищи в условиях замедленного действия препаратов человеческого инсулина может сопровождаться ранней гипергликемией после приема пищи и потенциальным риском отсроченной постпрандиальной гипогликемии [3, 4]. Для преодоления вышеописанных ограничений, характерных для рекомбинантного человеческого инсулина, были разработаны и внедрены в практику аналоги инсулина человека разной продолжительности действия [5]. Изменение аминокислотной последовательности в аналогах инсулина человека обеспечивает модификацию фармакокинетического

и фармакодинамического профиля их действия, что приводит к изменению срока начала, пика и продолжительности действия по сравнению с нативным человеческим инсулином. Аналоги инсулина ультракороткого действия, такие как инсулин лизпро, аспарт и глулизин, были разработаны для того, чтобы максимально приблизить их действие к естественной секреции инсулина в организме после приема пищи, в то время как длительно действующие или базальные инсулины, такие как инсулин гларгин, детемир и деглудек, используются в основном для управления уровнем глюкозы в плазме натощак и вне приемов пищи [2, 6].

Однако развитие возможностей инсулинотерапии на этом не остановилось. Дальнейшее совершенствование препаратов привело к созданию аналогов инсулина сверхбыстрого действия с более ускоренной абсорбционной способностью по сравнению с существующими аналогами инсулина ультракороткого действия. Так, в частности, стали доступны новые препараты инсулина аспарт с добавлением никотинамида и L-аргинина и инсулина лизпро соответственно, обеспечивающие еще более быстрое начало действия инсулина и, таким образом, сокращающие время задержки между подкожной инъекцией инсулина и началом действия инсулина [1].

Пути преодоления нецелевых показателей гликемии у пациентов с сахарным диабетом

Принципиальная стратегия лечения инсулином направлена на поддержание уровня глюкозы в нормальном физиологическом диапазоне путем имитации физиологического профиля секреции инсулина [2]. За последнее столетие эволюция препаратов инсулина прошла долгий путь от сырых экстрактов поджелудочной железы крупного рогатого скота к аналогам инсулина на основе рекомбинантных ДНК, которые более эффективно имитируют базальную секрецию инсулина между приемами пищи и быструю реакцию организма на прием пищи [7, 8].

Несмотря на широкий выбор инсулинов разного типа действия (базальные и болюсные), многим пациентам с СД не удается достичь целевых показателей гликемии [9–11]. Одной из причин недостаточной эффективности инсулинотерапии может быть сложность соблюдения режима введения инсулина. Стандартный базис-болюсный режим требует многократного введения инсулина разного типа в течение дня и строгого соблюдения времени между введением инсулина и приемом пищи. Так, инсулины ультракороткого действия, например, лизпро (Lispro; Humalog; Eli Lilly and Company) и аспарт (Aspart; Novolog; Ново Нордиск), рекомендовано вводить за 10–15 мин. до приема пищи, а человеческие препараты инсулина короткого действия в большинстве случаев следует использовать не менее чем за 20–30 мин. до еды. Необходимость инъекций инсулина за определенный промежуток времени до начала приема пищи может быть сложной задачей как для молодых людей с активным образом жизни, так и пожилых пациентов, в том числе с ограниченными возможностями [7, 12]. Несвоевременное, слишком раннее введение этих инсулинов перед едой может привести к гипогликемии, а инъекция инсулина непосредственно перед приемом пищи или после него может вызвать постпрандиальную гипергликемию. Соответственно препараты, характеризующиеся более быстрым началом действия, дают возможность вводить инсулин ближе ко времени приема пищи и, следовательно, снизить риски дисгликемии в этот период. Так как одним из основных факторов, влияющих на действие инсулина, является скорость его всасывания в капилляры из подкожного пространства, разработка аналогов инсулина сверхбыстрого действия была направлена в первую очередь на поиск подходов к ускорению его всасывания [7].

Современные сверхбыстрые инсулины отличаются от своих предшественников более быстрым началом действия благодаря модификации аминокислотной последовательности и добавлению дополнительных веществ, таких как никотинамид и трепростинил. Это позволяет эффективнее контролировать уровень глюкозы в крови после приема пищи и предотвращать резкие скачки глюкозы.

Помимо усовершенствования инсулинов, изменились и способы их введения. Традиционные инсулиновые флаконы и шприцы уступают место более удобным и безопасным инструментам. Шприц-ручки с минимальной возможностью ошибок при наборе дозы и использование сверхтонких и коротких игл делают инъекции инсулина более комфортными и менее болезненными. «Умные» ручки с функцией записи дозы и времени введения инсулина и инсулиновые помпы все более широко применяются в клинической практике, становясь новым стандартом медицинской помощи [8].

Эволюция болюсных инсулинов

Прандиальные инсулины разработаны для имитации естественного процесса секреции инсулина в ответ на прием пищи. У здоровых людей после еды происходит двухфазная секреция инсулина, большая часть которого, как было описано выше, поступает в печень через портальную вену, где быстро подавляет выработку глюкозы, и далее лишь небольшое количество (около 20%) инсулина достигает периферического кровотока. Такой механизм обеспечивает устойчивый уровень глюкозы в крови после приема пищи. Инсулины ультракороткого и сверхбыстрого действия используются также для быстрого уменьшения уровня глюкозы при повышении ее концентрации в крови (гипергликемии) [8].

Инсулины короткого действия

Инсулины короткого действия (человеческие инсулины), традиционно применяемые в интенсифицированной инсулинотерапии с многократными ежедневными инъекциями, постепенно уступают место инсулинам ультракороткого и сверхбыстрого действия в развитых странах. Это связано с тем, что инсулины короткого действия имеют более медленное начало действия, что требует соблюдения интервала не менее 20 мин. между введением препарата и началом приема пищи. Это не всегда удобно, поскольку требует планирования приемов пищи, особенно для семей с детьми, которым необходимо строго планировать прием пищи. Но, с другой стороны, инсулины с максимальным эффектом через 2–4 ч и продолжительностью действия более 5–8 ч позволяют одновременно принимать пищу и последующий перекус без дополнительной инъекции [13]. Это может быть полезно для семей с детьми младшего школьного возраста, которые еще не умеют рассчитывать и вводить инсулин во время еды вне семейного окружения. Инсулины быстрого и сверхбыстрого действия, напротив, начинают действовать быстрее, позволяя более гибко подбирать время их введения относительно приема пищи. В то же время важно отметить, что обычный человеческий инсулин по-прежнему остается стандартом для внутривенной инсулинотерапии, так как в этой ситуации инсулины быстрого действия не имеют значимых преимуществ [8].

Аналоги ультракороткого инсулина

Аналоги инсулина ультракороткого действия, в отличие от обычного человеческого инсулина, всасываются быстрее и начинают действовать раньше, что позволяет более эффективно контролировать уровень гликемии. Это достигается благодаря модификации аминокислотной последовательности инсулина, в результате чего ускоряется распад гексамеров и предотвращается образование новых. Благодаря преобладающему присутствию мономеров и димеров инсулина и возможности более быстрого всасывания из подкожно-жировой клетчатки, его действие начинается в 2–3 раза быстрее по сравнению с обычным человеческим инсулином. Это позволяет сократить время между введением болюса перед приемом пищи и началом приема пищи до 10–15 мин., что также делает его более подходящим для коррекции гипергликемии. В настоящее время доступно три одобренных инсулина ультракороткого действия для детей и взрослых. Первым таким препаратом стал инсулин лизпро, который был одобрен без возрастных ограничений, вторым – инсулин аспарт, одобренный для детей в возрасте от 1 года, где аминокислота пролин B28 заменена аспарагиновой кислотой, третьим – инсулин глулизин, в котором аспарагин заменен лизином, а лизин – глутаминовой кислотой в цепи B [13, 14]. При использовании инсулиновых помп инсулин глулизин может вызывать некоторые проблемы, включая более частое закупоривание канюли и повышенную частоту симптоматической гипогликемии. По этим причинам инсулин аспарт и инсулин лизпро являются стандартными инсулинами для большинства инсулиновых помп [15]. Несмотря на некоторые недостатки, инсулин глулизин может быть преимущественным выбором вследствие положительного влияния на липоатрофические места инъекций [16].

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия

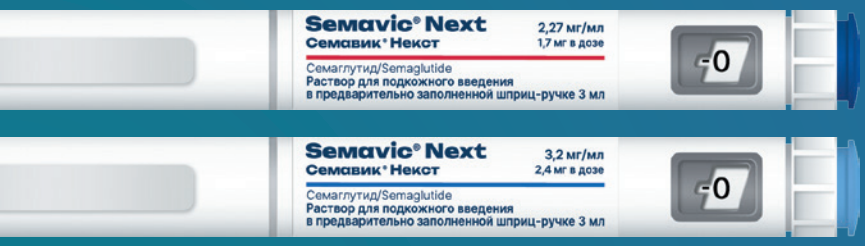
Инсулины сверхбыстрого действия, широко применяемые в последние годы, отличаются от ультракоротких аналогов инсулина более быстрым началом действия. Это достигается благодаря ускорению превращения инсулина в форму мономеров после инъекции, что способствует его более быстрому попаданию в кровоток и взаимодействию с рецепторами. Применение инсулинов сверхбыстрого действия перед приемом пищи позволяет эффективнее предотвращать повышение уровня глюкозы в крови после еды и снижать риск отсроченной гипогликемии. Ряд опубликованных работ свидетельствует, что вследствие более быстрого и точного контроля уровня глюкозы в крови у пациентов с СД, использующих инсулины сверхбыстрого действия, удается достичь целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), увеличить время, проведенное в норме, и уменьшить колебания уровня глюкозы в крови (вариабельность гликемии) [7, 13, 17].

Фармакология и фармакокинетика аналогов инсулина сверхбыстрого действия

Инсулин аспарт сверхбыстрого действия (URAsp) отличается от инсулина аспарт (IAsp) дополнительным наличием в составе двух компонентов: никотинамида (витамин B_3, 170 мМ) и L-аргинина (20 мм). В обычных инсулиновых препаратах молекулы инсулина связаны в группы (гексамеры), стабилизированные присутствием ионов Zn^{2+} и фенольных добавок, таких как м-крезол. Диссоциация этих гексамеров до мономеров в подкожном пространстве после инъекции является этапом, определяющим скорость всасывания и биодоступность инсулина. Ниацинамид способствует разъединению этих групп на отдельные молекулы (мономеры), ускоряя всасывание инсулина в кровоток. Кроме того, никотинамид, как сообщалось, способствует местной вазорелаксации. L-аргинин добавляется для улучшения стабильности препарата. В результате инсулин URAsp начинает действовать значительно быстрее (что определяется временем достижения 50% от максимальной концентрации), чем IAsp, достигая пиковой концентрации в крови раньше и обеспечивая более быстрое снижение уровня глюкозы в крови. Экспозиция URAsp,

Семавик® Next

ваш следующий шаг к снижению веса



ГЕРОФАРМ

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)
gerofarm.ru

Реклама

оцениваемая по площади под кривой концентрация – время, в первые 30 мин. после введения в два раза выше у URAsp. Фармакодинамические исследования проводились с использованием процедуры эугликемического клэмп-теста. Ранний сахароснижающий эффект, определяемый скоростью инфузии глюкозы (GIR) в течение первых 30 мин. после подкожной инъекции, был на 74% выше при применении URAsp, чем при введнии IAsp, а снижение сахароснижающего эффекта (время достижения 50% от максимального значения GIR) произошло на 14,3 мин. раньше, несмотря на аналогичный общий сахароснижающий эффект.

Инсулин сверхбыстрого действия лизпро (URLi) содержит два дополнительных наполнителя – цитрат (15 мМ) и трепростинил (1 мкг/мл). Цитрат ускоряет всасывание инсулина лизпро за счет увеличения локальной проницаемости сосудов, тогда как трепростинил (синтетический аналог простациклина, используемый в настоящее время для лечения легочной артериальной гипертензии) усиливает всасывание инсулина, вызывая местную вазодилатацию. Трепростинил не обнаруживался в плазме после подкожного введения URLi в исследованиях у лиц с СД1. Соответственно ожидается, что с этим вспомогательным веществом не будет связано никаких системных побочных эффектов. В исследовании на пациентах с СД1 при сравнении профиля зависимости концентрации инсулина от времени всасывания нескольких тестируемых инсулинов URLi продемонстрировал наибольший сдвиг влево, что указывает на самое быстрое всасывание после инъекции. Согласно полученным данным, 50%-ный максимум концентрации после введения URLi был достигнут через 12,8 мин., что на 5,9 мин. быстрее, чем у Фиаспа, на 12,5 мин. быстрее, чем у Хумалога, и на 13,9 мин. быстрее, чем у Новорапида. Соответственно для URLi было характерно более раннее начало действия инсулина по сравнению с другими препаратами: так, экспозиция инсулина при введении URLi увеличивалась в течение первых 15 мин. [AUC (0–15 мин.)] в 1,5 раза выше по сравнению с Фиасп, в 5 раз по сравнению с Хумалогом и в 5 раз по сравнению с Новорапидом. Кроме того, продолжительность действия инсулина после введения URLi была значительно короче – примерно на 45 мин. по сравнению с Фиаспом, на 47 мин. по сравнению с Хумалогом и на 50 мин. по сравнению с Новорапидом [23].

При прямом сравнении фармакокинетических свойств инсулинов сверхбыстрого действия URAsp и URLi последний показал более высокую начальную экспозицию инсулина (в 1,2 раза выше в течение первых 30 мин. после введения). Но в целом можно отметить, что и URAsp, и URLi демонстрируют более быстрое начало и короткую продолжительность действия, что позволяет более точно имитировать физиологическую реакцию организма на инсулин после приема пищи [1–3, 7–9, 18].

Клиническая эффективность

Клиническая эффективность инсулинов сверхбыстрого действия (URAsp и URLi) оценивалась в ряде исследований третьей фазы [19–32]. Результаты этих исследований (табл. 1) показывают, что инсулины сверхбыстрого действия не уступают по эффективности традиционным аналогам инсулина аспарта и лизпро в контроле гликемии, оцениваемого по изменению уровня HbA1c как первичного результата. В отдельном метаанализе, сравнивавшем возможности URAsp с IAsp, было показано, что применение первого было связано с улучшением показателя HbA1c и уменьшением выраженности постпрандиальной гипергликемии у людей с СД1, хотя и со скромной клинической значимостью.

Помимо HbA1c, традиционно являющегося стандартом оценки гликемического контроля, все более важным маркером компенсации диабета становится показатель TIR (Time In Range), отражающий время нахождения пациента в целевом диапазоне гликемии. Для большинства пациентов с СД TIR определяется как процент времени, в течение которого уровень глюкозы в крови находится в диапазоне от 70 до 180 мг/дл (3,0–10,0 ммоль/л). Несколько исследований показали, что использование инсулинов сверхбыстрого действия (URAsp и URLi) приводит к значительному улучшению TIR у пациентов как с СД1, так и с СД2. В частности, в исследовании PRONTO-Time in Range введение URLi в сочетании с коррекцией дозы инсулина у пациентов с СД2 вызвало увеличению TIR как в дневное время (+3,8%), так и в целом в течение суток (+3,3%), а также к снижение уровня HbA1c (-0,44%) по сравнению с исходными показателями на фоне терапии инсулинами ультракороткого действия в режиме многократных ежедневных инъекций. Субанализ исследования PRONTO-T1D продемонстрировал также значительное улучшении TIR в дневное время у лиц с СД1. Кроме того, результаты метаанализа подтверждают улучшение TIR при использовании помповой инсулинотерапии с аналогами инсулина сверхбыстрого действия.

В общем контроле СД большое значение имеют постпрандиальные колебания гликемии. Согласно исследованиям, инсулины сверхбыстрого действия (URAsp и URLi) более эффективно снижают 1- и 2-часовые скачки уровня глюкозы в крови после приема пищи, чем традиционные инсулины ультракороткого действия, как при СД1, так и СД2.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что инсулины сверхбыстрого действия не только эффективны для контроля гликемии в крови в долгосрочной перспективе (HbA1c), но и способствуют более стабильному контролю глюкозы в течение дня (TIR), что важно для предотвращения осложнений СД.

Таблица 1. Обзор ряда исследований 3-й фазы аналогов инсулина сверхбыстрого действия для лечения СД1 и СД2

Название исследования	Демографические данные участников	Сравнение	Первичная конечная точка	Безопасность
ONSET 1	1143 взрослых пациентов с СД1, средний уровень HbA1c 7,6±0,7%	URAsp против IAsp [базальный инсулин детемир], 26 нед.	HbA1c: -0,15%, не уступает, достоверно	Сопоставимые показатели тяжелой или документально подтвержденной гипогликемии (гипогликемия через 3–4 ч после приема пищи), сопоставимые результаты безопасности
ONSET 1 (extension)	761 взрослых пациентов с СД1, средний уровень HbA1c 7,6±0,7%	URAsp против IAsp [базальный инсулин детемир], + продление на 26 нед. (всего 52 нед.)	HbA1c: -0,10%, достоверно	Сопоставимые показатели тяжелой или документально подтвержденной гипогликемии (гипогликемия через 3–4 ч после приема пищи), сопоставимые результаты безопасности
ONSET 2	689 взрослых пациентов с СД2, средний уровень HbA1c 7,9±0,7%	URAsp против IAsp [базальный инсулин гларгин и метформин], 26 нед.	HbA1c: -0,02%, не уступает	Сопоставимые показатели тяжелой или документально подтвержденной гипогликемии (гипогликемия через 3–4 ч после приема пищи), сопоставимые результаты безопасности
PRONTO-T1D	1222 взрослых пациентов с СД1, средний уровень HbA1c 7,33±0,67%	URLi против ILispro [базальный инсулин деглудек или гларгин], 26 нед.	HbA1c: во время приема пищи -0,08%, не уступает, достоверно, URLi после приема пищи против ILispro: ниже + 0,13%	Сопоставимые показатели тяжелой или документально подтвержденной гипогликемии (более низкая частота отсроченной (>4 ч) постпрандиальной гипогликемии), сопоставимые результаты безопасности (большее количество реакций в месте инъекции)
PRONTO-T2D	673 взрослых пациентов с СД2, средний уровень HbA1c 7,27±0,68%	URLi против ILispro [базальный инсулин деглудек или гларгин + метформин и / или SGLT2i], 26 нед.	HbA1c: -0,06%, не уступает	Сопоставимые показатели тяжелой или документально подтвержденной гипогликемии (более низкая частота отсроченной (>4 ч) постпрандиальной гипогликемии), сопоставимые результаты безопасности (большее количество реакций в месте инъекции)
PRONTO-Pump-2	432 взрослых пациентов с СД1, средний уровень HbA1c 7,55±0,68%	URLi против ILispro, 16 нед.	HbA1c: -0,02%, не уступает	Меньшее время гипогликемии (дневное, ночное и в течение 24 ч), сопоставимые результаты безопасности (большее количество реакций в месте инъекции)
PRONTO-Peds	716 детей и подростков до 18 лет с СД1, средний уровень HbA1c 7,80±0,88%	URLi против ILispro [базальный инсулин деглудек, детемир или гларгин], 26 нед.	HbA1c: -0,03%, не уступает	Сопоставимые показатели тяжелой ночной или документально подтвержденной гипогликемии (URLi по сравнению с ИЛиспро: более высокая частота гипогликемии после приема пищи через ⩽2 ч), сопоставимые результаты безопасности (большее количество реакций в месте инъекции)

Показатели безопасности

Что касается профиля безопасности, то инсулины сверхбыстрого действия (URAsp и URLi) в целом не увеличивают риск серьезных побочных эффектов у пациентов с СД, и их безопасность, по имеющимся данным, сопоставима с инсулинами ультракороткого действия. Однако существуют особенности во времени возникновения гипогликемии при использовании инсулинов сверхбыстрого действия. В нескольких исследованиях было установлено, что при введении инсулинов сверхбыстрого действия риск гипогликемии в течение первых 2 ч после приема пищи может быть немного выше. Однако риск отсроченной гипогликемии (более чем через 2 ч после приема пищи) при применении инсулинов сверхбыстрого действия, напротив, оказался ниже. При этом следует отметить, что общая частота тяжелой гипогликемии при использовании инсулинов сверхбыстрого действия и инсулинов ультракороткого действия сопоставима. Согласно результатам исследования PRONTO-Pump-2, при введении инсулиновых помп аналоги инсулина сверхбыстрого действия у пациентов с СД1 не повышают

частоту гипогликемических событий по сравнению с инсулинами ультракороткого действия, но могут уменьшать продолжительность гипогликемии.

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия в Российской Федерации

Несмотря на доказанные преимущества аналогов инсулина сверхбыстрого действия, высокая стоимость оригинальных препаратов, а также потенциальные трудности, связанные с поставками препаратов в Российскую Федерацию, могут выступать препятствием к получению такой терапии для многих пациентов. В связи с этим актуальность приобретает разработка и использование биосимиляров препаратов аналогов инсулина сверхбыстрого действия.

Согласно нормативной документации Евразийского экономического союза, биосимиляр представляет собой биологический препарат, содержащий версию действующего вещества уже одобренного оригинального (референтного) биологического препарата и обладающий высокой степенью сходства с референтным препаратом в плане качества, биологической активности, безопасности и эффективности. Чтобы биосимиляр был признан сопоставимым, для него должны быть в ходе соответствующих клинических исследований доказаны аналогичные фармакокинетические (ФК) и фармакодинамические (ФД) свойства по сравнению с референтным препаратом. Такая сопоставимость биосимиляров с оригинальными препаратами служит гарантией их эффективности и безопасности для пациентов.

На отечественном рынке появились такие препараты как РинЛизРапид (биосимиляр инсулина лизпро сверхбыстрого действия) и РинФастНик (биосимиляр инсулина аспарт сверхбыстрого действия), которые в ходе исследований признаны биоаналогичными оригинальным препаратам при сопоставимом профиле безопасности [33, 34].

Один из основных методов оценки сопоставимости препаратов инсулина и его аналогов – клэмп-метод, считающийся золотым стандартом в этой области. Метод клэмпа позволяет точно измерить необходимые ФК- и ФД-параметры инсулина, такие как скорость его абсорбции, время начала действия, пик активности и продолжительность эффекта [33, 34].

Биоаналог инсулина лизпро сверхбыстрого действия

Недавно получены результаты сравнительного анализа ФК и ФД биосимиляра инсулина лизпро сверхбыстрого действия GP40261 (РинЛизРапид), раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 МЕ/мл (ООО «Герофарм», Россия), и оригинального препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия Люмжев®, раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 МЕ/мл («Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария). Эта работа представляла собой двойное слепое рандомизированное сравнительное перекрестное исследование с участием здоровых добровольцев, которым однократно вводили тестируемый или референтный препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия в дозе 0,3 МЕ/кг. Для оценки ФК и ФД исследуемых препаратов был использован метод эугликемического гиперинсулинемического клэмпа. С целью оценки биоаналогичности препаратов рассчитывали 90%-ные доверительные интервалы (ДИ) для отношений средних геометрических значений первичных ФК-параметров (AUCins.0-t и Cins.max). Количественную оценку ФД-параметров исследуемых препаратов выполняли с использованием показателя скорости инфузии глюкозы, необходимой для удержания целевого уровня гликемии в ходе клэмпа. Установлено, что 90%-ные ДИ для отношения средних геометрических значений первичных ФК-параметров тестируемого и референтного препаратов составили 89,41–94,55% для AUCins.0-t и 82,74–92,92% для Cins.max, что соответствует установленным допустимым пределам 80–125% для обоих параметров. ФД-профили действующих веществ исследуемых препаратов также оказались сопоставимыми. Таким образом, было продемонстрировано, что воспроизведенный препарат GP40261 (РинЛизРапид) и оригинальный препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия Люмжев® являются биоаналогичными и имеют сопоставимый профиль безопасности [33].

Биоаналог инсулина аспарт сверхбыстрого действия

В ходе двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования оценивалась сопоставимость профилей ФК и ФД и безопасность инсулина аспарт GP40311 (РинФаст®Ник) и Фиасп® («Ново Нордиск», Дания) в форме раствора для внутривенного и подкожного введения 100 МЕ/мл в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмпа у здоровых добровольцев, а также стабильность нового сверхбыстро действующего биосимиляра при использовании для непрерывной подкожной инфузии в инсулиновых помпах.

Изучение стабильности, точности дозирования и склонности к катетерной окклюзии отечественного препарата для непрерывной подкожной инфузии проводилось с использованием нескольких типов инсулиновых помп гравиметрическим методом в течение 72 ч. Точность дозирования определяли при минимальной и максимальной болюсной дозе, оценку стабильности – по показателям pH и количественному содержанию инсулина аспарт. Оценка количественного содержания инсулина и примесей осуществлялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В ходе исследования полученный 90%-ный ДИ для отношения средних геометрических значений основных показателей ФК (AUCins.0-t и Cins.max) инсулина аспарт тестируемого и рефе-

рентного препаратов соответствовал допустимым значениям 80,00–125,00%, что указывало на их биосимилярность. При сравнении ФД была установлена сопоставимость параметров действия исследуемых препаратов, показатели безопасности также оказались сопоставимы. Отечественный инсулин аспарт соответствовал нормам спецификации при использовании для непрерывной подкожной инфузии по физико-химическим показателям – pH, количественному определению инсулина аспарт, содержанию примесей. Установлена точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах в течение 72 ч при использовании препарата в помпах.

Исследуемые препараты признаны биоаналогичными и одинаково безопасными. Кроме того, отечественный инсулин аспарт сверхбыстрого действия соответствует нормам спецификации, в связи с чем может использоваться в различных видах инсулиновых помп [34].

Заключение

Терапия СД является серьезной проблемой для многих людей и может значительно ухудшать качество их жизни. Поэтому целью лечения должно быть максимально упрощение инсулинотерапии без ущерба контролю уровня глюкозы. Благодаря значительным достижениям, наблюдаемым с момента внедрения инсулинотерапии, в нашем распоряжении есть инсулины, которые могут все более точно имитировать секрецию эндогенного гормона за счет своих фармакологических и фармакодинамических особенностей. Доступные в настоящее время инсулины сверхбыстрого действия, разработанные на основе инсулинов аспарт и лизпро, отличаются от традиционных инсулинов ультракороткого действия временем начала и продолжительностью действия. Исследования показали, что эти инсулины не только эффективны в долгосрочном контроле уровня глюкозы в крови, оцениваемом по уровню HbA1c, но и значительно снижают постпрандиальные колебания гликемии, а также улучшают показатель времени нахождения в целевом диапазоне. Это преимущество не связано с повышенным риском гипогликемии или других побочных эффектов, за исключением незначительного увеличения риска легких или умеренных реакций в месте инъекции. При использовании помповой терапии инсулины сверхбыстрого действия также обеспечивали удовлетворительный контроль постпрандиальной гликемии.

Данные клинической практики свидетельствуют, что результаты исследований могут быть экстраполированы на практику и применены в реальной жизни пациентов с СД.

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия URAsp и URLi являются безопасными и эффективными инсулинами, которые более точно имитируют физиологическую реакцию на инсулин, чем обычные инсулины аспарт или лизпро. В связи с чем могут представлять собой важный, клинически полезный новый вариант лечения для многих людей с СД1 и СД2.

Литература/References

1. Giorgino F, Battelino T, Bergenstal RM et al. The role of ultra-rapid-acting insulin analogs in diabetes: An Expert Consensus. J Diabetes Sci Technol. 2023: 19322968231204584. doi: 10.1177/19322968231204584.
2. Lind M, Catrina SB, Ekberg NR et al. Fast-acting insulin aspart in patients with type 1 diabetes in real-world clinical practice: A noninterventional, retrospective chart and database study. Diabetes Ther. 2023; 14(9): 1563–75. doi: 10.1007/s13300-023-01444-y.
3. Linnebjerg H, Zhang Q, LaBell E. et al. Pharmacokinetics and glucodynamics of Ultra Rapid Lispro (URLi) versus Humalog® (Lispro) in younger adults and elderly patients with type 1 diabetes mellitus: A randomised controlled trial. Clin Pharmacokinet. 2020; 59(12): 1589–99. doi: 10.1007/s40262-020-00903-0.
4. Senior P, Hramiak I. Fast-acting insulin aspart and the need for new mealtime insulin analogues in adults with type 1 and type 2 diabetes: A Canadian perspective. Can J Diabetes. 2019; 43(7): 515–23. doi: 10.1016/j.jcjd.2019.01.004.
5. Chan JCN, Lim LL, Wareham NJ et al. The Lancet Commission on diabetes: Using data to transform diabetes care and patient lives. Lancet. 2021; 396(10267): 2019–82. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32374-6.
6. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13(7): 385–99. doi: 10.1038/nrendo.2017.39.
7. Heise T, Piras de Oliveira C, Juneja R et al. What is the value of faster acting prandial insulin? Focus on Ultra Rapid Lispro. Diabetes Obes Metab. 2022; 24(9): 1689–701. doi: 10.1111/dom.14773.
8. Weiskorn J, Saboo B, Danne T. Current and future strategies in insulin development and treatment. Horm Res Paediatr. 2024: 1–9. doi: 10.1159/000540424.
9. Wong EY, Kroon L. Ultra-rapid-acting insulins: How fast is really needed? Clin Diabetes. 2021; 39(4): 415–23. doi: 10.2337/cd20-0119.
10. Foster NC, Beck RW, Miller KM et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. Diabetes Technol Ther. 2019; 21(2): 66–72. doi: 10.1089/dia.2018.0384.
11. McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ et al. Glycaemic control of type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: An international comparison. Diabet Med. 2015; 32(8): 1036–50. doi: 10.1111/dme.12676.
12. Datye KA, Boyle CT, Simmons J et al. Timing of meal insulin and its relation to adherence to therapy in type 1 diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2018; 12(2): 349–55. doi: 10.1177/1932296817728525.
13. Cengiz E, Danne T, Ahmad T et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2022; 23(8): 1277–96. doi: 10.1111/pedi.13442.
14. Cengiz E, Bode B, Van Name M, Tamborlane WV. Moving toward the ideal insulin for insulin pumps. Expert Rev Med Devices. 2016; 13(1): 57–69. doi: 10.1586/17434440.2016.1109442.
15. van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C et al. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin Lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetes Technol Ther. 2011; 13(6): 607–14. doi: 10.1089/dia.2010.0224.
16. Kordonouri O, Biester T, Weidemann J et al. Lipoatrophy in children, adolescents and adults with insulin pump treatment: Is there a beneficial effect of insulin glulisine. Pediatr Diabetes. 2020; 21(7): 1285–91. doi: 10.1111/pedi.13094.
17. Cheng R, Taleb N, Stainforth-Dubois M, Rabasa-Lhoret R. The promising future of insulin therapy in diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2021; 320(5): E886–90. doi: 10.1152/ajpendo.00608.2020.
18. Wilson LM, Castle JR. Recent advances in insulin therapy. Diabetes Technol Ther. 2020; 22(12): 929–36. doi: 10.1089/dia.2020.0065.
19. Zhou J, Chen S, Cheng J et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control versus lispro in combination with insulin glargine/degludec in adults with type 2 diabetes: A prospective, randomized, double-blind, phase 3 trial. Sci Bull (Beijing). 2022; 67(17): 1785–91. doi: 10.1016/j.scib.2022.08.002.
20. Ma J, Yan X, Feng Q et al. Ultra-Rapid Lispro improved postprandial glucose control compared to insulin Lispro in predominantly Chinese patients with type 1 diabetes: A prospective, randomized, double-blind phase 3 study. Diabetes Obes Metab. 2024; 26(1): 311–18. doi: 10.1111/dom.15317.
21. Yuan L, Luo Y, Luo Y et al. Ultra Rapid Lispro improves postprandial glucose control versus lispro in combination with basal insulin: A study based on CGM in type 2 diabetes in China. Front Endocrinol (Lausanne). 2024; 15: 1364585. doi: 10.3389/fendo.2024.1364585.
22. Leohr J, Kazda C, Liu R et al. Ultra-Rapid Lispro shows faster pharmacokinetics and reduces postprandial glucose excursions versus Humalog® in patients with type 2 diabetes mellitus in a randomized, controlled crossover meal test early phase study. Diabetes Obes Metab. 2022; 24(2): 187–95. doi: 10.1111/dom.14561.
23. Kazda C, Leohr J, Liu R et al. Ultra Rapid Lispro (URLi) shows accelerated pharmacokinetics and greater reduction in postprandial glucose versus Humalog® in patients with type 1 diabetes mellitus in a randomized, double-blind meal test early-phase study. Diabetes Obes Metab. 2022; 24(2): 196–203. doi:10.1111/dom.14563
24. Dutta D, Nagendra L, Bhattacharya S, Sharma M. Efficacy and safety of Ultra-Rapid Lispro insulin in managing type-1 and type-2 diabetes: A systemat-

ic review and meta-analysis. Indian J Endocrinol Metab. 2023; 27(6): 467–75. doi: 10.4103/ijem.ijem_225_23.
25. Klaff L, Cao D, Dellva MA et al. Ultra Rapid Lispro improves postprandial glucose control compared with Lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study. Diabetes Obes Metab. 2020; 22(10): 1799–807. doi: 10.1111/dom.14100.
26. Warren M, Bode B, Cho JI et al. Improved postprandial glucose control with Ultra Rapid Lispro versus Lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: PRONTO-Pump-2. Diabetes Obes Metab. 2021; 23(7): 1552–61. doi: 10.1111/dom.14368.
27. Miura J, Imori M, Nishiyama H, Imaoka T. Ultra-Rapid Lispro efficacy and safety compared to Humalog® in Japanese patients with type 1 diabetes: PRONTO-T1D subpopulation analysis. Diabetes Ther. 2020; 11(9): 2089–104. doi: 10.1007/s13300-020-00892-0.
28. Blevins T, Zhang Q, Frias JP et al.; PRONTO-T2D Investigators. Randomized double-blind clinical trial comparing Ultra Rapid Lispro with Lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. Diabetes Care. 2020; 43(12): 2991–98. doi: 10.2337/dc19-2550.
29. Aronson R, Biester T, Leohr J et al. Ultra rapid lispro showed greater reduction in postprandial glucose versus Humalog in children, adolescents and adults with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2023; 25(7): 1964–72. doi: 10.1111/dom.15063.
30. Leohr J, Dellva MA, Carter K et al. Ultra Rapid Lispro (URLi) accelerates insulin Lispro absorption and insulin action vs Humalog® consistently across study populations: A pooled analysis of pharmacokinetic and glucodynamic data. Clin Pharmacokinet. 2021; 60(11): 1423–34. doi: 10.1007/s40262-021-01030-0.
31. Heise T, Linnebjerg H, Coutant D et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: A phase 1 randomized, crossover study. Diabetes Obes Metab. 2020; 22(10): 1789–98. doi: 10.1111/dom.14094.
32. Mathieu C, Bode BW, Franek E et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. Diabetes Obes Metab. 2018; 20(5): 1148–55. doi: 10.1111/dom.13205.
33. Носков С.М., Кокшарова Е.О., Арефьева А.Н. с соавт. Первый биоаналог инсулина лизпро сверхбыстрого действия: результаты двойного слепого рандомизированного клэмписследования. Медицинский совет. 2024; 18(13): 174–180. doi: 10.21518/ms2024-345.
34. Саверская Е.Н., Кокшарова Е.О., Носков С.М. с соавт. Результаты оценки биоподобия препаратов инсулина аспарт отечественного и зарубежного производства с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа и исследования применения нового сверхбыстродействующего отечественного биосимиляра в помпах. Медицинский совет. 2024;1 8(1): 135–142. doi: 10.21518/ms2024-023.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com
Галстян Гагик Радикович – д.м.н., профессор, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6581-4521; e-mail: galstyangagik964@gmail.com
***Левицкая Анастасия Николаевна** – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9430-0391, e-mail: levitskaya.anastasiya@internet.ru
*Автор, ответственный за переписку: levitskaya.anastasiya@internet.ru

Рукопись получена 14.09.2024. **Рецензия получена** 01.10.2024. **Принята к публикации** 04.10.2024.

Conflict of interests. The authors of the article declare that there is no conflict of interests.
Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com
Gagik R. Galstyan – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0001-6581-4521; e-mail: galstyan-gagik964@gmail.com
***Anastasiya N. Levitskaya** – assistant at the Department of endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9430-0391; e-mail: levitskaya.anastasiya@internet.ru
*Corresponding author: levitskaya.anastasiya@internet.ru

Received: 14.09.2024. **Revision Received:** 02.10.2024. **Accepted:** 04.10.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-06
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени

Шубина К.М., Алиева А.М., Никитин И.Г.

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

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – общий термин, включающий доброкачественный стеатоз и неалкоголный стеатогепатит (НАСГ) с возможностью развития фиброза печени (ФП), цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), являющихся естественными эволюционными стадиями заболевания. Широкая распространенность НАЖБП – чрезвычайно актуальная медико-социальная проблема для общественных систем здравоохранения большинства стран мира. Изучение вопросов профилактики НАЖБП или замедления прогрессирования заболевания становится глобальной задачей для научного сообщества и практического здравоохранения. Изменение образа жизни остается главной рекомендацией лечения, несмотря на различные попытки проведения клинических исследований препаратов широкого фармакологического спектра. Среди последних перспективными представляются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (иНГЛТ-2). Процессы, регулируемые НГЛТ-2, такие как стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) и окислительный стресс, вялотекущее воспаление, аутофагия и апоптоз, играют важную роль в патогенезе НАЖБП. В этом обзоре суммированы современные представления о патофизиологии НАЖБП, при этом особое внимание уделено актуальным данным исследований в экспериментальных моделях и клинической практики о потенциальном действии иНГЛТ-2 на развитие и прогрессирование НАЖБП. Учитывая эти данные, дальнейшие исследования будут способствовать более полному пониманию точных механизмов, лежащих в основе патогенеза НАЖБП, и потенциального влияния иНГЛТ-2 при лечении этого заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа

Для цитирования: Шубина К.М., Алиева А.М., Никитин И.Г. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 45–54. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-06

Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors and non-alcoholic fatty liver disease

Shubina K.M., Alieva A.M., Nikitin I.G.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Non–alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a general term that includes benign steatosis and non-alcoholic stethohepatitis (NASH) with the possibility of developing liver fibrosis (LF), liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC), which are natural evolutionary stages of the disease. The widespread prevalence of NAFLD is an extremely urgent medical and social problem for public health systems in most countries of the world. The study of the prevention of NAFLD or slowing the progression of the disease is becoming a global task for the scientific community and practical healthcare. Lifestyle changes remain the main recommendation of treatment, despite various attempts to conduct clinical trials of drugs of a wide pharmacological spectrum. Among the latter, sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors (iNGLT-2) are becoming a promising direction. Processes regulated by the sodium-glucose co-transporter (NGL-2), such as stress on the endoplasmic reticulum (ER) and oxidative stress, sluggish inflammation, autophagy and apoptosis, play an important role in the pathogenesis of NAFLD. In this review, we summarize the current understanding of the pathophysiology of NAFLD and focus on the potential impact of iNGLT-2 on the development and progression of NAFLD, providing current research data in experimental models and clinical practice. Given these findings, further research will contribute to our fuller understanding of the exact mechanisms underlying the pathogenesis of NAFLD and the potential effects of iNGLT-2 in the treatment of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitors, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus.

For citation: Shubina K.M., Alieva A.M., Nikitin I.G. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors and non-alcoholic fatty liver disease. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 45–54. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-06

Введение

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является глобальной проблемой для систем здравоохранения во всем мире в связи с ее широкой распространенностью и значимым взаимным влиянием на течение многих других социально значимых заболеваний – ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и свя-

занных с ними острых сосудистых событий, хронической болезни почек и др. Распространенность НАЖБП неуклонно растет: по данным современных эпидемиологических исследований, эта патология регистрируется примерно у 13% населения Африки, у 30–32% жителей стран Европы и у 40–43% населения Юго-Восточной Азии. Дефиниция НАЖБП подразумевает определенный спектр состояний, включающий жировое поражение печени (более чем 5% гепатоцитов) или стеатоз (НАС), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), сопровождающийся хроническим воспалением и цитолизом гепатоцитов, и фиброз печени (ФП); среди их возможных исходов – цирроз печени (ЦП) и даже гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Замедление темпов прогрессирования или обратное развитие НАЖБП становятся глобальными задачами для систем здравоохранения во всем мире [1, 2]. Современные статистические данные свидетельствуют о том, что именно НАЖБП сегодня является одним из основных заболеваний, по поводу которого выполняется трансплантация печени [1–3].

Изменение образа жизни (индивидуально подобранная диета с соответствующим суточным калоражем, адекватное повышение физической активности с индивидуализированным режимом энергозатрат и, как следствие, снижение массы тела) с позиции современной доказательной медицины служит основой лечения НАЖБП, так как больше половины пациентов с этим заболеванием имеют повышенный индекс массы тела (ИМТ). Что касается медикаментозной терапии НАЖБП, то она пока продолжает активно изучаться, поскольку на сегодняшний день еще во многом носит эмпирический характер. Вот почему коррекция ассоциированных с НАЖБП состояний, таких как ожирение, дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа (СД2), остается во многом основополагающим принципом лечения обсуждаемой категории пациентов [2, 3].

Поскольку кардиометаболические нарушения, связанные с НАЖБП, являются причиной повышенной заболеваемости и смертности у пациентов с этим заболеваний, группа международных экспертов недавно предложила термин «метаболически (дисфункциональная) ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП) как более точно отражающий известный (лишь в некоторой степени) к настоящему моменту времени патогенез НАЖБП. Например, согласно современным эпидемиологическим данным, НАЖБП регистрируется у 94,82% пациентов с метаболическим синдромом (МС) и СД2, характеризуясь при этом более высокими значениями индексов морфологического воспаления и цитолиза в паренхиме печени и стойко повышенным уровнем трансаминаз. Интересно также, что у 58,52% пациентов с МС и у 96,82% с СД2 был диагностирован НАСГ [1, 4]. Учитывая взаимосвязь инсулинорезистентности (ИР) с СД2 и развитием НАСГ, исследователи предположили, что последний может выступать одним из ранних проявлений СД2. Следует отметить, что НАЖБП, особенно в стадии НАСГ, связана с повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от возраста, пола, курения, холестеринемии и остальных элементов метаболического синдрома [1, 4, 5]. Ряд проспективных, обсервационных и перекрестных исследований, метаанализов продемонстрировал, что НАЖБП ассоциирована с доклиническим атеросклеротическим повреждением коронарного, церебрального русла и периферическими сосудистыми событиями, что во многом определяет клинические исходы у пациентов. Кроме того, тяжесть ФП по данным биопсии была независимо связана с ухудшением как систолической, так и диастолической сердечной дисфункции [5–7].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (иНГЛТ-2) являются гипогликемизирующими препаратами, которые улучшают контроль уровня глюкозы, способствуют снижению веса и снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Эта группа лекарственных средств демонстрирует значительные положительные эффекты даже у пациентов без диабета, характеризуется хорошим профилем переносимости, в связи с чем рекомендована к использованию в том числе у пациентов без диабета, страдающих хроническими заболеваниями почек и сердечной недостаточностью или их сочетанием [1]. Помимо гипогликемизирующего эффекта и способности снижать массу тела, иНГЛТ-2, по-видимому, оказывают мощное антиоксидантное и противовоспалительное действие. Таким образом, их применение начинает рассматриваться как перспективное направление при лечении НАБЖП.

Результаты экспериментальных работ на биологических и животных моделях, а также продолжающиеся в настоящее время клинические исследования продемонстрировали безусловное положительное влияние иНГЛТ-2 на накопление жировой ткани в печени, что подтверждается улучшением показателей маркеров НАЖБП, а также данными визуализирующих методов, в основном у пациентов с СД2.

Патогенез НАБЖП: современные представления

Основная теория патогенеза НАБЖП постоянно меняется в связи с изменениями в понимании этого мульфакториального заболевания. Длительное время ведущей теорией возникновения заболевания была так называемая теория двух ударов. В соответствии с ней первый «удар» представляет собой с морфологической точки зрения стадию простого стеатоза, а именно накопление липидов в гепатоцитах и развитие печеночной резистентности к инсулину. Вто-

рой же «удар» сопряжен с такими факторами, как стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР), синтез липидов *de novo*, окислительный стресс, образование активных и весьма агрессивных форм свободного кислорода, вследствие чего развивается, поддерживается и прогрессирует воспаление печени, возникают НАСГ и ФП [8, 9].

В последнее время с получением новых данных о сложном патогенезе НАЖБП в противовес первой теории была разработана концепция «множественных ударов», которая значительно глубже и лучше объясняет сложные механизмы прогрессирования заболевания [10, 11]. Согласно ей, различные эпигенетические факторы и факторы окружающей среды взаимодействуют друг с другом, вследствие чего может развиться и прогрессировать НАБЖП. Выявленные таким образом механизмы прогрессирования НАЖБП включают некоторые специфические генетические полиморфизмы и эпигенетические изменения, а также факторы МС: высококалорийное питание, не соответствующее фактическим энергозатратам, недостаток, а иногда и полное отсутствие адекватной физической нагрузки, ожирение, ИР, нарушение нормальной регуляции адипонектина, липотоксичность, дисбиоз кишечной микрофлоры, дистресс митохондриальной функции в части адекватного энергообеспечения клетки, нарушение регуляции аутофагии, стресс ЭР, дисбаланс между цитолизом и физиологической регенерацией гепатоцитов, значительная активация звездчатых клеток и прогрессирующий ФП [10–12]. Примечательно, что при утрате способности печени справляться с первичными метаболическими энергетическими субстратами в ней накапливаются токсичные виды липидов, что влечет за собой дисфункцию гепатоцитов и апоптоз, а также метаболически обусловленное воспаление и последующий ФП [13–15].

Характерным паттерном патогенеза НАЖБП является дисфункция гепатоцитов, когда развивается способность адипоцитов накапливать энергию с поступающей пищей. В условиях повышенного поступления энергии в клетках печени (преимущественно гепатоцитах) усиливаются процессы липогенеза *de novo*, что является неотъемлемым условием для возникновения стресса ЭР; в результате формируется порочный круг. Накопление липидов в печеночной паренхиме регулируется балансом между их синтезом, поглощением и лизисом. Дезорганизация процессов липолиза и липогенеза приводит к внутриклеточному накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и выраженному последующему гепатоцеллюлярному повреждению, ИР, ухудшению функции печени, формированию стеатоза печени, прогрессированию НАСГ, ЦП и развитию ГЦК [8, 11, 13–16].

У большинства пациентов с НАЖБП дисрегуляция адипокинов (например, лептина и адипонектина) и метаболически индуцированное воспаление нарушают передачу сигналов инсулина в адипоцитах. Это нарушение, в свою очередь, способствует снижению захвата ЖК и ускорению липолиза в подкожной жировой ткани с их избыточной доставкой в печень. Когда гепатоциты перегружены липидами, значительно активными становятся так называемые второстепенные пути β-окисления в пероксисомах и в ЭР, а это, в свою очередь, значительно увеличивает выработку клетками печени активных форм кислорода (АФК) с образованием высокореактивных и весьма токсичных альдегидных побочных продуктов. Происходящие дефекты клеточного энергометаболизма вызывают повреждение как ядерной, так и митохондриальной ДНК, разрушение фосфолипидных мембран и, как следствие, гибель клеток. Митохондриальная дисфункция и связанные с ней нарушения β-окисления всегда являются неотъемлемой частью биохимического дисбаланса при НАЖБП. СЖК альтернативно этерифицируются и группируются в липидных каплях в ЭР, при этом образуются высокотоксичные и агрессивные липидные метаболиты: церамиды, диацилглицерины, различные виды лизофосфатидилхолина. Именно эти соединения реализуют феномен липотоксичности, приводящей к нарушению функции ЭР и повреждению гепатоцитов. Основной адаптивный гомеостатический механизм стресса ЭР называется ответом развернутого белка (UPR). Этот адаптивнный паттерн всегда нарушен у пациентов с НАЖБП. Кроме того, следует упомянуть возможность активации дополнительных клеточных факторов стресса, оказывающих существенное влияние на стимуляцию воспаления и апоптоза.

В последнее время появляется все больше данных о взаимоотношении кишечной микробиоты и НАЖБП. Различные патогены, имеющие в качестве источника своего происхождения кишечник, а также иные молекулярные соединения активируют паренхиматозный цитолиз посредством передачи сигналов Toll-подобного рецептора и активации воспалительной сомы, содержащей домен пирина семейства NLR-3 (NLRP3). Это, в свою очередь, запускает активацию клеток иннатного иммунитета печени – в процесс вовлекаются клетки Купфера и дендритные клетки, а также звездчатые клетки печени (ЗКП). Результатом происходящих процессов становится паренхиматозная инфильтрация печени клеточными элементами – нейтрофилами, моноцитами, Т-лимфоцитами и макрофагами, а секретируемые этими клетками факторы роста и цитокины значительно стимулируют воспалительный процесс, усиливая фиброгенез как процесс неадекватной регенерации [13–15]. В настоящее время совершенно очевидно, что НАЖБП характеризуется весьма сложным, патогенетическим механизмом, а точнее сказать, механизмами, в которые вовлечены различные паттерны. Поэтому создание «чудо-лекарства» для лечения НАЖБП является весьма важной, актуальной, но в то же время сложной задачей .

Ингибиторы натрий глюкозного котранспортера 2 типа

Исторически прародителем иНГЛТ-2 считается флоризин. По своему химическому строению он является b-D-глюкозидом и состоит из глюкозного фрагмента и агликона, в котором два ароматических карбоцикла соединены алкильной группой. Это вещество, представляющее собой неселективный иНГЛТ-2, было выделено из коры яблони в 1835 г. Первоначально флоризин использовался как антипиретик и средство лечения некоторых инфекционных заболеваний [17, 18].

Спустя примерно пятьдесят лет было отмечено, что флоризин в высоких дозах снижает уровень глюкозы в плазме. В качестве основного механизма его гипогликемизирующего действия предполагалась глюкозурия, не зависящая от секреции инсулина. Однако точный механизм действия флоризина был открыт только в начале 1970-х гг.: установлено его воздействие на систему транспорта глюкозы в проксимальных канальцах почки.

Последующие исследования значительно детализировали фармакодинамические свойства флоризина и позволили дать ответ на вопрос о возможности его применения в качестве гипогликемизирующего средства. Пероральное использование флоризина сопровождается гидролизом О-гликозидной связи глюкозидазами кишечника. Эта реакция приводит к образованию флоретина – соединения, блокирующего транспортер глюкозы (GLUT) и разобщающего окислительное фосфорилирование. При этом было установлено, что флоризин характеризуется низкой селективностью к НГЛТ-2, быстрой деградацией, ингибированием транспортера глюкозы 1-го типа (GLUT1), неудовлетворительной кишечной абсорбцией, а также вызывает некоторые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея и др.), обусловленные его значительно более высокой активностью в отношении НГЛТ-1. Это вынудило исследователей отказаться от его применения в качестве гипогликемизирующего препарата.

Чтобы преодолеть вышеупомянутые недостатки флоризина, фармакологи разработали его аналог с улучшенной биодоступностью и стабильностью, а также с большей селективностью в отношении НГЛТ-2, чем НГЛТ-1. Первоначально они сосредоточились на разработке аналогов О-глюкозида, таких как Т-1095, серглифлозин и ремоглифлозин. Однако из-за их неудовлетворительной стабильности и неполной селективности к НГЛТ-2 фармацевтическая промышленность обратилась к другим производным флоризина, известным как С-глюкозиды.

С тех пор предпринимались и предпринимаются многочисленные попытки синтезировать разновариантные аналоги флоризина (С-глюкозида), обладающие селективным ингибирующим действием на НГЛТ-2 и достаточной эффективностью. Это в итоге привело к созданию в 2008 г. **дапаглифлозина** [17, 18]. Дапаглифлозин продемонстрировал более высокую (в 1200 раз) активность в отношении человеческого НГЛТ-2 по сравнению с НГЛТ-1. Помимо этого лекарственного средства, в последующие годы различные территориальные регуляторные и надзорные органы одобрили уже достаточно широкую и весьма эффективную линейку препаратов – ингибиторов С-глюкозида. К примеру, это **канаглифлозин** – тиофеновое производное С-глюкозида, чье ингибирующее действие на человеческий НГЛТ-2 более чем 400 раз выше, чем на НГЛТ-1 [17, 18]. Еще один представитель этой группы лекарств, **эмпаглифлозин**, имеет самую высокую селективность в отношении НГЛТ-2 – она приблизительно в 2700 раз превосходит таковую в отношении НГЛТ-1. Эмпаглифлозин стал еще одним препаратом, одобренным регуляторными органами Европейского союза и США [17, 18]. Другие представители этого класса препаратов, такие как **лузеоглифлозин** и **топоглифлозин**, в настоящее время одобрены к практическому применению исключительно в Японии, а **ипраглифлозин** – только в Японии и России.

Химическое строение флоризина и иных иНГЛТ-2 представлены на рисунке 1. Их тонкая химическая структура, особенности фармакокинетики и фармакодинамики широко освещены в научных статьях, а структура соединений запатентована [17, 18].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 в лечении неалкогольной жировой болезни печени

Экспрессия котранспортеров НГЛТ-1 и НГЛТ-2 выявлена в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2), при этом НГЛТ-2 был идентифицирован еще и в иммортализованных клетках гепатоцитов человека (HuS-E/2), а также в иммортализованных нормальных клетках печени, полученных из гепатоцитов человека (L02).

Исследования показали, что большинство иНГЛТ-2 проявляет антипролиферативную активность в нескольких линиях гепатоцеллюлярных клеток посредством ослабления поглощения глюкозы. Канаглифлозин в различных концентрациях в условиях инкубации с клеточными линиями L02 и HepG2 в течение 18–24 ч приводил к существенному подавлению пролиферации клеток за счет увеличения G0/G1 и уменьшению популяции клеток в фазе G2/M [18, 19]. В свою очередь, специфическая активация каспазы 3 в клеточных линиях HepG2 указывала на выраженный апоптотический эффект этого иНГЛТ-2. Таким образом, именно регуляторы клеточного роста, циклин-зависимые киназы (ЦЗК) и циклины являются прямыми мишенями иНГЛТ-2 в части регуляции и контроля процессов пролиферации и выживания. Клетки HepG2, обработанные канаглифлозином, продемонстрировали повышенную экспрессию регулятора клеточного роста ядерного фактора гепатоцитов 4α (HNF4α) [1, 18, 19]. Кроме того, после лечения канаглифлозином сообщалось о снижении

экспрессии циклина D1, циклина D2 и cdk4, приводящей к остановке клеточного цикла в клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) [1, 18, 19].

В другом исследовании инкубация клеток HepG2 с канаглифлозином вызывала снижение выживаемости клоногенных клеток и повышение антиканцерогенного потенциала γ-облучения за счет модуляции стресс-опосредованной на ЭР аутофагии и апоптоза клеток [1]. Напротив, трилобатин, новый иНГЛТ-1/2, увеличивал скорость пролиферации клеток HepG2 в дозах 10, 50 и 100 мкМ, тогда как инкубация клеток ГЦК человека с тофоглифлозином в различных концентрациях не изменяла скорость пролиферации клеток ГЦР. Инкубация клеток HepG2 с такими лекарственными препаратами, как дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин, не влияла на способность к адгезии и выживаемость раковых клеток. В то же время чувствительность клеток HepG2 к дапаглифлозину значительно усиливалась после подавления UDP-глюкуронозилтрансферазы. Напомним, что UDP-глюкуронозилтрансфераза является членом A9 семейства 1 (UGT1A9), и именно UGT1A9, согласно исследованиям, метаболизируется и деактивируется дапаглифлозином. Наряду с этим терапия дапаглифлозином значительно подавляла накопление липидов и содержание ТГ в клетках L02 за счет увеличения β-окисления ЖК, индуцированных олеиновой кислотой. Свидетельством реализации данного механизма служат повышенные уровни и высокая функциональность активированного пролифератором рецептора гамма-коактиватора-1 альфа (PGC-1α) [1]. Хорошо известно, что именно AMP-активируемая протеинкиназа (AMPK) выступает основной мишенью сигнального пути рапамицина (mTOR) у всех млекопитающих. Несколько исследований *in vitro* показали, что AMPK является ключевым регулятором, который опосредует различные полезные эффекты иНГЛТ-2, связанные с метаболизмом холестерина и глюкозы в клетках печени. Канаглифлозин, активируя AMPK, значительно снижал или вовсе предотвращал абсорбцию глюкозы за счет снижения экспрессии НГЛТ-2 в стимулированных ОК клетках HuS-E/2. Вместе с тем инкубация клеточной линии с соединением C – мощным ингибитором AMPK – полностью устраняла этот эффект канаглифлозина. Более того, исследователями выявлен такой интересный эффект канаглифлозина в процессе обработки клеток HepG2, как значимый отток холестерина из печени за счет активации AMPK [1]. Кроме того, активация AMPK ассоциирована со значительным увеличением экспрессии X-рецептора печени (LXR), а также его нижестоящих белков. Это обстоятельство приводило к последующей стимуляции обратного транспорта холестерина. Установлено, что активация LXR также ускоряет выведение холестерина с калом, и основной механизм данного феномена – регуляция экспрессии транспортеров АТФ-связывающей кассеты (ABC) ABCG5 и ABCG8. Обработка клеточных линий канаглифлозином влекла за собой

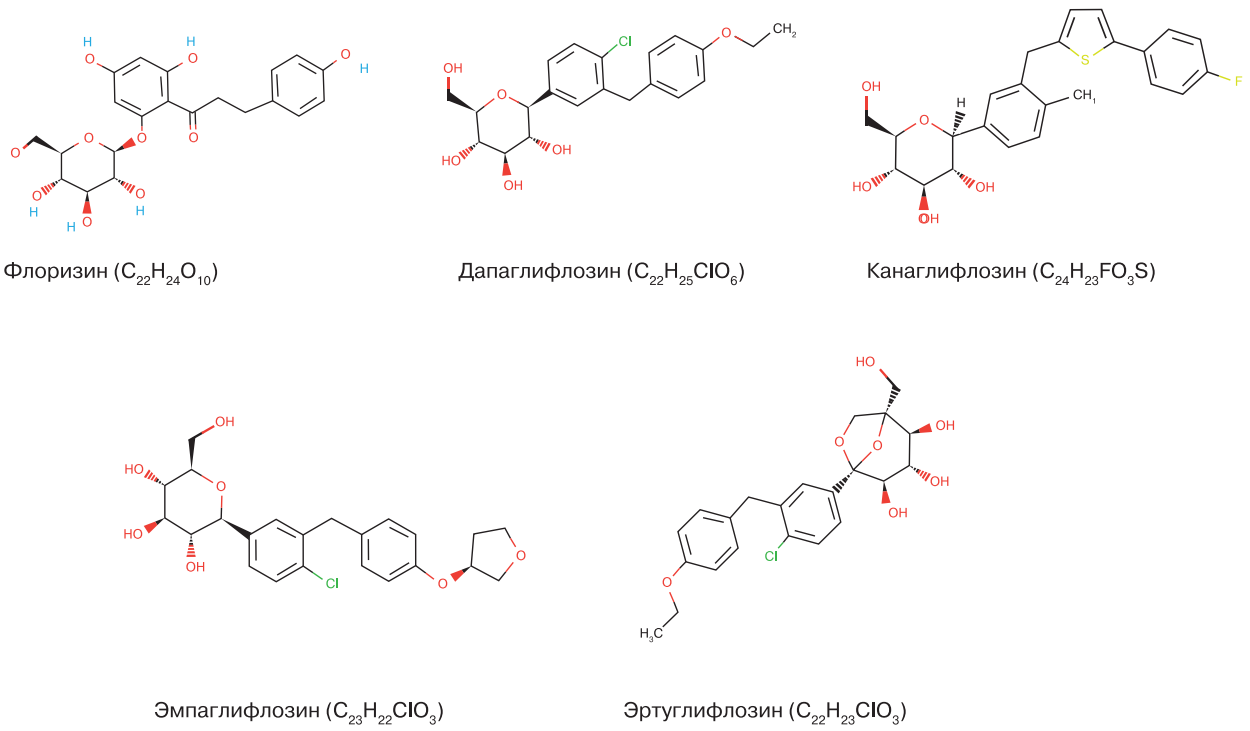


Рисунок 1. Структура флоризина и ингибиторов натрий глюкозного котранспортера 2 типа, одобренных к применению территориальными регуляторными органами различных стран мира. Адаптировано из [1]

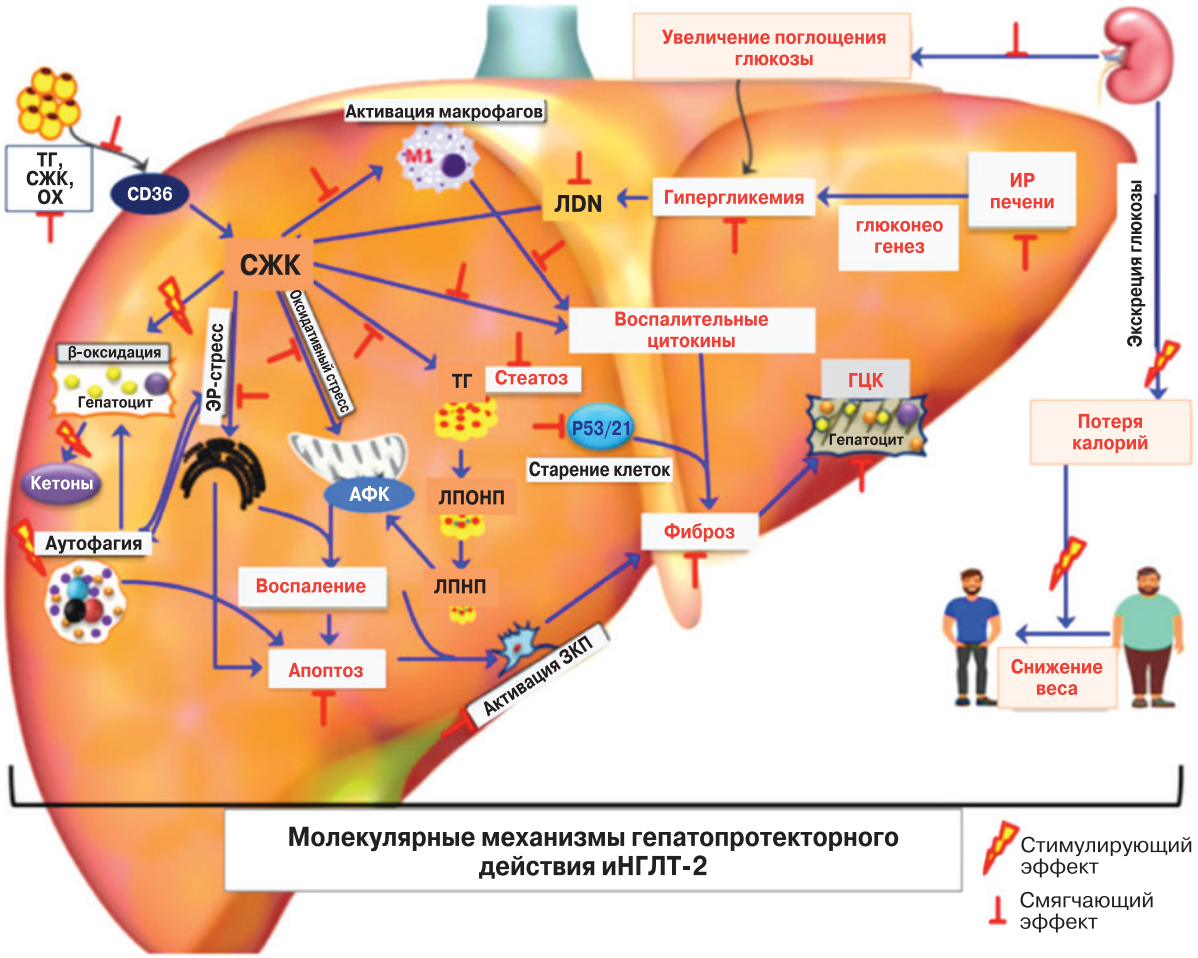


Рисунок 2. Ингибиторы натрий глюкозного котранспортера типа 2 как перспективные препараты для лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / неалкогольным стеатогепатитом

Примечание: СЖК – свободные жирные кислоты; ЛDN – липогенез de novo; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЗКП – звездчатые клетки печени; ИР – инсулинорезистентность; АФК – активные формы кислорода. Адаптировано из [1].

снижение экспрессии ABCG5, ABCG8 и LXR; такой же эффект вызывало и соединение С.Активация AMPK ассоциирована с увеличением соотношения AMP/ADP. Известно также, что иНГЛТ-2 косвенно активируют сигнальный путь AMPK и снижают уровень клеточного аденозинтрифосфата (АТФ). На примере дапаглифлозина было продемонстрировано снижение внутриклеточного уровня АТФ посредством регуляции метаболизма глюкозы [1].

Процессы, происходящие в гепатоцитах при НАСГ, весьма схожи с морфологическими и биохимическими изменениями, воспроизводимыми стимуляцией клеточных линий печени пальмитиновой кислотой (ПК). Инкубация ПК-стимулированных клеточных линий L02 и HepG2 с дапаглифлозином ассоциировалась со значительным снижением внутриклеточного накопления липидов. Этот эффект объясняется дисбалансом регуляции белков, участвующих в процессах синтеза липидов, и активацией генов, которые являются ключевыми в механизмах окисления жирных кислот (например, рецептора альфа, активируемого пролифератором пероксисомы (PPARα) и карнитинпальмитоилтрансферазы 1 (CPT1a)), аутофагией и регуляцией пути AMPK/mTOR. Уже хорошо нам известное соединение С в процессе инкубации дапаглифлозина оказывало выраженное влияние на внутриклеточное накопление липидов. Суммируя все приведенные выше данные, можно с уверенностью констатировать, что морфологическое и биохимическое улучшение НАЖБП, вызванное приемом иНГЛТ-2, напрямую зависит от активации передачи сигналов AMPK [1].

Таким образом, разнообразные эффекты иНГЛТ-2 в части их влияния на пролиферацию, выживаемость и апоптоз клеток – важных процессов развития и прогрессирования ГЦК, позволяют предположить, что эта группа лекарственных препаратов может быть перспективной у пациентов с НАЖБП в плане профилактического снижения циррозогенного и онкогенного потенциала этого заболевания (рис. 2) [1].

Проведенные к настоящему времени клинические исследования подтверждают пользу применения иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 и НАЖБП (табл.) [1]. Практически все эти исследования позволили сделать вывод о том, что использование иНГЛТ-2 в обсуждаемой популяции лиц приводит к улучшению сывороточных уровней ферментов печени и стеатоза. Дополнительные эффекты этой группы лекарств оценивались с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ), неинвазивных биомаркеров фиброза, таких как индекс отношения аспартатаминотрасферазы (АСТ) к тромбоцитам (APRI), показатель фиброза НАЖБП (NFS) и показатель фиброза-4 (FIB-4), в ряде исследований выполнялась даже двойная биопсия печени (БП). В некоторых из этих исследований улучшение ФП было обнаружено с помощью транзиентной эластографии (ТЭ) или БП, хотя, стоит отметить, что эти результаты не были столь однозначными.

Ряд других сахароснижающих препаратов (тиазолидиндионы и ингибиторы дипептидилпептидазы-4) по результатам опубликованных исследований также показал эффект снижения выраженности стеатоза печени; это обстоятельство позволяет сделать заключение о их благоприятном влиянии на НАЖБП через контроль гликемии. Подобного рода исследования, конечно же, необходимо продолжить и значительно укрупнить популяционную выборку, поскольку подавляющее большинство вышеупомянутых работ было ограничено небольшим числом пациентов, гетерогенными критериями включения, особенно в отношении наличия НАЖБП. Чрезвычайно важным критерием эффективности и безопасности таких медикаментозных стратегий служит объективная оценка продолжительности лечения и длительности последующего наблюдения. Именно поэтому в последующем были проведены метаанализы для лучшей оценки истинной пользы иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 и НАЖБП. Так, один из самых крупных среди них включал 9 рандомизированных исследований с участием 7281 пациента. Основная группа в метанализе включала 4088 пациентов, принимавших иНГЛТ-2, тогда как группа сравнения (3193 человека) получала в качестве лечения иную терапию или плацебо. Результаты метаанализа продемонстрировали, что использование иНГЛТ-2 приводило к улучшению показателей печеночных ферментов цитолиза, массы тела и доли жира в печени. По мнению авторов метаанализа, эти позитивные для пациента сдвиги происходят главным образом за счет достижения гликемического контроля и снижения веса. Вместе с тем в некоторых исследованиях было показано, что хороший гликемический контроль и снижение массы тела – совсем не единственные механизмы положительного влияния на стеатоз у пациентов с НАЖБП. Примером может служить исследование, проведенное Kahl et al. [1], которое включило 84 пациента с СД2 и отличным гликемическим контролем. Все его участники были рандомизированы в группы эмпаглифлозина или плацебо; именно у пациентов, принимавших активный препарат, наблюдалось достоверно более выраженное снижение содержания жира в печени по данным МРТ.

Весьма интересной представляется перспектива использования иНГЛТ-2 у пациентов с НАЖБП без СД2. В доступной нам литературе мы встретили лишь небольшое одноцентровое исследование, в котором изучались 12 пациентов, получавших дапаглифлозин, и 10 пациентов, принимавших дипептидилпептидазы-4 тенелиглиптин на протяжении 12 нед. [1]. Печеночные ферменты снизились в обеих группах больных, однако среди участников, применявших дапаглифлозин, наряду с этим значительно снизилось и общее количество воды и жира в организме, что привело к уменьшению общей массы тела исследуемых.

Таким образом, процессы улучшения течения НАЖБП при лечении иНГЛТ-2 весьма многогранны. В настоящее время с учетом получения новых научных данных выявляются все более разнообразные эффекты этой группы препаратов, уточняются и детализируются различные механизмы их фармакологического действия. Лечение иНГЛТ-2 ассоциировано с гипогликемизирующим эффектом и снижением уровня инсулина (особенно у пациентов с СД2), что, в свою очередь, вызывает значительное уменьшение синтеза липидов в печени *de novo*. Кроме того, альфа-клетки поджелудочной железы, секретирующие глюкагон, также экспрессируют НГЛТ-2, поэтому введение иНГЛТ-2 дополнительно стимулирует и выработку этого гормона. Повышенный уровень глюкагона в плазме стимулирует β-окисление, и это изменение в углеводном обмене приводит к снижению содержания триглицеридов в печени и, как следствие, редукции стеатоза печени. Другой потенциальный механизм влияния на печеночную функцию опосредован антиоксидантным действием иНГЛТ-2. Помимо способности снижать выраженность окислительного стресса, вызванного глюкозой, иНГЛТ-2 подавляют образование и «время жизни» свободных радикалов, угнетают их прооксидантную активность с одновременной активацией антиоксидантных систем, таких как супероксиддисмутазы и глутатион пероксидазы [1, 18, 19].

Заключение

В настоящее время совершенно обоснованно растет интерес к многообещающим эффектам и-НГЛТ2 для лечения НАЖБП независимо от наличия сопутствующего СД2 [1,19–21]. Помимо снижения веса, положительное влияние иНГЛТ-2 на развитие и прогрессирование НАЖБП может быть напрямую связано с регуляцией множества процессов, включая стресс ЭР, окислительный стресс, вялотекущее воспаление, аутофагию и апоптоз. Экспе-

Таблица. Исследования по изучению влияния иНГЛТ-2 на НАБЖП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Исследование, год	Дизайн исследования	иНГЛТ-2 (препараты)	Контрольная группа	Продолжительность исследования (недели)	Метод диагностики НАБЖП	Ключевые результаты
Eriksson J. et al., 2018	Рандомизированное, двойное слепое, проспективное	Дапаглифлозин	ПНЖК или плацебо	12	МРТ	Снижение сывороточных трансаминаз, CK-18, FGF-21 в группе дапаглифлозина и жира печени в группе дапаглифлозина + в группе ПНЖК
Kahl S. et al., 2020	Рандомизированное, двойное слепое, проспективное	Эмпаглифлозин	Плацебо	24	МРТ	Снижение содержания жира только в группе эмпаглифлозина
Chehrehgosha H. et al., 2021	Рандомизированное, двойное слепое, проспективное	Эмпаглифлозин	Пиоглитазон или плацебо	24	Транзиентная эластография	Лучше параметр контролируемого затухания, нет различий по сравнению с пиоглитзоном для сывороточных трансаминаз или FIB-4
Gaborit B. et al., 2021	Рандомизированное, двойное слепое, проспективное	Эмпаглифлозин	Плацебо	12	МРТ	Снижение содержания жира в печени по сравнению с плацебо
Bando Y. et al., 2017	Рандомизированное, открытое, проспективное	Ипраглифлозин	Стандарты оказания помощи	12	КТ	Улучшение активности сывороточных трансаминаз, висцерального жира, жесткости печени, соотношения печени к селезенке относительно группы сравнения
Ito D., et al., 2017	Рандомизированное, открытое, проспективное	Ипраглифлозин	Пиоглитазон	24	КТ или УЗИ	Статистически незначимые различия между группами в улучшении соотношения печени к селезенке, АЛТ, ферритина; ипраглифлозин споособствовал снижению веса и уменьшению объема висцерального жира
Kuchay M.S. et al., 2018	Рандомизированное, открытое, проспективное	Эмпаглифлозин	Стандарты оказания помощи	20	МРТ	Уменьшение жира печени и АЛТ
Shibuya I. et al., 2018	Рандомизированное, открытое, простективное	Лузеоглифлозин	Метформин	26 (6 месяцев)	КТ или УЗИ	Улучшение соотношения печени к селезенке по сравнению с базовым уровнем
Shimizu M. et al., 2019	Рандомизированное, открытое, проспективное	Дапаглифлозин	Стандарты оказания помощи	24	УЗИ	Улучшение параметра контролируемого затухания и жесткости печени, особенно при высокой жесткости печени в начале исследования
Han, E. et al., 2020	Рандомизированное, открытое, проспективное	Ипраглифлозин (метформин + пиоглитазон)	Метформин + пиоглитазон	24	УЗИ	Улучшение показателей индекса стеатоза печени, параметра контролируемого затухания, шкалы оценки содержания жира в печени при НАЖБП
Kinoshita, I. et al., 2020	Рандомизированное, открытое, проспективное	Дапаглифлозин	Пиоглитазон (n = 33), глимепиред (n = 33)	28	КТ	Улучшение соотношения печени к селезенке и АЛТ при приеме пиоглитазона и дапаглифлозина
Takahashi H. et al., 2021	Рандомизированное, открытое, проспективное	Ипраглифлозин	Стандарты оказания помощи, за исключением пиоглитазона, арГПП-1	72	Биопсия печени	Статистически значимое улучшение разрешения НАСГ и уменьшение фиброза при использовании иНГЛТ-2 в сравнении с лечением по стандартам оказания помощи

Yoneda M. et al., 2021	Рандомизированное, открытое, проспективное	Топоглифлозин	Пиоглитазон	24	МРТ	Уменьшение стеатоза печени в обеих группах, снижение массы тела при приеме топоглифлозина
Arai I. et al., 2021	Открытые, простективные	Канаглифлозин. Ипраглифлозин. Топоглифлозин. Дапаглифлозин. Лузеоглифлозин. Эмпаглифлозин	Стандарты оказания помощи	48	УЗИ	Снижение жесткости печени и параметра контролируемого затухания при применении иНГЛТ-2 во время лечения. Статистически значимое снижение АЛТ, FIB-4 на иНГЛТ-2 в сравнении с лечением по стандартам оказания помощи
Akuta, N. et al., 2017	Несравнительное исследование, проспективное	Канаглифлозин	Нет сведений	24	Биопсия печени	Улучшение показателей шкалы НАС, стеатоза печени. Улучшение фиброза печени у 2 пациентов
Itani I. et al., 2018	Несравнительное исследование, проспективное	Канаглифлозин	Нет сведений	26 (6 мес.)	УЗИ	Улучшение АЛТ, ферритина, FIB-4 через 3 и 6 мес.
Miyake I. et al., 2018	Несравнительное исследование, проспективное	Ипраглифлозин	Нет сведений	24	12 биопсий печени, 41 УЗИ	Уменьшение сывороточных трансаминаз, параметра контролируемого затухания, статистически незначимое уменьшение фиброза
Sumida X. et al., 2019	Несравнительное исследование, проспективное	Лузеоглифлозин	Нет сведений	24	УЗИ	Уменьшение трансаминаз, сывороточного ферритина и жира печени на МРТ
Akuta N. et al., 2019	Несравнительное исследование, проспективное	Каналифлозин	Нет сведений	24	Биопсия печени	Улучшение при гистологическом исследовании у всех пациентов
Akuta N. et al., 2020	Несравнительное исследование, проспективное	Канаглифлозин	Нет сведений	24	Биопсия печени	Гистологическое улучшение через 24 нед., сохраняется до 1 года, уровень трансаминаз и ферритина улучшился через 24 нед.
Seko Y. et al., 2017	Ретроспективное	Канаглифлозин. Ипраглифлозин	Ситаглиптин	24	Биопсия печени	Существенное уменьшение сывороточных трансаминаз при использовании всех препаратов (статистически не значимое различие между иНГЛТ-2 и ситаглиптином)
Choi D.H. et al., 2018	Ретроспективное	Дапаглифлозин + Метформин)	иДПП-4+ метформин	44,4 ± 18,4 для дапаглифлозина и 50,4 ± 21,6 для иДПП4	УЗИ	Статистически значимое снижение веса и АЛТ при применении дапаглифлозина по сравнению с иДПП-4
Yamashima M. et al., 2019	Ретроспективное	Ипраглифлозин. Дапаглифлозин. Тофоглифлозин. Эмпаглифлозин	Нет сведений	52 (n = 52) и 104 (n = 15)	12 биопсий печени, 10 УЗИ	Снижение уровня сывороточных трансаминаз через 12 и 24 месяцев, улучшение параметра контролируемого затухания и скорости поперечной волны через 12 месяцев
Yano K. et al., 2020	Ретроспективное	Дапаглифлозин. Канаглифлозин. Ипраглифлозин. Эмпаглифлозин	Стандарты оказания помощи	162	Биопсия печени	Улучшение сывороточных трансаминаз в обеих группах (прямое сравнение не проводилось)
Euh W. et al., 2021	Ретроспективное	Дапаглифлозин. Эмпаглифлозин. Ипраглифлозин	Стандарты оказания помощи, за исключением инсулина и агонистов рецепторов ГПП-1	39	УЗИ	Статистически значимое уменьшение АЛТ и массы тела при использовании иНГЛТ-2 при сравнении со стандартами оказания помощи

Примечания. КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; АЛТ – аланинаминотрансфераза; FIB-4 – индекс фиброза печени FIB-4; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2; иГПП1 – ингибиторы глюкагоноподобного пептида 1.

риментальные и клинические исследования и наблюдаемые различия между представителями иНГЛТ-2 в проявляемых ими эффектах позволяют предположить, что существуют особенности, специфичные для отдельных препаратов этого класса в отношении основного механизма(ов) действия и их соответствующего воздействия на НАЖБП. При этом, безусловно, необходимо активное продолжение подобных исследований и новое осмысление полученных данных.

Литература/References

1. Andrustakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD et al. SGLT-2 inhibitors in NAFLD: Expanding their role beyond diabetes and cardioprotection. Int J Mol Sci. 2022; 23(6): 3107. doi: 10.3390/ijms23063107.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016; 64(1): 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
3. Hui JM, Kench JG, Chitturi S et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. Hepatology. 2003; 38(2): 420–27. doi: 10.1053/jhep.2003.50320.
4. Bugianesi E, Leone N, Vanni E et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2002; 123(1): 134–40. doi: 10.1053/gast.2002.34168.
5. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2(11): 901–10. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4.
6. Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease. BMJ. 2021; 372: m4747. doi: 10.1136/bmj.m4747.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL) European Association for the Study of Diabetes (EASD) European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016; 64(6): 1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018; 67(1): 328–57. doi: 10.1002/hep.29367.
9. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020; 158(7): 1999–2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
10. Fouad Y, Waked I, Bollipo S et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD' Liver Int. 2020; 40(6): 1254–61. doi: 10.1111/liv.14478.
11. Rinaldi L, Pafundi PC, Galiero R et al. Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease in the metabolic syndrome. A narrative review. Antioxidants. 2021; 10(2): 270. doi: 10.3390/antiox10020270.
12. Masarone M, Rosato V, Aglitti A et al. Liver biopsy in type 2 diabetes mellitus: Steatohepatitis represents the sole feature of liver damage. PLoS ONE. 2017; 12(6): e0178473. doi: 10.1371/journal.pone.0178473.
13. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF et al. The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). J Diabetes Res. 2020; 2020: 3920196. doi: 10.1155/2020/3920196.
14. Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art. World J Gastroenterol. 2014; 20(37): 13306–24. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13306.
15. Galiero R, Caturano A, Vetrano E et al. Pathophysiological mechanisms and clinical evidence of relationship between Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease. Rev Cardiovasc Med. 2021; 22(3): 755–68. doi: 10.31083/j.rcm2203082.
16. Petta S, Argano C, Colomba D et al. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Association with the severity of liver disease. J Hepatol. 2015; 62(4): 928–33. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.030.
17. U.S. Food and Drug Administration (FDA) FDA Approves New Treatment for a Type of Heart Failure. Available online: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure
18. U.S. Food and Drug Administration (FDA) FDA Approves Treatment for Chronic Kidney Disease. Available online: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease
19. Kim JW, Lee YJ, You YH et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, empagliflozin, and alpha-glucosidase inhibitor, voglibose, on hepatic steatosis in an animal model of type 2 diabetes. J Cell Biochem. 2018; 120(5): 8534–46. doi: 10.1002/jcb.28141.
20. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) Metabolism. 2016; 65(8): 1038–48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
21. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. J Hepatol. 2018; 68(2): 268–79. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.003.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Шубина Ксения Михайловна – аспирант кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0009-0001-2444-8251; e-mail: ksu664@gmail.com

Алиева Амина Магомедовна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5416-8579; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

***Никитин Игорь Геннадиевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-1699-0881; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку

Рукопись получена 02.07.2024. **Рецензия получена** 23.09.2024. **Принята к публикации** 27.09.2024

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

Kseniya M. Shubina – Postgraduate student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0001-2444-8251; e-mail: ksu664@gmail.com

Amina M. Alieva – C. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5416-8579; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

***Igor G. Nikitin** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-1699-0881; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

*Corresponding author: igor.nikitin.64@mail.ru

Received: 02.07.2024. **Revision Received:** 23.09.2024. **Accepted**: 27.09.2024

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-07
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

От метаболизма к патологии: роль натрий-глюкозного котранспортера-1 в патогенезе сахарного диабета 2 типа

Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Степанова Е.В., Амирян Д.С.

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

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой одно из самых распространенных метаболических заболеваний современности, затрагивающих миллионы людей по всему миру. В последние годы внимание исследователей привлекают ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 1 типа (НГЛТ-1), которые открывают новые горизонты в лечении этого заболевания. В настоящее время имеются данные о расположении НГЛТ-1 во многих органах и тканях. Избыточная активность данных транспортеров может способствовать повышению уровня глюкозы в крови, что делает ингибирование этого котранспортера многообещающим подходом к управлению гликемией. В статье рассмотрены эффекты ингибирования НГЛТ-1, их влияние на патогенез СД2, а также приведены результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность ингибирования НГЛТ-1 у пациентов с этим заболеванием.

Ключевые слова: сахарный диабет, натрий-глюкозный котранспортер 1 типа, сахароснижающие препараты, патогенез сахарного диабета 2 типа, транспорт глюкозы.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Степанова Е.В., Амирян Д.С. От метаболизма к патологии: роль натрий-глюкозного котранспортера-1 в патогенезе сахарного диабета 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 55–63. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-07

From metabolism to pathology: тhe role of sodium-glucose cotransporter-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus

Demidova T.Yu., Teplova A.S., Stepanova E.V., Amirian D.S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is one of the most common metabolic diseases of our time, affecting millions of people around the world. In recent years, the attention of researchers has been attracted by type 1 sodium-glucose cotransporter inhibitors (NGL-1), which open up new horizons in the treatment of this disease. Currently, there is data on the location of NGL-1 in many organs and tissues. Excessive activity of these transporters may contribute to an increase in blood glucose levels, which makes inhibition of this cotransporter a promising approach for glycemia management. This article will consider the effects of inhibition of iSGLT-1, their effect on the pathogenesis of DM2, and will also present the results of clinical studies confirming the effectiveness and safety of inhibition of iSGLT-1 in patients with DM2.

Keywords: diabetes mellitus, type 1 sodium-glucose cotransporter inhibitors, hypoglycemic drugs, pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, glucose transport.

For citation: Demidova T.Yu., Teplova A.S., Stepanova E.V., Amirian D.S. From metabolism to pathology: тhe role of sodium-glucose cotransporter-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 55–63. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-07

Введение

Постоянное увеличение количества пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и высокая распространенность осложнений этого заболевания остаются актуальными проблемами современной медицины. Несмотря на имеющиеся на сегодняшний день возможности диагностики и лечения нарушений углеводного обмена, к моменту первичного выявления СД2 у ряда пациентов уже наблюдаются поздние его осложнения. Не менее важным является вопрос реализации имеющихся в современных условиях возможностей управления гликемией.

В последние годы значительные достижения в области молекулярно-генетических исследований позволили подробно изучить разнообразные типы и особенности глюкозных транспортеров. Среди них выделяются два основных класса – натрий-глюкозные котранспортеры (НГЛТ) и транспортеры глюкозы GLUT, включающие множество дополнительных подвидов. Изучение особенностей транспорта глюкозы, а также способов влияния на данные механизмы легло в основу рассуждений о возможности реализации дополнительных эффектов существующих сахароснижающих препаратов.

Большое значение в метаболизме глюкозы имеют специализированные белки-переносчики, отвечающие за ее трансмембранное перемещение в клетках. Белки-переносчики типа GLUT обеспечивают облегченную диффузию глюкозы, в то время как белки семейства НГЛТ осуществляют активный транспорт D-глюкозы/галактозы и ионов натрия [1].

Особая роль на сегодняшний день отводится эффектам ингибирования НГЛТ, позволяющим одновременно достичь безопасного с точки зрения гипогликемических реакций сахароснижающего эффекта и кардио- и нефропротекции.

Локализация и регуляция НГЛТ-1 в организме

НГЛТ представляют собой мембранные белковые комплексы, осуществляющие активный транспорт глюкозы через плазматическую мембрану клеток. Данный транспортный механизм использует электрохимический градиент ионов натрия, создаваемый Na^+/K^+-АТФазой, в качестве источника энергии для сопряженного переноса глюкозы вместе с ионами натрия по направлению их концентрационного градиента. Таким образом, НГЛТ-1 обеспечивают эффективное поглощение глюкозы клетками, используя энергию, аккумулированную в форме разности электрохимических потенциалов ионов натрия.

В организме человека идентифицировано 6 различных изоформ этого семейства белков-транспортеров. Представители мембранных белковых комплексов НГЛТ-1 и НГЛТ-2 имеют молекулярную массу в диапазоне 60–80 кДа и состоят из 580–718 аминокислотных остатков [2]. Наиболее изучены НГЛТ-2 в связи с доказанным эффектом их ингибирования на снижение уровня гликемии, достижение протективного действия в отношении сердечно-сосудистой системы, почек и рядом других положительных результатов такого ингибирования. В то же время изучение НГЛТ-1 представляет собой возможность потенцирования некоторых свойств НГЛТ-2, а также возможность выявления дополнительных преимуществ их использования.

На сегодняшний день имеются данные о присутствии рецепторов НГЛТ-1 в различных органах и тканях человеческого организма. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволил установить экспрессию мРНК НГЛТ-1 в следующих тканях человека: скелетной мускулатуре, печени, легких, сердце, трахее, предстательной железе, семенниках, шейке матки, желудке, брыжеечной жировой ткани, α-клетках поджелудочной железы, толстом кишечнике и головном мозге [3].

Роль и эффекты ингибирования НГЛТ-1 в различных органах

Кишечник

НГЛТ-1 является основным транспортером глюкозы в кишечнике, место локализации которого приходится на щеточную кайму эпителия тонкой кишки. [3].

Большая часть глюкозы поступает в организм с потребляемыми углеводами пищи. В желудочно-кишечном тракте углеводы расщепляются ферментами до моносахаридов, которые затем всасываются в тонкой кишке. В энтероцитах тонкой кишки НГЛТ-1 локализован на апикальной (щеточной) мембране и участвует в абсорбции глюкозы и галактозы.

После поступления натрия и глюкозы в энтероцит с помощью НГЛТ-1 они транспортируются к базальной мембране клетки. Затем глюкоза высвобождается в кровоток через канал GLUT-2, а натрий возвращается в просвет кишки посредством Na^+/K^+-АТФазы (рис. 1) [3].

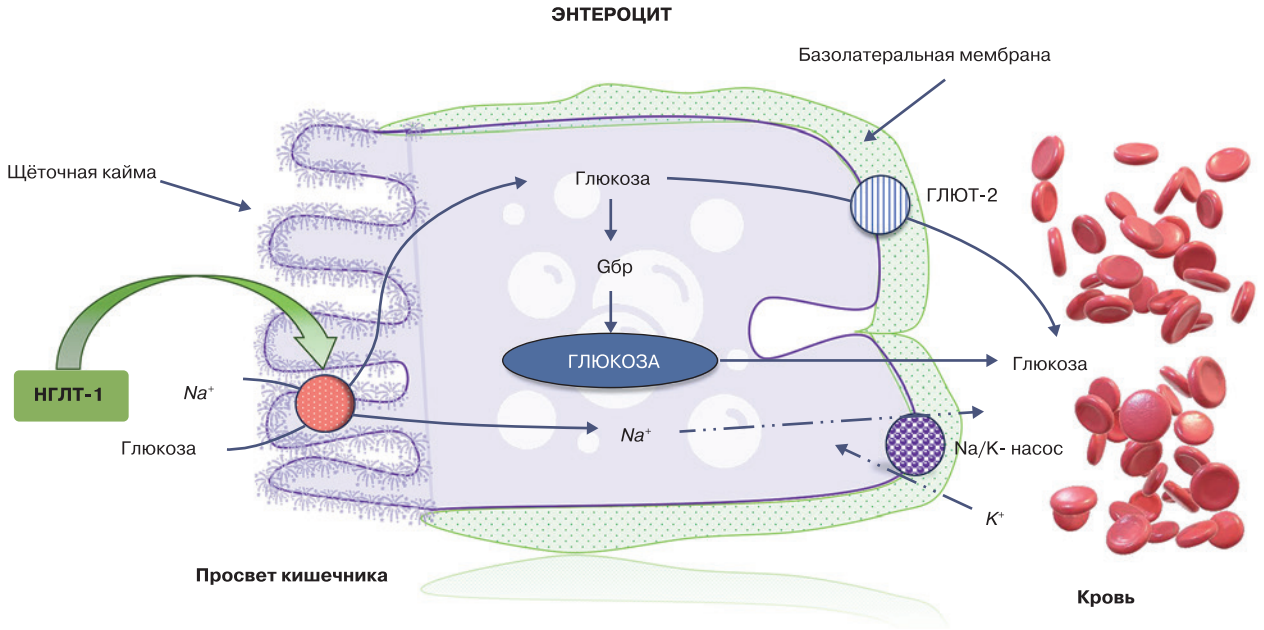


Рисунок 1. Механизм транспорта глюкозы в энтероцитах и принцип работы натрий-глюкозного котранспортера 1 типа

Таким образом, НГЛТ-1 играет ключевую роль в эффективном всасывании глюкозы из пищеварительного тракта в кровоток для последующего ее использования организмом в качестве источника энергии.

Ранее основное внимание уделялось роли НГЛТ-1 в кишечнике в контексте лечения мальабсорбции и диареи, поскольку было известно, что глюкоза усиливает всасывание натрия и воды в тонкой кишке [1]. Однако в последние годы активно изучаются свойства кишечного НГЛТ-1 с точки зрения его влияния на всасывание углеводов и возможности модуляции данного процесса для управления гликемией.

Известно, что ингибирование НГЛТ-1, находящихся в тонком кишечнике, стимулирует секрецию пептида YY(PYY) и глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), что способствует снижению уровня постпрандиальной гликемии через 1 ч после приема пищи, а уже через 2–4 ч постепенное увеличение всасывания глюкозы препятствует ее мальабсорбции [4]. Это позволяет сделать вывод о безопасном профиле гипогликемического эффекта ингибирования НГЛТ-1. Также одним из эффектов ингибирования НГЛТ-1 является влияние на секрецию глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) и ГПП-1, которые вырабатываются в K- и L-клетках тонкой кишки. Действие ГИП в K-клетках проксимального отдела тонкой кишки стимулирует выработку ГПП-1 L-клетками в ее дистальном отделе по типу взаимной регуляции, что, вероятно, осуществляется посредством нейрогуморальных механизмов. Количество и тип пищи, характер ее прохождения по желудочно-кишечному тракту, кишечные гормоны, циркардные ритмы влияют на продукцию инкретинов [5]. У больных СД2 эффект ГИП в виде контроля гомеостаза глюкозы снижен в отличие от ГПП-1, что является положительным моментом в лечении нарушения обмена веществ. ГПП-1 имеет множество иных свойств: снижает продукцию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и моторику кишечника, снижает аппетит, стимулирует образование и протекцию β-клеток, обусловливает усиление утилизации глюкозы и чувствительности к инсулину. Кроме того, ГПП-1 воздействует на состояние эндотелия, сердечно-сосудистой и нервной системы, что подтверждается все большим количеством актуальных исследований [6].

За счет снижения числа рецепторов к ГИП на β-клетках нарушается секреция инсулина. Считается, что достижение нормальных показателей липидов улучшает ГПП-индуцированную секрецию инсулина. В пользу этого говорят данные о том, что липотоксичность ассоциирована с резистентностью β-клеток к инкретинам. Гипергликемия при СД2 оказывает повреждающее воздействие на ГИП и ГПП-1 [14].

В ходе исследований на крысах с ожирением было установлено, что уже через 15 мин. повышение уровня глюкозы коррелировало с повышением уровня общего и активного ГПП-1 и снижением уровня общего и активного ГИП в портальной системе. Однако, стоит отметить, что в исследованиях *in vitro* ГПП-1 не высвобождался в ответ на применение иНГЛТ-2. Поэтому можно предположить, что в верхних отделах тонкой кишки подавление выработки ГИП осуществляется за счет ингибирования НГЛТ-1, в то время как усиление выработки ГПП-1 в нижних отделах тонкой кишки обусловлено поступлением неадсорбированной глюкозы, которая метаболизируется заселяющими проксимальный отдел кишечника бактериями до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) со стимуляцией находящихся там L-клеток [7].

Ингибирование НГЛТ-1 может способствовать смягчению постпрандиальных подъемов концентрации глюкозы в крови, снижению вариабельности гликемии и в конечном итоге улучшению гликемического контроля у больных СД2 [8].

Почки

Согласно физиологическим механизмам, глюкоза, присутствующая в плазме крови, беспрепятственно фильтруется через клубочковый фильтр в пространство Боумена – Шумлянского вместе с водой, электролитами, мочевиной и другими низкомолекулярными компонентами [9]. Данный фильтрационный процесс приводит к ежедневному поступлению в первичную мочу около 180–200 г отфильтрованной глюкозы [9, 10]. Во избежание значительных потерь этого важного энергетического субстрата в проксимальных почечных канальцах реализуется механизм реабсорбции глюкозы. Реабсорбция глюкозы осуществляется посредством активного котранспорта глюкозы и натрия с помощью белков-переносчиков семейства НГЛТ, локализованных на апикальной мембране эпителиальных клеток почечных канальцев.

У пациентов с СД2 наблюдается многократное повышение экспрессии белков-переносчиков НГЛТ-2 и GLUT-2 в почках. Это вызывает усиленную реабсорбцию глюкозы, что способствует развитию гипергликемии. Одним из признаков увеличения количества транспортеров глюкозы в почках служит повышение почечного порога гликемии, который в среднем может достигать 13,8 ммоль/л у пациентов с СД2 [10]. Таким образом, физиологический процесс реабсорбции глюкозы приобретает патологические черты при СД2. Данный механизм реабсорбции глюкозы создает условия для поддержания высокого уровня глюкозы в крови. Именно на этот механизм направлено действие ингибиторов НГЛТ-2, которые блокируют белки-транспортеры НГЛТ-2 и обеспечивают инсулинонезависимое сахароснижающее действие, а также способствуют некоторому снижению массы тела за счет выведения глюкозы с мочой.

Снижение пиков постпрандиальной гликемии происходит также за счет препятствования реабсорбции

глюкозы из мочи, 90% которой осуществляется через НГЛТ-2, локализованный в сегменте S1 проксимального почечного канальца, а оставшиеся 10% – через НГЛТ-1 в сегменте S3 [11].

Ингибирование НГЛТ-1 препятствует поступлению глюкозы в клетки плотного пятна дистального извитого канальца нефрона в области, прилегающей к почечному тельцу, снижая продукцию оксида азота (NO). В результате этого восстанавливается тубуло-гломерулярная обратная связь и происходит сужение афферентной артериолы, что способствует уменьшению гиперфильтрации [12].

Сердечно-сосудистая система

Недавние исследования DiFranco и соавт. показали, что кардиомиоциты человека экспрессируют на своей поверхности НГЛТ-1 [3]. Кроме того, несколько исследований выявило экспрессию НГЛТ-1 в эндотелии сосудов сердца [3]. В отличие от НГЛТ-1, НГЛТ-2 не выявляются в миокарде ни у здоровых лиц, ни у пациентов с СД2 [12].

Для нормального функционирования кардиомиоцитов необходимо поступление глюкозы в клетки при помощи транспортных белков GLUT-4, которые обеспечивают трансмембранный перенос глюкозы. При этом НГЛТ-1 не играют существенной роли в обеспечении трансмембранного транспорта глюкозы в кардиомиоциты, однако при СД2 количество НГЛТ-1 в кардиомиоцитах увеличивается, и их роль в утилизации глюкозы становится более значимой [13].

Вместе с поступлением глюкозы через НГЛТ-1 в клетку также транспортируются ионы Na^+. Это приводит к повышению внутриклеточной концентрации Na^+, что, в свою очередь, стимулирует активность Na^+/Ca^{2+} обменника, способствуя повышению уровня Ca^{2+} в цитоплазме. Избыточное накопление Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме может быть ассоциировано с риском развития аритмий. Кроме того, возрастание внутриклеточной концентрации Na^+ может усиливать оксидативный стресс за счет активации митохондриального Na^+/Ca^{2+} обменника, что снижает уровень никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) – необходимого кофактора для нейтрализации активных форм кислорода [14].

Современные исследования демонстрируют важность оценки экспрессии НГЛТ-1 в кардиомиоцитах при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В недавнем исследовании Kondo H. и соавт. было обнаружено, что уровень экспрессии НГЛТ-1 в кардиомиоцитах коррелирует с выраженностью оксидативного стресса, повреждением миокарда и провоспалительными маркерами. Оксидативный стресс, в свою очередь, способствует апоптозу кардиомиоцитов и хроническому воспалению с развитием миокардиального фиброза и миокардиальной дисфункции [12]. Кроме того, снижение концентрации Ca^{2+} в митохондриях ассоциируется с нарушением работы электронно-транспортной цепи, что ведет к снижению продукции аденозинтрифосфата (АТФ) и энергетического дисбаланса в кардиомиоцитах (рис. 2).

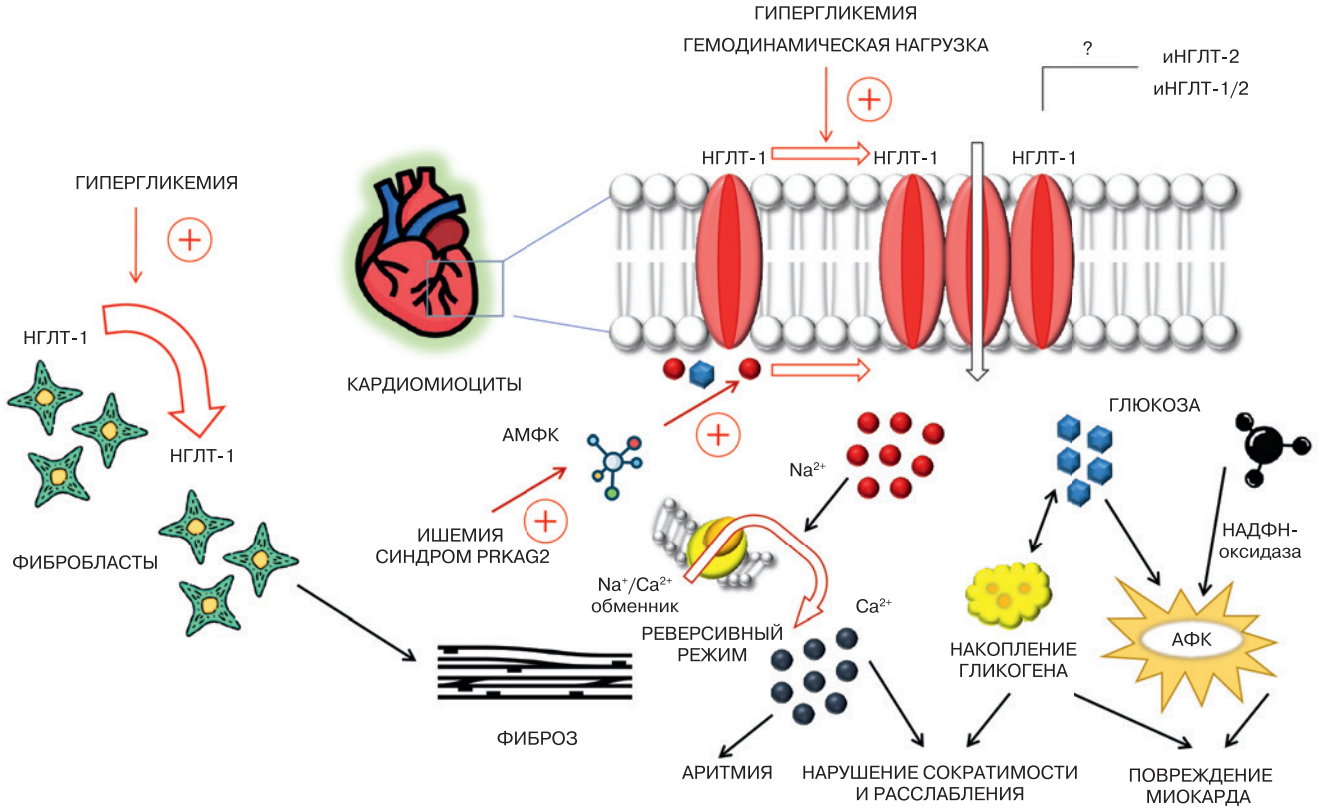


Рисунок 2. Роль натрий-глюкозного котранспортера 1 типа в патогенезе патологии сердечно-сосудистой системы

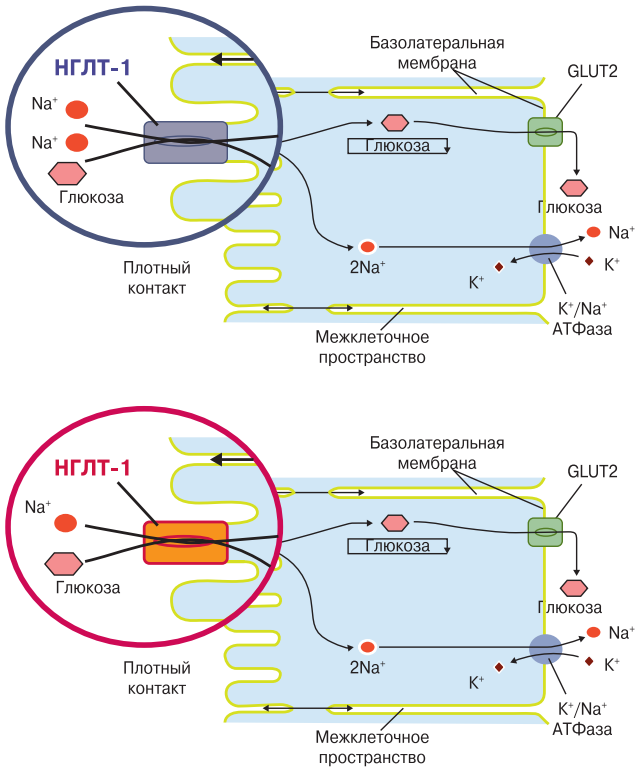


Рисунок 3. Нейропротективный и антиишемический эффект ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 1 типа (НГЛТ-1) в мозге. Повышенный ток натрия через НГЛТ-1 (помимо НГЛТ-2) увеличивает внутриклеточный отек и гибель нейронов. Блокирование НГЛТ-1 и НГЛТ-2 способствует уменьшению отека и гибели клеток

Мозг

Известно, что в мозге в основном представлены НГЛТ-1, тогда как роль НГЛТ-2 незначительна. НГЛТ-1 участвуют в транспорте глюкозы и натрия, кальция, высвобождении нейротрасмиттеров и ишемическом повреждении нейронов. Ингибирование НГЛТ-1 оказывает нейропротективное и антиишемическое действие [15].

Активация НГЛТ-1 участвует в развитии деменции на фоне заболеваний мелких сосудов (гипергликемия, ишемия, воспаление). Ингибирование НГЛТ-1 в головном мозге оказывает антиишемическое и противовоспалительное действие (повышение концентрации интерлейкина-6), снижает оксидативный стресс, оказывает влияние на М2-макрофаги и снижает передачу сигналов mTOR, тем самым уменьшая повреждение и гибель нейронов (рис. 3 и 4). Данный механизм реализуется в том числе через уменьшение нейронального отека за счет уменьшения тока ионов натрия в клетку. НГЛТ-1 переносит два иона натрия, а НГЛТ-2 – один [16].

Дыхательная система

Белок НГЛТ-1 локализуется на поверхности альвеолярных клеток II типа и внутри бронхиолярных клеток Клара [3]. Обнаружение НГЛТ-1 именно в альвеолярных клетках II типа позволяет сделает предположение, что белки-переносчики глюкозы могут участвовать в синтезе сурфактанта, обеспечивая этот процесс необходимым энергетическим субстратом.

Учитывая функцию НГЛТ-1 в легких, некоторые исследователи выражали обеспокоенность тем, что фармакологическая блокада переносчиков глюкозы может негативно повлиять на продукцию сурфактанта [3]. Тем не менее на данный момент не подтвержден неблагоприятный эффект ингибирования НГЛТ-1 при приеме современных сахароснижающих препаратов из класса ингибиторов НГЛТ-2, включая неселективное ингибирование НГЛТ-1/НГЛТ-2 канаглифлозином.

По данным исследований на животных, НГЛТ-1 могут участвовать в регуляции объема поверхностной жидкости дыхательных путей и поддержании низких концентраций глюкозы в ней [3, 17]. Научные исследования показывают, что глюкоза свободно проникает в альвеолярную жидкость (АЖ) как через клеточные мембраны, так и через межклеточные пространства. Однако концентрация глюкозы в АЖ в норме примерно в 12,5 раза ниже, чем в плазме крови. Это объясняется активным выводом глюкозы из АЖ с помощью трансмембранных транспортеров (НГЛТ-1, GLUT),

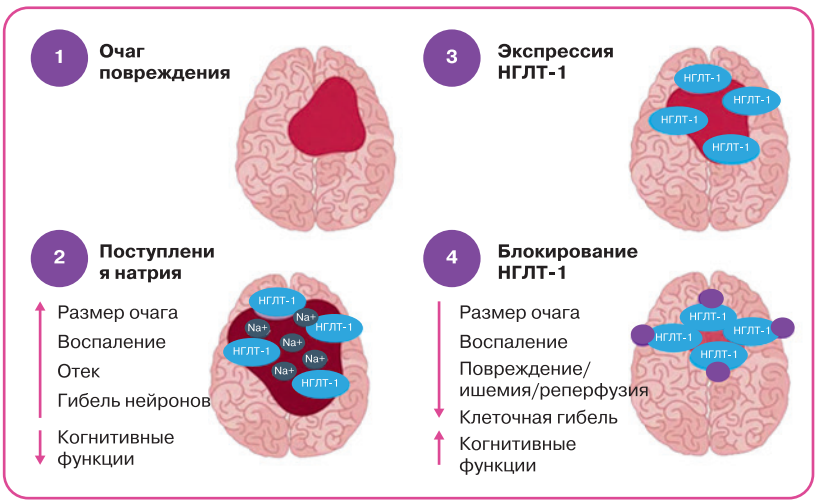


Рисунок 4. Механизм нейропротективного эффекта ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 1 типа в мозге

работающих против градиента концентрации. Такой механизм способствует защите легких от инфекции. Установлено, что в дистальных отделах дыхательных путей апикальный трансмембранный транспорт глюкозы из АЖ преимущественно осуществляется с помощью НГЛТ-1. Точная информация о транспортерах, отвечающих за базолатеральный трансмембранный перенос глюкозы в легких, пока отсутствует, но предположительно эту функцию выполняют белки семейства GLUT [17].

Вне зависимости от состояния здоровья человека, концентрация глюкозы в альвеолярном легочном секрете (АЛС) может возрастать в результате повышенной скорости ее диффузии из кровеносной плазмы. Этот факт может объяснять, почему пациенты с СД более подвержены респираторным инфекциям, таким как пневмонии, вызванные метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA) или *Pseudomonas aeruginosa* [17].

В соответствии с имеющимися данными бактерии *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* используют глюкозу как источник питания для своего размножения и развития [17]. Кроме того, результаты исследований на лабораторных моделях свидетельствуют, что повышение концентрации глюкозы в альвеолярной жидкости связано с более интенсивной пролиферацией этих патогенных микроорганизмов в легочной ткани. Таким образом, представленные научные данные выявляют взаимосвязь между уровнем глюкозы и активностью роста указанных бактериальных видов в респираторной системе [18].

Также научные исследования указывают на то, что СД является фактором риска для колонизации верхних дыхательных путей золотистым стафилококком [19, 20]. Эти данные подтверждают важность эффективного гликемического контроля для снижения восприимчивости пациентов с сахарным диабетом к оппортунистическим инфекциям дыхательных путей.

Печень

Согласно недавним исследованиям, экспрессия НГЛТ-1 была впервые обнаружена в эпителиальных клетках желчных протоков печени лабораторных животных [21]. В 2015 г. Vrhovac I. и соавт. подтвердили присутствие НГЛТ-1 в печени человека. Как и у грызунов, у человека НГЛТ-1 экспрессируются на апикальной поверхности эпителиальных клеток желчных протоков, но не обнаруживаются в гепатоцитах [3]. Это позволяет предположить, что НГЛТ-1 могут косвенно участвовать в регулировании реабсорбции воды из желчи.

В ходе исследований на лабораторных животных было установлено, что глюкоза пассивно перемещается из гепатоцитов в желчь по концентрационному градиенту, а затем активно реабсорбируется в желчных протоках посредством натрий-глюкозного котранспорта. Этот механизм реабсорбции глюкозы также создает осмотическую движущую силу для реабсорбции воды через аквапорины [22]. Ряд авторов считает, что нарушение этого механизма может быть связано с ухудшением оттока желчи и повышением риска развития холестаза у пациентов с СД.

У пациентов с СД есть риск развития холестаза ввиду того, что реабсорбция глюкозы создает условия также для реабсорбции воды через аквапорины. Данные проведенных исследований на лабораторных животных подтверждают, что обратимая блокада НГЛТ-1 стимулирует секрецию желчи и регулирует всасывание из нее воды [23].

Поджелудочная железа

Недавние исследования продемонстрировали, что α-клетки островков Лангерганса как у мышей, так и у человека экспрессируют НГЛТ-1. Это обеспечивает натрий-зависимый механизм поглощения глюкозы клетками, ответственными за секрецию глюкагона. Ранее также сообщалось о наличии НГЛТ-2 на поверхности α-клеток, но эти данные впоследствии не нашли подтверждения. Примечательно, что более высокий уровень экспрессии НГЛТ-1 в α-клетках островков Лангерганса непосредственно связан с гиперсекрецией глюкагона у пациентов с СД2 [24].

Специфические особенности экспрессии белков семейства НГЛТ на поверхности α-клеток могут лежать в основе различий в эффектах ингибиторов НГЛТ-2 на секрецию глюкагона. Согласно нескольким клиническим исследованиям, применение селективных ингибиторов НГЛТ-2, таких как дапаглифлозин и эмпаглифлозин, у пациентов с СД2 сопровождалось повышением секреции глюкагона, однако неселективный препарат канаглифлозин, ингибирующий как НГЛТ-2, так и НГЛТ-1, обеспечивал его снижение [23]. Это позволяет рассуждать о влиянии на гиперглюкагонемию как на одно из звеньев патогенеза СД2 и о реализации протективного эффекта в отношении α-клеток поджелудочной железы под влиянием ингибиторов НГЛТ-1.

Кишечная микробиота

Учитывая, что НГЛТ-1 расположены преимущественно в кишечнике, важная роль в современной науке отводится изучению влияния ингибирования НГЛТ-1 на состав и функции кишечной микробиоты (КМ). Известно, что нарушения состава и метаболической активности КМ являются одним из звеньев патогенеза СД2. В то же время, напротив, метаболические изменения, характерные для пациентов с СД2, приводят к уменьшению общего числа микроорганизмов, нарушению их соотношения и изменению метаболической активности.

В исследовании Mishima E. и соавт. было выявлено, что ингибирование НГЛТ-1 в верхних отделах тонкой кишки приводило к уменьшению всасывания углеводов из содержимого кишечника. Таким образом,

Инвокана®
канаглифлозин

Инвокана® – иНГЛТ-2 с дополнительным ингибированием НГЛТ-1

НГЛТ-1 НГЛТ-2

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

Более эффективное снижение гликемии и веса[1]

Дополнительная защита:
- **Почек**
- **Печени**

Две дозировки — два шага титрации — для максимального эффекта в классе иНГЛТ-2

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

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа,
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации,
САД – систолическое артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек.
[1] В классе иНГЛТ-2 по данным метанализа Pinto LC et al. Arch Endocrinol Metab. 2022;66(1):68-76.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инвокана®**
Ссылка на Государственный реестр лекарственных средств:

RU-INV-00424

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

Контактные телефоны: тел.: +7 (495) 755-83-57, факс: +7 (495) 755-83-58

MERCK

Реклама

углеводы в большем количестве достигали толстого кишечника, где служили пищевым субстратом для КМ. Это вызвало повышение выработки КЦЖК, главным образом ацетата, пропионата и бутирата, выполняющих ряд важных функций в контексте метаболического здоровья.

В ряде источников литературы приводятся аргументы в пользу тесного взаимного влияния НГЛТ-1 и особенностей кишечной микробиоты. В частности, изучение КМ пациентов, перенесших бариатрическое лечение, позволило выявить корреляцию между составом КМ и активностью НГЛТ-1. Исследователи пришли к выводу, что изменения КМ у пациентов после оперативного лечения приводили к ингибированию НГЛТ-1, и это способствовало улучшению гликемического контроля.

Не меньший интерес вызывает исследование активности НГЛТ-1 при изменении КМ под влиянием терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия, проведенное на животных моделях. Его результатами стало статистически значимое повышение экспрессии НГЛТ-1 в группе лечения антибактериальными средствами по сравнению с контрольной группой, однако при этом различий в экспрессии GLUT-2 выявлено не было. Полученные изменения уровня НГЛТ-1 коррелировали с изменениями в составе КМ [27]. В исследовании Ho H.J. и соавт. ингибирование НГЛТ-1 у мышей с кишечным дисбиозоми ХБП было ассоциировано с нормализацией соотношения *Bacteroidetes/Firmicutes*, являющегося также и показателем метаболического здоровья, в сторону повышения количества *Baceroidetes* и уменьшения *Firmicutes* [28]. Еще одним выводом этой работы стало снижение уровня уремических токсинов, коррелировавшее с улучшением состава КМ. Авторы исследования сделали вывод о том, что ингибирование НГЛТ-1 посредством модуляции КМ проявляется в виде уменьшения проявлений хронической болезни почек, однако необходимо дальнейшее проведение исследований *in vitro* и клинических исследований.

Известно, что ряд сахароснижающих препаратов оказывает влияние на состав КМ у пациентов с СД2. В исследовании Bauer P.V. и соавт. приводятся данные об исследовании состава КМ и активности НГЛТ-1 у грызунов. В исследовании участвовали животные, получавшие большое количество жиров в питании. При этом отмечалось, что такой тип питания приводил к снижению экспрессии НГЛТ-1. Использование метформина у данных лабораторных животных приводило к улучшению состава КМ, в частности, за счет повышения числа *Lactobacillus*, являющихся представителями нормальной микробиоты и активными продуцентами КЦЖК. Параллельно с изменениями КМ наблюдалось повышение экспрессии НГЛТ-1 в проксимальных отделах тонкой кишки. Помимо этого, в исследовании было изучено влияние трансплантации КМ от грызунов, которым вводился метформин, грызунам, получающим питание с высоким содержанием жиров. В результате на этом этапе исследования также было обнаружено повышение экспрессии НГЛТ-1 в проксимальных отделах тонкой кишки. При этом в обоих случаях повышение экспрессии НГЛТ-1 не было ассоциировано с негативными метаболическими эффектами, а, напротив, коррелировало с возрастанием уровня плазменного ГПП-1, что может рассматриваться как потенцирование инкретинового эффекта при применении метформина за счет модуляции КМ [29].

В другом исследовании, также выполненном на грызунах, применение метформина вызывало снижение экспрессии НГЛТ-1 в щеточной кайме энтероцитов, что находило отражение в снижении постпрандиального уровня гликемии [30]. Важно отметить, что приведенные данные получены в исследованиях на лабораторных животных, однако можно предположить аналогичные механизмы влияния метформина на НГЛТ-1 посредством модуляции КМ и у людей. При этом очевидно, что необходимо проведение соответствующих клинических исследований в отношении данной взаимосвязи.

Заключение

Таким образом, исследование роли НГЛТ-1 в различных метаболических процессах служит основой понимания возможностей совершенствования терапии многих заболеваний. Одним из наиболее перспективных направлений для реализации эффектов ингибирования НГЛТ-1 является СД2 в связи с тем, что преимущественная локализация НГЛТ-1 – кишечник, а доминирующий эффект ингибирования данных рецепторов – снижение всасывания глюкозы и соответственно ее уровня в крови. Помимо этого, ингибирование НГЛТ-1 в исследованиях показало такие эффекты, как улучшение функции миокарда и состояния эндотелия сосудов, уменьшение уровней уремических токсинов на животных моделях с хронической болезнью почек, регулирование моторики кишечника и продукции инкретиновых гормонов, а также ряд других плейотропных эффектов. В настоящее время все больше исследований посвящено изучению взаимосвязи ингибирования НГЛТ-1 и КМ. Появляются данные научной литературы, подтверждающие факт влияния состава КМ на активность НГЛТ-1, а также обратную связь. С этой точки зрения особый интерес представляет изучение влияния метформина, доказанно улучшающего состав и функции КМ, на НГЛТ-1. Имеющиеся на сегодняшний день научные данные свидетельствуют об опосредованном влиянии метформина на НГЛТ-1 как об очередном плейотропном свойстве этого классического сахароснижающего препарата наряду с кардио-, нейро-, онкопротекцией, а также рядом других его положительных эффектов в отношении здоровья пациентов с СД2.

Литература/References

1. Недосугова Л.В. Роль эндокринной системы в поддержании гомеостаза глюкозы в норме и при патологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5(9): 586–591. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-586-591.
2. Sano R, Shinozaki Y, Ohta T. Sodium-glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential. J Diabetes Investig. 2020; 11(4): 770–82. doi: 10.1111/jdi.13255.
3. Vrhovac I, Balen Eror D, Klessen D et al Localizations of Na(+)-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. Pflugers Arch. 2015; 467(9): 1881–98. doi: 10.1007/s00424-014-1619-7.
4. Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б. с соавт. Канаглифлозин: от гликемического контроля до улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Резолюция совета экспертов. Сахарный диабет. 2021; 24(5): 479–486. doi: 10.14341/DM12848.
5. Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. Сахарный диабет. 2019; 22(1): 70–78. doi: 10.14341/DM9841.
6. Juris J. Meier. Роль терапии на основе инкретинов в лечении сахарного диабета 2 типа: прошлое, настоящее и будущее. Сахарный диабет. 2019; 22(5): 461–466. doi: 10.14341/DM11493.
7. Малолеткина Е.С., Фадеев В.В. Преимущества ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 1 типа в повседневной клинической практике. РМЖ. 2022; (1): 20–25.
8. Polidori D, Sha S, Mudaliar S et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: Results of a randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care. 2013; 36(8): 2154–61. doi: 10.2337/dc12-2391.
9. Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. Diabetologia. 2018; 61(10): 2087–97. doi: 10.1007/s00125-018-4656-5.
10. Wilding J. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. Metabolism. 2014; 63(10): 1228–37. doi: 10.1016/j.metabol.2014.06.018.
11. Покровская Е.В., Трубицына Н.П., Зайцева Н.В. Нефропротективные свойства сахароснижающих препаратов. ConsiliumMedicum. 2019; 21(4): 35–39. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190332.
12. Kondo H, Akoumianakis I, Badi I et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: Clinical implications. Eur Heart J. 2021; 42(48): 4947–60. doi: 10.1093/eurheartj/ehab420.
13. Lambert R, Srodulski S, Peng X et al. Intracellular Na^+ concentration ([Na^+]i) is elevated in diabetic hearts due to enhanced Na^+-glucose cotransport. J Am Heart Assoc. 2015; 4(9): e002183. doi: 10.1161/JAHA.115.002183.
14. Kohlhaas M, Liu T, Knopp A et al. Elevated cytosolic Na^+ increases mitochondrial formation of reactive oxygen species in failing cardiac myocytes. Circulation. 2010; 121(14): 1606–13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914911.
15. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. Pflugers Arch. 2020; 472(9): 1299–343. doi: 10.1007/s00424-020-02441-x.
16. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev. 2011; 91(2): 733–94. doi: 10.1152/physrev.00055.2009.
17. Garnett JP, Baker EH, Baines DL. Sweet talk: Insights into the nature and importance of glucose transport in lung epithelium. Eur Respir J. 2012; 40(5): 1269–76. doi: 10.1183/09031936.00052612.
18. Pezzulo AA, Gutierrez J, Duschner KS et al. Glucose depletion in the airway surface liquid is essential for sterility of the airways. PLoS One. 2011; 6(1): e16166. doi: 10.1371/journal.pone.0016166.
19. Tamer A., Karabay O., Ekerbicer H. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and associated factors in type 2 diabetic patients. Jpn J Infect. Dis. 2006; 59 (1): 10–14.
20. Zhang QR, Chen H, Liu B, Zhou M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in diabetics: A single-center, retrospective analysis. Chin Med J (Engl). 2019; 132(12): 1429–34. doi: 10.1097/CM9.0000000000000270.
21. Balen D, Ljubojevic M, Breljak D et al. Revised immunolocalization of the Na^+-D-glucose cotransporter SGLT1 in rat organs with an improved antibody. Am J Physiol Cell Physiol. 2008; 295(2): C475–89. doi: 10.1152/ajpcell.00180.2008.
22. Masyuk AI, Masyuk TV, Tietz PS et al. Intrahepatic bile ducts transport water in response to absorbed glucose. Am J Physiol Cell Physiol. 2002; 283(3): C785–91. doi: 10.1152/ajpcell.00118.2002.
23. Liang X, Hou X, Bouhamdan M et al. Sotagliflozin attenuates liver-associated disorders in cystic fibrosis rabbits. JCI Insight. 2024; 9(6): e165826. doi: 10.1172/jci.insight.165826.
24. Suga T, Kikuchi O, Kobayashi M et al. SGLT1 in pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. Mol Metab. 2019; 19: 1–12. doi: 10.1016/j.molmet.2018.10.009.
25. Porth R, Oelerich K, Sivanandy MS. The role of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in the treatment of polycystic ovary syndrome: A review. J Clin Med. 2024; 13(4): 1056. doi: 10.3390/jcm13041056.
26. Scafoglio C, Hirayama BA, Kepe V et al. Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 2015; 11 (30): E4111–19. doi: 10.1073/pnas.1511698112.
27. Ota T, Ishikawa T, Sakakida T et al. Treatment with broad-spectrum antibiotics upregulates Sglt1 and induces small intestinal villous hyperplasia in mice. J Clin Biochem Nutr. 2022; 70(1): 21–27. doi: 10.3164/jcbn.21-42.
28. Ho HJ, Kikuchi K, Oikawa D et al. SGLT-1-specific inhibition ameliorates renal failure and alters the gut microbial community in mice with adenine-induced renal failure. PhysiolRep. 2021; 9(24): e15092. doi: 10.14814/phy2.15092.
29. Bauer PV, Duca FA, Waise TMZ et al. Metformin alters upper small intestinal microbiota that impact a glucose-sglt1-sensing glucoregulatory pathway. Cell Metab. 2018; 27(1): 101–117.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.019.
30. Zubiaga L, Briand O, Auger F et al. Oral metformin transiently lowers post-prandial glucose response by reducing the apical expression of sodium-glucose co-transporter 1 in enterocytes. Science. 2023; 26(4): 106057. doi: 10.1016/j.isci.2023.106057.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Теплова Анна Сергеевна** – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail: anna_kochina_@mail.ru

Степанова Екатерина Вадимовна – студентка института мировой медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0009-0009-8544-2767; e-mail: ekaterina_stepanova_2001@list.ru

Амирян Диана Севаковна – студентка института мировой медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5005-1461; e-mail: diasha.am1234@gmail.com

*Автор для переписки с редакцией

Рукопись получена 06.08.2024. **Рецензия получена** 03.09.2024. **Принята к публикации** 23.09.2024.

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. ORCID: 0000- 0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Anna S. Teplova** – assistant at the Department of endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail: anna_kochina_@mail.ru

Ekaterina V. Stepanova – student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0009-8544-2767; e-mail: ekaterina_stepanova_2001@list.ru

Diana S. Amiryan – student, Pirogov Russian National Research Medical University.ORCID: 0000-0001-5005-1461; e-mail: diasha.am1234@gmail.com

*Corresponding author

Received: 06.08.2024. **Revision Received:** 03.09.2024. **Accepted:** 23.09.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-08
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Взаимосвязь метаболически ассоциированной жировой болезни печени и нарушений углеводного обмена: современные представления о патогенезе и лечении

Мурашева А.В., Михайлова А.А., Погосян К.А., Головатюк К.А., Фукс О.С., Каронова Т.Л.

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

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) представляет собой хроническое неинфекционное заболевание, ассоциированное с метаболическими нарушениями, в том числе сахарным диабетом 2 типа. В статье рассматриваются современные представления о патогенезе МАЖБП и связи этой патологии с нарушениями углеводного обмена, в частности, роль инсулинорезистентности, дисрегуляции аутофагии и другие факторы, способствующие развитию заболевания. Кроме того, анализируются современные терапевтические подходы к лечению МАЖБП, в том числе использование урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) как модулятора процесса аутофагии, а также ряда сахароснижающих препаратов, таких как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и тиазолидиндионы. Дополнительно описаны патогенетическая роль фактора роста фибробластов-21 в развитии МАЖБП и перспективы клинического применения препаратов на его основе. Таким образом, настоящий обзор отражает актуальные данные о патогенезе и лечении МАЖБП, подчеркивая необходимость комплексного подхода к управлению этим заболеванием в контексте тесной связи с нарушениями углеводного обмена.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, урсодезоксихолевая кислота, FGF21, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Мурашева А.В., Михайлова А.А., Погосян К.А., Головатюк К.А., Фукс О.С., Каронова Т.Л. Взаимосвязь метаболически ассоциированной жировой болезни печени и нарушений углеводного обмена: современные представления о патогенезе и лечении. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 64–71. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-08

The interplay of metabolically associated fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorders: Current understanding of pathogenesis and treatment

Murasheva A.V., Mikhailova A.A., Pogosian K.A., Golovatyuk K.A., Fuks O.S., Karonova T.L.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is a chronic, non-infectious condition associated with metabolic disorders, including type 2 diabetes mellitus. This review describes current understanding of the MAFLD pathogenesis and its relationship to impaired carbohydrate metabolism, particularly the role of insulin resistance, dysregulated autophagy, and other factors contributing to disease development. Furthermore, it analyzes existing therapeutic approaches to MAFLD management, including the use of ursodeoxycholic acid as an autophagy modulator, as well as various glucose-lowering medications, such as glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, and thiazolidinediones. Additionally, the pathogenetic role of fibroblast growth factor-21 in MAFLD development and the potential clinical application of FGF-21-based therapies are described. Thus, this overview reflects current knowledge regarding the pathogenesis and treatment of MAFLD, highlighting the necessity of a comprehensive approach to managing this condition in the context of its strong association with impaired carbohydrate metabolism.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, ursodeoxycholic acid, FGF21, insulin resistance.

For citation: Murasheva A.V., Mikhailova A.A., Pogosian K.A., Golovatyuk K.A., Fuks O.S., Karonova T.L. The interplay of metabolically associated fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorders: Current understanding of pathogenesis and treatment. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 64–71. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-08

Введение

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП), ранее известная как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), – распространенное хроническое заболевание печени [1, 2]. В настоящее время около 25% взрослого населения имеют патологию печени в рамках МАЖБП, из них у 10% через 10–20 лет после верификации диагноза развиваются осложнения, включая гепатоцеллюлярную карциному и печеночную недостаточность, в том числе терминальную, требующую выполнения трансплантации печени [1].

В 2023 г., учитывая тесные взаимосвязи между НАЖБП и метаболическими нарушениями (ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2)), внесены коррективы в номенклатуру, а именно предложена замена названия НАЖБП на МАЖБП [3]. МАЖБП характерна для 80% больных с ожирением, а у пациентов с СД2, по данным различных источников, встречается в 47,3–63,7% случаев [4]. В то же время у больных СД2 наличие МАЖБП выступает дополнительным фактором риска развития печеночных осложнений [2, 4].

В настоящем обзоре суммированы современные представления о двусторонней ассоциации между МАЖБП и нарушениями углеводного обмена (НУО) в контексте их патогенеза и лечения.

Классические представления о патогенезе МАЖБП

Хорошо известно, что первичным звеном патогенеза МАЖБП является висцеральное ожирение с формированием стеатоза печени [2]. Стеатоз, в свою очередь, способствует макрофагальной инфильтрации печеночной ткани, а возникшее хроническое воспаление приводит к инсулинорезистентности. Значимую роль в этом процессе играет активация воспалительного пути IKKβ/NFκB, в результате которого фенотип печеночных макрофагов меняется на провоспалительный. Появление пула M1-поляризованных макрофагов и активация Toll-подобных рецепторов усиливают синтез провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 6 и 12) [1]. Дополнительно активируется печеночный липонеогенез, а на фоне существующей инсулинорезистентности интенсифицируются процессы внепеченочного липолиза и доставки свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоциты [2]. На фоне избыточного накопления СЖК в печени в условиях хронического воспаления происходит образование липотоксичных липидов, вызывающих оксидативный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума, вследствие чего интенсифицируются процессы апоптоза, воспаления и фиброза, которые вызывают развитие неалкогольного стеатогепатита [1]. Таким образом, доминирующие патологические процессы в печени при МАЖБП – хроническое воспаление и фиброз. Необходимо отметить, что именно наличие хронического воспаления при МАЖБП, ассоциированного с наличием инсулинорезистентности, часто предшествует развитию СД2 [4].

МАЖБП и нарушения углеводного обмена: есть ли патогенетическая связь?

Длительное время считалось, что МАЖБП и НУО являются двумя патологиями, которые сосуществуют в рамках метаболического синдрома, но при этом патогенетически не связаны друг с другом. Однако в последние годы эта парадигма изменилась. Накапливается все больше данных о том, что МАЖБП может выступать своеобразным «первым» звеном формирования НУО посредством вовлечения системы протеинкиназы С, развития «печеночной» инсулинорезистентности и усиления продукции глюкозы печенью. Так, активно изучаются молекулярные механизмы, которые лежат в основе формирования НУО, ассоциированных с МАЖБП [4]. В настоящее время известно о накоплении диацилглицирина в гепатоцитах на фоне развития стеатоза, что активирует протеинкиназу эпсилон и способствует снижению функциональной активности инсулинового рецептора 1 типа [4]. Вместе с тем существуют и другие, менее изученные механизмы формирования инсулинорезистентности при МАЖБП [4]. В частности, развитие гипертриглицеридемии, повышение уровня холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижение уровня холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также накопление провоспалительных факторов (С-реактивного белка, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли-альфа), характерных для МАЖБП, могут представлять собой самостоятельные факторы риска поражения крупных и мелких сосудов с дальнейшим развитием хронических осложнений, характерных для СД2 (рис. 1).

Наконец, в последние годы появляются исследования, свидетельствующие в пользу того, что и СД2 может провоцировать развитие МАЖБП через увеличение концентрации циркулирующих СЖК, снижение уровня адипонектина и периферическую инсулинорезистентность [5]. Возможность взаимного влияния МАЖБП и СД2 приобретает особую актуальность в связи с данными, обобщенными в метаанализе 2022 г., где было показано, что сочетание этих двух патологий повышает риск развития кардиоваскулярных заболеваний, инсульта, хронической болезни почек, а также общей и сердечно-сосудистой смертности [6].

Необходимо отметить, что МАЖБП не только может рассматриваться как фактор риска и звено патогенеза СД2, но и представлять собой независимый фактор риска развития предиабета. Так, было показано, что наличие МАЖБП повышает вероятность развития предиабета в течение 7 лет даже при нормальных параметрах углеводного обмена [7], а сочетание

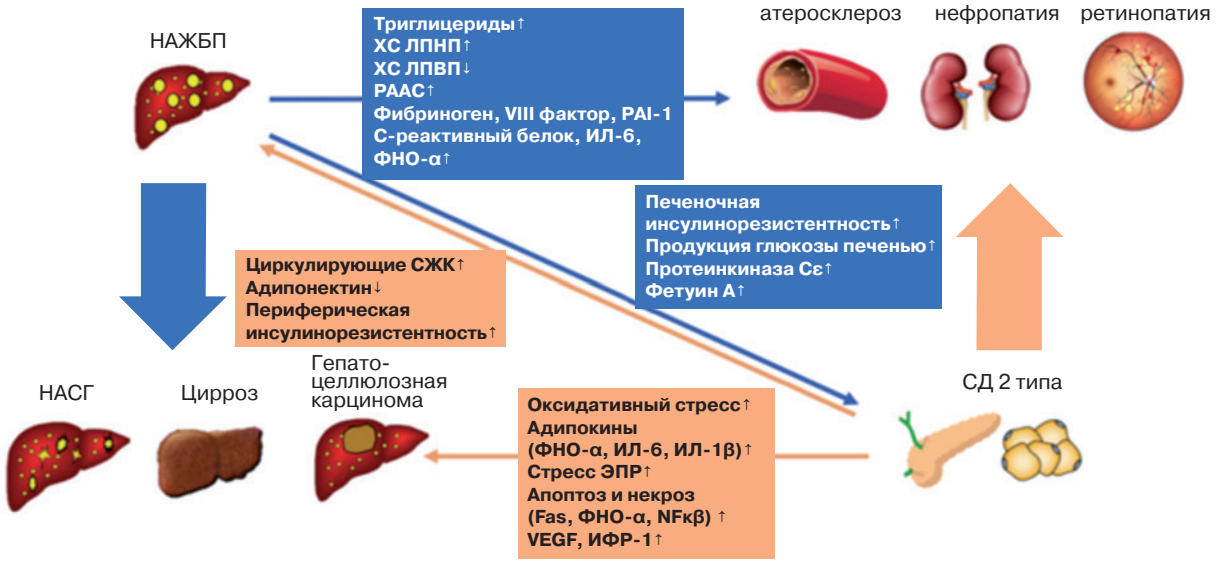


Рисунок 1. Взаимосвязь патогенеза метаболически ассоциированной жировой болезни печени и СД2. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ – неалкогольный стетогепатит; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; PAI-1 – ингибитор активатор клазминогена 1 типа; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли-альфа; NFκβ – нейротрофический фактор κβ; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1.

предиабета с МАЖБП увеличивает риск развития СД2 в 1,8 раза [8].

Как говорилось выше, инсулинорезистентность – одно из ключевых звеньев патогенеза МАЖБП. При этом накопление жира внутри адипоцитов не всегда наблюдается на фоне избыточной массы тела или ожирения. Отдельную категорию представляют собой пациенты с МАЖБП с нормальной массой тела. У них выраженность инсулинорезистентности незначительно уступает таковой у людей с ожирением и МАЖБП. Как следствие, у худых пациентов с МАЖБП активно представлена компенсаторная гиперинсулинемия, коррелирующая со степенью снижения чувствительности тканей к инсулину, которая по классическому сценарию в исходе может приводить к снижению инсулин-секреторной функции бета-клеток. Необходимо подчеркнуть, что данный сценарий может развиваться даже у лиц без НУО [9].

Все это свидетельствует в пользу того, что МАЖБП и НУО следует рассматривать как две тесно патогенетически связанные патологии, взаимно провоцирующие и утяжеляющие течение друг друга.

Роль нарушения процесса аутофагии в патогенезе МАЖБП

Подчеркивая двусторонние взаимосвязи между МАЖБП и НУО, нельзя не отметить такой типовой регуляторный процесс, как аутофагия, при котором избыточные для клетки вещества и структуры доставляются внутрь ее лизосом и подвергаются в них деградации. Этот процесс протекает в норме в различных органах и тканях, в том числе в гепатоцитах, где аутофагия СЖК, носящая название липофагии, препятствует их избыточному внутриклеточному накоплению [10]. При МАЖБП физиологический процесс аутофагии нарушается. Накапливающиеся внутри гепатоцитов СЖК вызывают активацию цитокинов и хемокинов, то есть провоцируют развитие и поддержание асептического воспаления, приводя к накоплению свободных радикалов и усиливая перекисное окисление липидов, а также оксидативный стресс. Дополнительно к негативным последствиям избыточного отложения СЖК в гепатоцитах можно отнести и усиление фиброгенеза [11].

Следует добавить, что нарушение аутофагии имеет место при других патологиях, сопровождающихся синдромом инсулинорезистентности, в частности, при ожирении и СД2 [12], и даже может играть определенную роль в развитии осложнений СД [13]. В частности, получены данные о том, что нарушение аутофагии в ткани поджелудочной железы может быть звеном патогенеза СД2 [14]. Следовательно, в настоящее время нарушение аутофагии, вероятно, целесообразно расценивать как патологический процесс, принимающий участие в патогенезе как МАЖБП, так и НУО.

Нарушение сигналинга FGF-21 – новое патогенетическое звено МАЖБП

Говоря о патогенезе МАЖБП, нельзя не обратить внимание на такой новый метаболический регулятор, как фактор роста фибробластов-21 (FGF-21). На сегодняшний день абсолютный или относительный дефицит FGF-21 в сочетании с резистентностью его рецепторного аппарата считается ключевым патогенетическим звеном формирования и прогрессирования МАЖБП. Хорошо известно, что открытый в 2000 г. FGF-21 является представителем эндокринного подсемейства факторов роста фибробластов – группы сигнальных молекул, играющих важную роль в процессах развития, восстановления и метаболизма клеток. Учи-

тывая, что синтез FGF21 наиболее активно происходит в печени, этот белок рассматривается в качестве гепатокина, обладающего многочисленными плейотропными эффектами. [15] Взаимодействие FGF21 с трансмембранным кофактором β-klotho активирует тирозинкиназные рецепторы FGFR, что, в свою очередь, влечет за собой индукцию канонических молекулярных путей (RAS-MAPK, PI3K-AKT, PLCν, а также STAT) [16]. Эффекты сигналинга FGF-21 ассоциированы не только с улучшением чувствительности тканей к инсулину за счет увеличения поглощения глюкозы в скелетных мышцах и бурой жировой ткани, но и с влиянием на классические звенья вышеуказанных аспектов патогенеза МАЖБП: уменьшения β-окисления СЖК, а также снижения *de novo* липогенеза в печени. Вдобавок к этому FGF-21 также способен снижать печеночное воспаление, подавляя сигнальный путь NF-ϰB, что может вызывать уменьшение уровня провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина 1β) и повышение уровней противовоспалительных цитокинов (например, интерлейкина 10). Ранее опубликованные данные также указывают на то, что FGF-21 может уменьшать уровень окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума в печени, а также потенциально снижать процессы образования фиброзной ткани за счет подавления экспрессии TGF-β, α-SMA и коллагена I типа в печени [17]. Предполагаемый механизм действия FGF-21 в отношении развития МАЖБП представлен на рисунке 2.

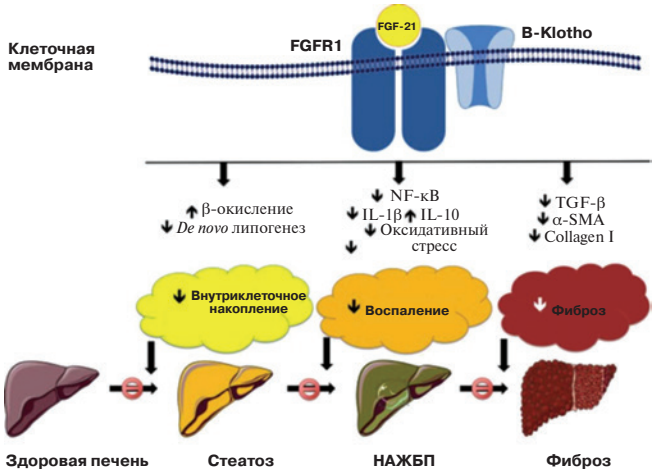


Рисунок 2. Механизм действия FGF-21 в печени. FGFR1 – рецептор фактора роста фибробластов 1; FGF-21 – фактор роста фибробластов-21; β-Klotho – трансмембранный кофактор β-Klotho; NF-kB – транскрипционный фактор NF-kB; IL-1β – интерлейкин-1бета; IL-10 – интерлейкин-10, TGF-β – трансформирующий фактор роста бета; α-SMA –альфа-SMA; Collagen I – коллаген I тип. Адаптировано из [15]

Дополнительно результаты немногочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетелсьтвуют, что при МАЖБП наблюдается повышение экспрессии FGF21 в гепатоцитах как на различных животных моделях, так и у людей. Как отмечалось выше, вероятно, это происходит в качестве компенсаторного механизма для противодействия накоплению липидов в печени. В случае постепенного прогрессирования стеатогепатоза в стеатогепатит возможно возникновение резистентности рецепторного аппарата к воздействию FGF21 или относительный дефицит последнего, что, в свою очередь, может приводить к дальнейшему усугублению течения МАЖБП вплоть до развития фиброза [16].

Роль дефицита витамина D в патогенезе МАЖБП

Новой областью исследований является изучение связи развития и тяжести течения МАЖБП с уровнем обеспеченности витамином D, недостаточность и дефицит которого, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, встречаются примерно у 70–80% жителей России [18]. Как известно, основная функция витамина D заключается в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костей. При этом результаты исследований последних лет подтвердили его участие в модуляции ряда метаболических и иммуновоспалительных процессов. Хорошо известно, что недостаточность витамина D тесно связана с развитием заболеваний, ассоциированных с инсулинорезистентностью, – предиабета, СД2, метаболического синдрома, а также служит фактором риска различных кардиоваскулярных событий. У больных МАЖБП установлено преобладание дефицита витамина D с прогрессирующим снижением уровня 25(OH)D в сыворотке крови среди пациентов с выраженным фиброзом, стеатогепатитом и циррозом печени. Наряду с этим продемонстрирована обратная корреляционная связь экспрессии рецептора витамина D (VDR) в печени с тяжестью стеатоза и лобулярным воспалением при гистологическом исследовании печени. Частично высокую встречаемость дефицита витамина D можно объяснить его депонированием в жировой ткани, особенностями образа жизни и питания с низким содержанием нутриента. Однако только наличие ожирения не объясняет факт распространенности дефицита витамина D и у больных МАЖБП с нормальным индексом массы тела, в связи с чем продолжается изучение причинно-следственных связей низкой обеспеченности этим витамином у больных с МАЖБП. Потенциальное участие оси витамин D/VDR в патогенезе и прогрессии МАЖБП было изучено в ряде экспериментальных исследований при сопоставлении опосредованных витамином D эффектов с ключевыми процессами, вызывающими стеатоз печени, воспаление и фиброз. Было доказано, что витамин D снижает инсулинорезистентность периферических тканей и гепатоцитов, в том числе за счет VDR-опосредованной активации ядерного фактора гепатоцитов 4α, а также влияет на продукцию адипонектина и воспалительную реакцию в адипоцитах. Кроме того, витамин D ингибирует пролиферацию звездчатых клеток печени, экспрессию профибротических факторов (например, трансформирующего фактора роста-β), подавляет синтез провоспалительных цитокинов, тканевых ингибиторов металлопротеиназы-1,

резистина и α-актина гладких мышц, а также вовлечен в модуляцию кишечной микробиоты. Результаты исследований указывают на увеличение риска возникновения МАЖБП на 20–30% при дефиците витамина D, в то же время данные интервенционных исследований с использованием препаратов витамина D в разных схемах, дозах (включая насыщающую терапию) и формах остаются неоднозначными. По данным метаанализов, преимущественно отмечен положительный эффект такой терапии в отношении метаболизма глюкозы -инсулина, ферментов печени и уровня триглицеридов без влияния на процент печеночного жира, инструментальные и гистологические маркеры повреждения печени и/или фиброза [19]. Таким образом, наряду с рекомендациями по модификации образа жизни и специфической терапии МАЖБП, текущие данные во многом свидетельствуют о потенциальной роли витамина D в регуляции метаболизма, уменьшении воспаления и протекции от цирроза печени. При этом необходимы дополнительные исследования для уточнения эффективности препаратов витамина D.

Эффективность сахароснижающей терапии в отношении МАЖБП

Как известно, здоровое и сбалансированное питание, коррекция массы тела и достаточная физическая активность служат главными и общепринятыми методами профилактики и лечения МАЖБП. Однако только лишь путь модификации образа жизни редко используется в реальной клинической практике. Поскольку наличие ожирения, инсулинорезистентности, СД2 неотделимы от патогенеза МАЖБП, растущий интерес представляет применение препаратов, повышающих чувствительность клеток к инсулину, – инсулиносенситайзеров, а именно бигуанидов (метформина) и тиазолидиндионов (пиоглитазона). Результаты ранее проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* показали вклад метформина в уменьшении накопления триглицеридов и синтеза СЖК *de novo* в печени, а также в снижение хронического воспаления. Так, данные метаанализа 2021 г. показали положительное влияние этого лекарственного средства на уровень трансаминаз, общего холестерина, триглицеридов и индексы инсулинорезистентности независимо от гликемического контроля [20]. Однако на сегодняшний день также получены данные о неэффективности метформина у больных МАЖБП, в связи с чем остается спорным вопрос его использования в комплексной терапии, в первую очередь у больных без НУО [2].

Другим представителем инсулиносенситайзеров и, вероятно, более перспективным средством в отношении МАЖБП является пиоглитазон, плейотропные эффекты которого заключаются в снижении уровня СЖК, уменьшении резистентности к инсулину в печени, жировой ткани и мышцах, а также супрессии глюконеогенеза. Несмотря на то что пиоглитазон вызывает дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, тем самым потенциально способствуя увеличению массы тела, на фоне его применения наблюдается перераспределение липидов из висцерального депо в подкожное. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о способности пиоглитазона снижать концентрацию аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), а также улучшать гистологическую картину, в том числе с замедлением фиброгенеза. Необходимо подчеркнуть, что известный спектр возможных побочных эффектов, сопряженных с длительной терапией тиазолидиндионами, нередко ограничивает их использование в клинической практике, несмотря на результаты метаанализов, демонстрирующих безопасность и эффективность пиоглитазона при лечении пациентов с фиброзом печени [21].

Результаты исследований последних лет говорят о том, что наиболее выраженными и комплексными плейотропными эффектами среди сахароснижающих препаратов обладают ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Так, для этих двух классов лекарственных средств доказан кардио- и нефропротективный эффект, и все больше накапливается сведений об их нейротропном влиянии в виде снижения риска инсульта [22]. Дополнительно появились исследования, свидетельствующие о позитивном эффекте иНГЛТ-2 и арГПП-1 в отношении течения МАЖБП. Так, Mantovani A. и соавт. установили способность иНГЛТ-2 оказывать влияние на такие суррогатные маркеры, как концентрация АЛТ и ГГТП в сыворотке крови. Также появились доказательства того, что иНГЛТ-2 прямо и опосредованно, через снижение массы тела, способны уменьшать выраженность стеатоза печени [23]. Наконец, имеются данные о способности этого класса препаратов улучшать гистологическую структуру гепатоцитов и супрессировать фиброгенез, что сейчас рассматривается, скорее, как класс-эффект, нежели как препарат-эффект [24].

Действие другого современного класса сахароснижающих препаратов, арГПП-1, в отношении МАЖБП, опосредованное их способностью эффективно снижать массу тела, реализуется в уменьшении уровня триглицеридов и улучшении ультрасонографических характеристик печени [25]. Появляются и данные о способности арГПП-1 подавлять внутрипеченочное накопление жира. Все вышеперечисленные свойства описаны для различных представителей этой группы лекарственных средств и, вероятно, также являются класс-эффектом, однако наиболее часто положительное влияние на печень в виде улучшения гистологической структуры и снижения фиброза ассоциировано с применением инъекционной формы семаглутида [26, 27].

Патогенетическая терапия МАЖБП

В соответствии с принятыми на сегодняшний день клиническими рекомендациями в качестве одного из основных вариантов патогенетической терапии

МАЖБП может рассматриваться применение урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) [28]. Известно, что УДХК стимулирует 5'-аденозинмонофосфат-активированную протеинкиназу – фермент, участвующий в поглощении и окислении СЖК и глюкозы [29, 30]. Таким образом активируются процессы аутофагии в гепатоците, которые играют ключевую роль в патогенезе МАЖБП. Данные проведенных рандомизированных клинических исследований показали высокую эффективность УДХК (Урсосан) в уменьшении стеатоза печени, что проявлялось в снижении такого показателя, как Fatty liver index (FLI). Терапия УДХК в течение 6 мес. вызвала достоверное снижение FLI с 87,7 до 74,4 балла [31]. Результаты открытого сравнительного исследования СФЕРА, оценивавшего эффективность модификации образа жизни (в виде диеты и аэробных физических нагрузок) в комбинации с приемом Урсосана, продемонстрировала уменьшение проявлений инсулинорезистентности, дислипидемии, а также фиброза печени у больных с МАЖБП [32].

В 2022 г. были опубликованы результаты прямого сравнительного исследования эффективности УДХК и иНГЛТ-2 (эмпаглифлозина) у пациентов с МАЖБП и СД2. Авторами был сделан вывод, что оба препарата сопоставимо снижают уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов. При этом только терапия УДХК, но не эмпаглифлозином, приводила к нарастанию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПВП). Кроме того, оба препарата показали позитивный эффект в отношении улучшения показателя FIB-4, который в настоящее время признан основным расчетным методом оценки риска наличия фиброза печени у пациента. Таким образом, установлено, что УДХК сопоставима с эмпаглифлозином в способности уменьшать проявления фиброза в печени [33].

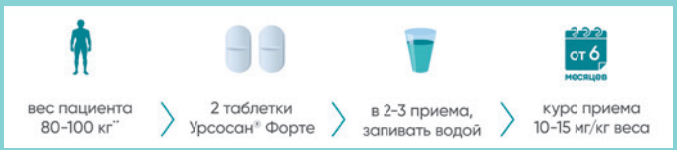
Важно также отметить, что терапия УДХК, улучшая процессы аутофагии на уровне гепатоцитов, оказывает значимое влияние на экстрагепатические метаболические параметры, в частности, параметры углеводного и липидного обмена. Так, совместное применение Урососана и статинов повышает эффективность гиполипидемической терапии в 1,5 раза в отношении снижения уровня общего холестерина и в 2 раза – в плане уменьшения ХС ЛПНП. При этом УДХК обеспечивает высокую безопасность терапии статинами, уменьшая концентрацию АЛТ, АСТ, маркеров холестаза ГГТП и щелочной фосфатазы [34]. Более того, УДХК положительно влияет на углеводный обмен, уменьшая уровень глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина, а также выраженность гиперинсулинемии. [35].

Таким образом, УДХК может рассматриваться в качестве патогенетической терапии МАЖБП, улуч-

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАЖБП И АССОЦИИРОВАННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Подобно диете* способствует избавлению печени от лишнего жира[1-3]

✓ Активирует аутофагию[4]
✓ Способствует уменьшению воспаления, профилактике фиброза и рака печени[1,2]
✓ Способствует нормализации липидного и углеводного обмена, снижению кардиометаболических рисков НАЖБП[1-3]



* Эффективной признана средиземноморская диета, а также гипокалорийная диета (дефицит 500 ккал\день от физиологического)[5] ** Пример приема. 1. Полная информация по лекарственным препаратам содержится в инструкциях по медицинскому применению № П-№(003033)-(РГ-RU) от 17.08.2023 (Урсосан®), ЛП-№(003655)-(РГ-RU) от 10.11.2023 (Урсосан® Форте). 2. Маевская М.В., Надинская М.Ю. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2019; 29 (6): 22–9. 3. Sánchez-García A et al., Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacol Res. 2018 Sep;135:144-149. 4. Wu, Pengbo, и др. «Ursodeoxycholic Acid Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Inhibiting Apoptosis and Improving Autophagy via Activating AMPK». Biochemical and Biophysical Research Communications, т. 529, вып. 3, август 2020 г., сс. 834–38. DOI.org (Crossref), https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.128. 5. Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. М.В. Маевская, Ю.В. Котовская, В.Т. Ивашкин, О.Н. Ткачева, Е.А. Трошина, М.В. Шестакова, В.В. Бредер, Н.И. Гейвандова, В.Л. Дощицин, Е.Н. Дудинская, Е.В. Ершова, Х.Б. Кодзоева, К.А. Комшилова, Н.В. Корочанская, А.Ю. Майоров, Е.Е. Мишина, М.Ю. Надинская, И.Г. Никитин, Н.В. Погосова, А.И. Тарзиманова, М.Ш. Шамхалова. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ. 2022; 94 (2).

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1, эт. 4, пом. 4.
Тел.: +7 (495) 664-44-11, +7 (929) 546-90-29;
info@promedcs.ru

www.ursosan.ru
PRO.MED.CS Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

шающей процесс аутофагии. При этом обладает как «печеночными» эффектами, положительно влияя на суррогатные маркеры цитолиза и холестаза, а также на гистологическую структуру гепатоцитов, так и «внепеченочным» действием, улучшая параметры углеводного и липидного обмена.

Для оптимизации лечения метаболических нарушений в настоящее время активно проводятся поиск и разработка новых терапевтических подходов и стратегий. Ранее описанные эффекты FGF21 в отношении МАЖБП вызвали активный интерес со стороны исследователей, что в итоге привело к созданию лекарственных средств на основе FGF21. Принимая во внимание тот факт, что нативный FGF21 непригоден для клинического использования из-за его фармакокинетических и биофизических особенностей, в настоящее время разработаны некоторые аналоги FGF21 длительного действия, а также моноклональные антитела к комплексам рецепторов FGFR1-β-klotho. Ряд препаратов FGF21 прошел ранние фазы клинических исследований у пациентов с ожирением, СД2 и МАЖБП [36]. В настоящее время продолжаются клинические исследования II и III фаз, изучающие влияние такого препарата, как Пегозафермин (аналога FGF21), в различных дозировках на течение МАЖБП и тяжелой гипертриглицеридемии Так, Bhatt DL. и соавт. было выявлено значимое снижение жировой фракции в печени по данным МРТ по сравнению с плацебо (-42,2% пегозафермин, -8,3% плацебо; 95% ДИ: -60,9%, -8,7%; p = 0,012) на фоне введения аналога Пегозефермина [37]. Помимо этого, зарегистрировано исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии МАЖБП с использованием аналога FGF21 (NNC0194-499) и семаглутида [38]. Необходимо заметить, что, несмотря на положительные предварительные результаты и позитивное влияние этих препаратов на показатели жесткости и биомаркеры фиброза печени, их долгосрочное влияние на морфологию и клинические исходы МАЖБП диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

Заключение

Таким образом, МАЖБП представляет собой хроническое неинфекционное заболевание, тесно ассоциированное с другими метаболическими нарушениями, включая нарушения углеводного обмена, которые имеют общие звенья патогенеза и взаимно утяжеляют друг друга. К ключевым патогенетическим аспектам развития МАЖБП относятся инсулинорезистентность и нарушение аутофагии, однако обсуждаются и другие факторы, принимающие активное участие в формировании стеатоза и фиброза печени. В настоящее время показано, что препараты УДХК (Урсосан) как модуляторы процесса аутофагии, а также некоторые классы сахароснижающих препаратов обладают патогенетическим и плейотропным эффектом в отношении печени, профилактируя и замедляя развитие МАЖБП. В качестве таких препаратов могут рассматриваться арГПП-1, иНГЛТ-2 и тиазолидиндионы, а к перспективным терапевтическим стратегиям можно отнести применение агонистов FGF-21 в рамках моно- или комбинированной терапии.

Литература/References

1. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. Lancet. 2021; 397(10290): 2212–24. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
2. Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. Ожирение и метаболизм. 2021; 18(3): 313–319. doi: 10.14341/omet12758.
3. Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Rinella ME. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2024; 79(5): 1212–19. doi: 10.1097/HEP.0000000000000670.
4. Lonardo A, Lugari S, Ballestri S et al. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: Molecular targets to the rescue? Acta Diabetol. 2019; 56(4): 385–96. doi: 10.1007/s00592-018-1266-0 5.
5. Xia MF, Bian H, Gao X. NAFLD and diabetes: Two sides of the same coin? Rationale for gene-based personalized NAFLD treatment. Front Pharmacol. 2019; 10: 877. doi: 10.3389/fphar.2019.00877.
6. Ng CH, Chan KE, Chin YH et al. The effect of diabetes and prediabetes on the prevalence, complications and mortality in nonalcoholic fatty liver disease. Clin Mol Hepatol. 2022; 28(3): 565–74. doi: 10.3350/cmh.2022.0096.
7. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shibolet O et al. Non-alcoholic fatty liver disease independently predicts prediabetes during a 7-year prospective follow-up. Liver Int. 2013; 33(9): 1406–12. doi: 10.1111/liv.12200 8.
8. Lee J, Cho YK, Kang YM et al. The Impact of NAFLD and Waist Circumference Changes on Diabetes Development in Prediabetes Subjects. Sci Rep. 2019; 9(1): 17258. doi: 10.1038/s41598-019-53947-z 9.
9. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. JHEP Rep. 2019; 1(4): 312–28. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.002 10.
10. Mei S, Ni HM, Manley S et al. Differential roles of unsaturated and saturated fatty acids on autophagy and apoptosis in hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther. 2011; 339(2): 487–98. doi: 10.1124/jpet.111.184341.
11. Parry SA, Rosqvist F, Mozes F.E et al. Intrahepatic fat and postprandial glycemia increase after consumption of a diet enriched in saturated fat compared with free sugars. Diabetes Care. 2020; 43(5): 1134–41. doi: 10.2337/dc19-2331.
12. Jakubek P, Pakula B, Rossmeisl M et al. Autophagy alterations in obesity, type 2 diabetes, and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: the evidence from human studies. Intern Emerg Med. 2024; 19(5): 1473–91. doi: 10.1007/s11739-024-03700-w 13.
13. Bhattacharya D, Mukhopadhyay M, Bhattacharyya M, Karmakar P. Is autophagy associated with diabetes mellitus and its complications? A review. EXCLI J. 2018; 17: 709–20. doi: 10.17179/excli2018-1353.
14. da Cruz LL, Vesentini G, Sinzato YK et al. Effects of high-fat diet-induced diabetes on autophagy in the murine liver: A systematic review and meta-analysis. Life Sci. 2022; 309: 121012. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121012 15.
15. Raptis DD, Mantzoros CS, Polyzos SA. Fibroblast growth factor-21 as a potential therapeutic target of nonalcoholic fatty liver disease. Ther Clin Risk Manag. 2023; 19: 77–96. doi: 10.2147/TCRM.S352008.
16. Tucker B, Li H, Long X et al. Fibroblast growth factor 21 in non-alcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2019; 101: 153994. doi: 10.1016/j.metabol.2019.15399417.
17. Tanaka N, Takahashi S, Zhang Y et al. Role of fibroblast growth factor 21 in the early stage of NASH induced by methionine- and choline-deficient diet. Biochim Biophys Acta. 2015; 1852(7): 1242–52. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.02.012.
18. Каронова Т.Л., Головатюк К.А., Михайлова А.А. с соавт. Результаты третьего этапа первого российского многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. Остеопороз и остеопатии. 2023; 26(1): 13–23. doi: 10.14341/osteo12964.
19. Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): An update. Nutrients. 2020; 12(11): 3302. doi: 10.3390/nu12113302.
20. Pinyopornpanish K, Leerapun A, Pinyopornpanish K, Chattipakorn N. Effects of metformin on hepatic steatosis in adults with nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: Insights from the cellular to patient levels. Gut Liver. 2021;1 5(6): 827–40. doi: 10.5009/gnl20367.
21. Zachou M, Flevari P, Nasiri-Ansari N et al. The role of anti-diabetic drugs in NAFLD. Have we found the Holy Grail? A narrative review. Eur J Clin Pharmacol. 2024; 80(1): 127–50. doi: 10.1007/500228-023-03586-1.
22. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M et al. GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: The gap seems to be leveling off. Cardiovasc Diabetol. 202; 20(1): 205. doi: 10.1186/s12933-021-01400-9.
23. Mantovani A, Petracca G, Csermely A et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. Metabolites. 2020; 11(1): 22. doi: 10.3390/metabo11010022.

24. Dokmak A., Almeqdadi M., Trivedi H., Krishnan S. Rise of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of nonalcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2019; 11(7): 562–73. doi: 10.4254/wjh.v11.i7.562.
25. Mantovani A, Petracca G, Csermely A et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. Metabolites. 2020; 11(1): 22. doi: 10.3390/metabo11010022.
26. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al. A Placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2021; 384(12): 1113–24. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
27. Abdelmalek MF, Armstrong MJ. Semaglutide 2–4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: A randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023; 8(6): 511–22. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00068-7.
28. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32(4): 104–140. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
29. Panzitt K., Fickert P., Wagner M. Regulation of autophagy by bile acids and in cholestasis – CholestoPHAGY or CholeSTOPagy. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2021; 1867(2): 166017. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.166017.
30. Wu P, Zhao J, Guo Y. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. Biochem Biophys Res Commun. 2020; 529(3): 834–38. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.128.
31. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2021; 27(10): 959–75. doi: 10.3748/wjg.v27.i10.959.
32. Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неуймина Т.В. с соавт. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме. Consilium Medicum. 2019; 21(8): 65–70. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190365.
33. Elhini SH, Wahsh EA, Elberry AA et al. The impact of an SGLT2 inhibitor versus ursodeoxycholic acid on liver steatosis in diabetic patients. Pharmaceuticals (Basel). 2022; 15(12): 1516. doi: 10.3390/ph15121516.
34. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. с соавт. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодеоксихолевой кислоты. Терапевтический архив. 2014; 86(12): 48–52. doi: 10.17116/terarkh2014861248-52.
35. Sanchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacol Res. 2018; 135: 144–49. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.
36. Filtz A, Parihar S, Greenberg GS, Park CM et al. New approaches to triglyceride reduction: Is there any hope left? Am J Prev Cardiol. 2024; 18: 100648. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100648.
37. Bhatt DL, Bays HE, Miller M et al. The FGF21 analog pegozafermin in severe hypertriglyceridemia: a randomized phase 2 trial. Nat Med. 2023; 29(7): 1782–92. doi: 10.1038/s41591-023-02427-z.
38. ClinicalTrials.gov registration: NCT0441186. Research study on whether a combination of 2 medicines (NNC0194 0499 and Semaglutide) works in people with non-alcoholic steatohepatitis (NASH); ClinicalTrials.gov ID NCT05016882. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05016882.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Мурашева Анна Владимировна, к.м.н., ст. науч. сотр. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии, доцент каф. факультетской терапии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. ORCID: 0000-0003-3300-1280

***Михайлова Арина Алексеевна,** мл. науч. сотр. НИЛ новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач- эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. ORCID: 0000-0001-6066-3525.

Погосян Карина Александровна, мл. науч. сотр. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. ORCID: 0000-0003-3300-1280

Головатюк Ксения Андреевна, лаборант-исследователь НИЛ новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины»», врач-эндокринолог отделения эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. ORCID: 0000-0002-0651-7110

Фукс Оксана Станиславовна, лаборант-исследователь НИЛ новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины»», аспирант кафедры эндокринологии, врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения для женщин Консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. ORCID: 0000-0003-0112-5027

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заведующая НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», главный научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии ИМО ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. ORCID: 0000-0002-1547-0123

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

Рукопись получена 10.09.2024. **Рецензия получена** 30.09.2024. **Принята к публикации** 04.10.2024.

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

Anna V. Murasheva, MD, C. Sci. (Med.), senior researcher, ass. prof., Almazov National Medical Research. 2 Akkuratova St., Moscow, 197341, Russia. ORCID: 0000-0003-3300-1280

Arina A. Mikhailova, MD, junior researcher, PhD student, Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratova St., Moscow, 197341, Russia. ORCID: 0000-0001-6066-3525

Karina A. Pogosian, MD, junior researcher, Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratova St., Moscow, 197341, Russia. ORCID: 0000-0003-3300-1280

Ksenia A. Golovatyuk, MD, junior researcher, Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratova St., Moscow, 197341, Russia. ORCID: 0000-0002-0651-7110

Oksana S. Fuks, MD, junior researcher, PhD student, Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratova St., Moscow, 197341, Russia. ORCID: 0000-0003-0112-5027

Tatiana L. Karonova, MD, D. Sci. (Med.), chief researcher at Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratova St., Moscow, 197341, Russia. ORCID: 0000-0002-1547-0123

*Corresponding author: armikhaylova@yandex.ru

Received: 10.09.2024. **Revision Received:** 30.09.2024. **Accepted:** 04.10.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-09
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Интенсивный старт в современной стратегии управления сахарным диабетом 2 типа: фокус на оригинальные ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Часовская Ю.С.

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

Сахарный диабет 2 типа продолжает оставаться одной из глобальных медико-социальных проблем. Раннее назначение комбинированной терапии сахароснижающими препаратами, действующими на различные патофизиологические механизмы развития диабета, позволяет продлить терапевтический эффект и достичь более устойчивого контроля уровня глюкозы в крови. В настоящее время в качестве начальной терапии, соответствующей этим требованиям, рекомендуется комбинация метформина с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Такое сочетание оказывает синергетическое воздействие на различные звенья патогенеза заболевания. Добавление глиптинов к метформину усиливает секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы и повышает чувствительность к инсулину, что в конечном итоге способствует более длительному сохранению терапевтического действия. С учетом результатов исследования VERIFY единственным представителем класса иДПП-4, рекомендованным в рамках стартовой комбинированной терапии с метформином, является вилдаглиптин. Применение фиксированной комбинации метформина и вилдаглиптина в одной таблетке улучшает соблюдение пациентами режима лечения, что, в свою очередь, уменьшает риск развития осложнений и смертности.

Ключевые слова: сахарный диабет, инкретины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, вилдаглиптин, метформин, контроль гликемии.

Для цитирования: Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Часовская Ю.С. Интенсивный старт в современной стратегии управления сахарным диабетом 2 типа: фокус на оригинальные ингибиторы дипептидилпептидазы-4. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 72–77. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-09

Intensive start of therapy in modern strategies for managing type 2 diabetes mellitus

Ushanova F.O.,Demidova T.Yu., Chasovskaya Yu.S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus continues to be one of the global medical and social problems. Early administration of combination therapy with hypoglycemic drugs acting on various pathophysiological mechanisms of diabetes development allows prolonging the duration of the therapeutic effect and achieving more stable control of blood glucose levels. Currently, a combination of metformin with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors is recommended as an initial therapy that meets these requirements. This combination has a synergistic effect on various links in the pathogenesis of the disease. The addition of gliptins to metformin enhances insulin secretion by beta cells of the pancreas and increases insulin sensitivity, which ultimately contributes to a longer preservation of the therapeutic effect. The only representative of the DPP-4 inhibitors class recommended as part of the initial combination therapy with metformin, taking into account the results of the VERIFY study, is vildagliptin. The use of a fixed combination of metformin and vildagliptin in one tablet increases patients' compliance with the treatment regimen, which, in turn, reduces the risk of complications and mortality.

Keywords: diabetes mellitus, incretins, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, vildagliptin, metformin, glycemic control.

For citation: Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Chasovskaya Yu.S. Intensive start of therapy in modern strategies for managing type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 72–77. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-09

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – серьезное хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание, распространенность которого с каждым годом неуклонно растет. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), к 2030 г. СД будет страдать не менее 537 млн человек взрослого населения (20–79 лет), а к 2045 г. этот показатель приблизится к 783 млн во всем мире. На сегодняшний день диабет служит причиной 6,7 млн. смертей в год, т.е. в среднем из-за него каждые 5 с умирает 1 человек. СД является одним из приоритетов первого ряда среди проблем, стоящих перед здравоохранением практически всех стран мира; расходы на это заболевание исчисляются сотнями миллиардов долларов [1–4].

Неуклонное увеличение количества пациентов с СД и соответственно рост связанных с этим заболеванием смертности и инвалидизации дали импульс для разработки и внедрения в медицинскую практику новых результативных подходов к терапии. До недавнего времени проблемой эффективного лечения СД2 была невозможность пероральных сахароснижающих препаратов в должной мере остановить постепенную гибель β-клеток поджелудочной железы (продуцирующих инсулин) и отсутствие воздействия на α-клетки (продуцирующих глюкагон) [1, 2].

Дисфункция β-клеток – фундаментальный фактор нарушения гомеостаза глюкозы в организме и ключевое звено в патофизиологии СД2. Клинические симптомы СД начинают проявляться в период, когда комбинированный триггерный механизм «генетика/окружающая среда» доходит до того ключевого момента, после которого происходит значительное нарушение функции β-клеток. Этот механизм лежит в основании манифестации СД2 и отрицательно коррелирует со всеми остальными процессами его прогрессирования (рис. 1) [4–6].

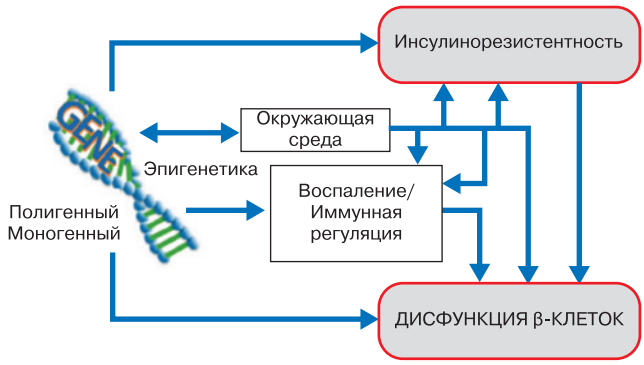


Рисунок 1. Патофизиологические аспекты развития СД2. Адаптировано из [6]

Известно, что на момент дебюта СД2 пул β-клеток у пациентов уже исчерпан более чем на 50% от исходного и в дальнейшем только уменьшается. Замедлить прогрессирование СД2 позволяет потенцирование и сохранение функции β-клеток, что возможно с наибольшей эффективностью в первые ~4 года, так как скорость потери их функции максимальна в первые 3,8 года после манифестации заболевания [4, 7, 8]. Соответственно для секреции и активности эндогенного инсулина принципиально важно выявлять СД2 как можно раньше и лечить пациентов более интенсивно, когда гликированный гемоглобин (HbA1c) все еще составляет <7%. В 2021 г. на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) было продемонстрировано, что уровень утраты функции β-клеток больше у пациентов с HbA1c >7,0%. При этом у пациентов с HbA1c <7,0% индекс HOMA-B, отражающий функциональную активность инсулин-продуцирующих клеток, составлял исходно 98% и уменьшался на 39% (до 59%) в течение 3,3 года. В последующем снижение составило 1,7% в год (рис. 2) [7].

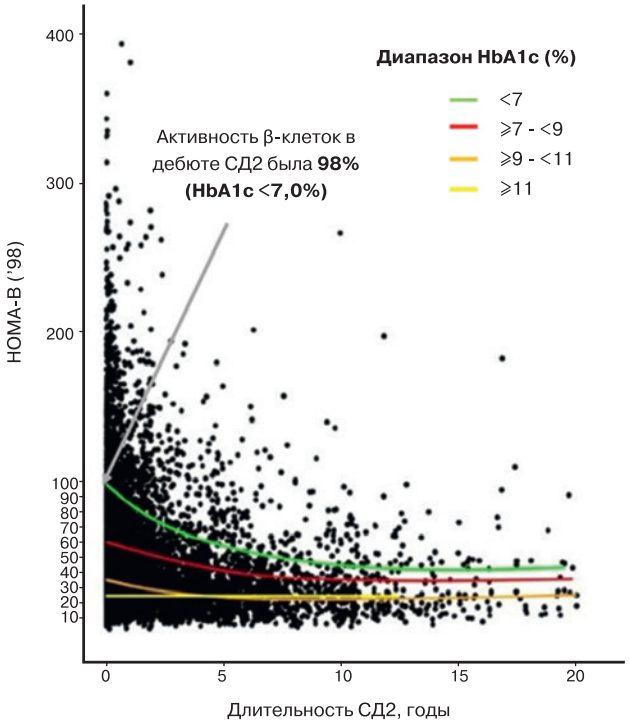


Рисунок 2. Поперечный анализ значений индекса HOMA-B у пациентов с СД2 разной продолжительности со стратификацией по уровням гликированного гемоглобина (HbA1c) [7]

На сегодняшний день одной из наиболее многообещающих групп сахароснижающих средств, оказывающих преимущественное влияние на β-клетки, являются препараты инкретинового ряда – ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Самыми назначаемыми в клинической практике препаратами, показавшими свое преимущество в отношении безопасности и удобства применения, стали иДПП-4 [1, 9, 10]. Это класс препаратов, механизм действия которых заключается в блокировке фермента ДПП-4, обеспечивающего деградацию ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида [2]. В результате этого на протяжении более долгого времени продолжается глюкозозависимая секреция инсулина β-клетками поджелудочной железы, ведущая к повышенному захвату глюкозы мышечной и жировой тканью. То есть стимуляция выработки инсулина происходит только в период повышения гликемии, что, в свою очередь, способствует сохранению пула β-клеток. На основании данных некоторых экспериментальных работ, в которых были показаны эффекты ГПП-1 в увеличении репликации и снижении апоптоза β-клеток, можно предположить роль иДПП-4 в увеличении массы островковых клеток [11, 12]. Кроме того, действие иДПП-4 способствует снижению глюкозозависимой секреции глюкагона α-клетками, снижает продукцию глюкозы печенью [1, 4].

Рациональный выбор стартовой терапии в момент дебюта СД2 – основа достижения целей контроля гликемии в долгосрочной перспективе. Стратегия раннего назначения комбинации сахароснижающих препаратов, воздействующих сразу на несколько патофизиологических механизмов диабета, способствует увеличению продолжительности терапевтического эффекта и более полноценной устойчивости гликемического контроля. На сегодняшний день в качестве стартовой терапии, соответствующей вышеперечисленным требованиям, предлагается сочетание метформина с иДПП-4. Такая комбинация оказывает синергичное действие на различные звенья патогенеза заболевания, глиптины при добавлении к метформину повышают секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы и чувствительность к инсулину, что в итоге способствует более длительному удержанию эффекта терапии [1, 4, 8, 13–15]. Эта позиция подтверждена в ряде отечественных и зарубежных фундаментальных исследований, в частности, на примере вилдаглиптина в исследовании VERIFY (Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of T2DM), в котором изучались клинические преимущества ранней комбинированной терапии (метформин + вилдаглиптин) по сравнению с последовательным усилением монотерапии метформином у пациентов с СД2, диагностированным до (раннее начало (СДРН)) и после (позднее начало (СДПН)) 40 лет. Результаты исследования показали, что применение ранней комбинированной терапии способствовало отсрочке первой неудачи лечения (HbA1c ⩾7%) как для СДРН (48%; p <0,0006), так и для СДПН (46%; p <0,0001), а также увеличивало время до второй неудачи лечения на 48% (p <0,0035) в группе СДРН и на 24% (p <0,0009) в группе СДПН. У пациентов, ранее не получавших сахароснижающую терапию, со средним HbA1c 6,7% было выявлено улучшение функции β-клеток на комбинированной терапии (вилдаглиптин + метформин; рис. 3) [4, 14–16].

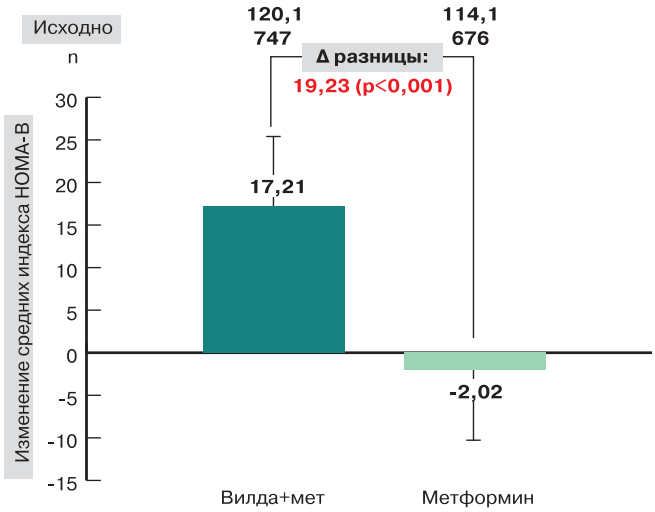


Рисунок 3. Анализ значений индекса HOMA-B у пациентов с СД2, находящихся на комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин и монотерапии метформином [16]

По данным другого многоцентрового проспективного когортного исследования МАСТЕР, раннее назначение фиксированной комбинации вилдаглиптин 50 мг + метформин 1000 мг позволяло достичь HbA1c <7% без доказанной гипогликемии у 68,7% пациентов с впервые выявленным СД2 по окончании 6 мес. наблюдения [13]. Среди пациентов, получавших другие комбинации пероральных сахароснижающих препаратов (бигуаниды + производные сульфанилмочевины, бигуаниды + ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, бигуаниды + ситаглиптин, алоглиптин, саксаглиптин, линаглиптин), достичь цели смогли только 40,7% (p <0,001; рис. 4).

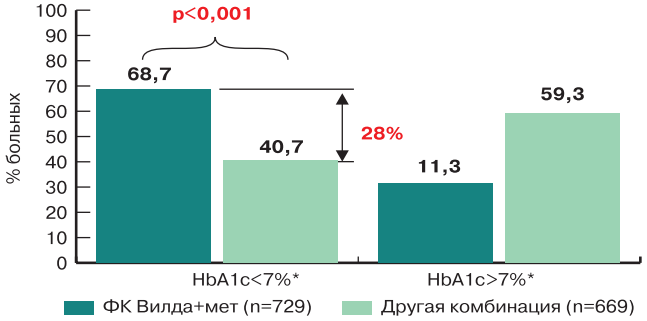


Рисунок 4. Доля пациентов с СД2, достигших уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) <7% без доказанной гипогликемии по окончании 6 мес. наблюдения. Адаптировано из [13]

Доля пациентов с СД2, достигших HbA1c <6,5%, была вдвое выше в группе, получавшей фиксированную комбинацию метформин + вилдаглиптин, по сравнению с другими комбинациями сахароснижающих препаратов (рис. 5) [13]. В метаанализе, выполненном Vanita R. и соавт., который был опубликован в журнале Clinical Therapeutics, сравнивалась эффективность различных представителей иДПП-4 на основании 79 исследований по всему миру с участием более 40 тыс. пациентов. В нем рассматривалось влияние различных сахароснижающих препаратов на среднее снижение HbA1c по сравнению с исходным уровнем, уровень глюкозы в плазме натощак (ГНТ) и массу тела. Согласно полученным результатам, среди препаратов класса иДПП-4 наибольший эффект в отношении параметров углеводного обмена продемонстрировал вилдаглиптин [17].

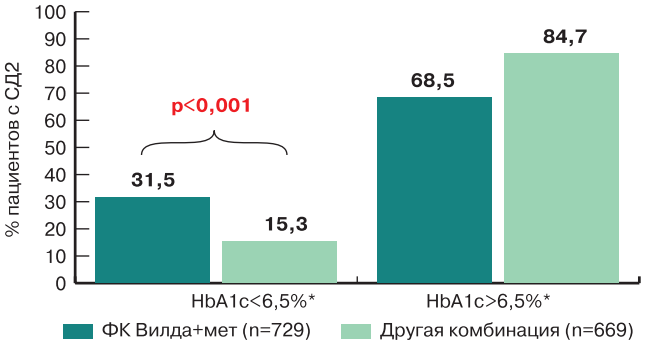


Рисунок 5. Доля пациентов с СД2, достигших уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) <6,5% без доказанной гипогликемии по окончании 6 мес. наблюдения. Адаптировано из [13]

Исследование VERIFY.

У ВАС ЕСТЬ ШАНС КОНТРОЛЯ СД2!

Исследование VERIFY показало, что старт терапии с фиксированной комбинацией вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) может... иметь преимущества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля благодаря синергии компонентов[1]

Пациенты в группе ранней комбинированной терапии, в **2 раза реже** теряли гликемический контроль в ходе 5 лет исследования (ОР: 0,51 [0,45-0,58]) и в среднем на 2 года дольше удерживали стойкий гликемический контроль (HbA1c<7,0%), чем пациенты группы поэтапной интенсификации терапии.[1]

Узнать больше об исследовании VERIFY:

ВОЗДЕЙСТВИЕ

на 10 из 11 звеньев патогенеза СД2[1,2]

СОХРАНЕНИЕ

функции В-клетки[1,3]

СНИЖЕНИЕ

риска потери гликемического контроля на 60%[1]

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЗ РФ поддерживают подход **РАННЕЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ** у части пациентов с СД2 для достижения стабильных целевых показателей гликемического контроля и получения дополнительных преимуществ[4]

Общая характеристика лекарственного препарата:

ООО «Др. Реддис Лабораторис»
15035, г. Москва, Овчинниковская наб, д. 20, стр. 1
Телефон: +7 495 783 29 01

ООО «Новартис Фарма»,
123215, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 20
Тел.: +7 (495) 957-12-70, факс +7 (495) 967-12-68

www.novartis.ru

VERIFY – Первое исследование долгосрочных преимуществ ранней комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин по сравнению со стандартом лечения - поэтапной интенсификацией терапии у пациентов с недавно диагностированным СД 2-го типа
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

1. Matthews DR, et al. Lancet 2019; 394: 1519–29.
2. Stanley S. Schwartz, Solomon Epstein et al. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. Trends Endocrinol Metab. 2017 Sep;28(9):645-655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
3. Paldanius PM, et al. Poster presented at 56th Virtual Annual Meeting EASD 2020, 21-25 September
4. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2 (доступ: ноябрь 2024 г.)

ID 11303884/GAL/ALL/11.24/0
R1305928-29102024-HCP-GAL-GALMET

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях

Реклама

В другом метаанализе, проведенном Esposito K. и соавт., на основании 98 исследований, включавших более 24 тыс. пациентов, анализировался ответ HbA1c на действие отдельных представителей класса иДПП-4 в течение 1 года терапии. Было установлено, что исходный уровень HbA1c выступал наиболее значимым фактором, определяющим прогнозируемую эффективность терапии данным классом препаратов. Большее прогнозируемое снижение HbA1c относительно других иДПП-4 показывал вилдаглиптин [18].

В последние годы одним из ключевых факторов неудовлетворительного управления СД считается гликемическая вариабельность, ассоциированная с более высокими рисками развития сосудистых осложнений по сравнению с просто хронической гипергликемией. Ввиду глюкозозависимого механизма стимуляции секреции инсулина препараты с инкретиновым эффектом стали рассматриваться в качестве эффективных инструментов контроля гликемической изменчивости. В метаанализе 2022 г., включившем 14 рандомизированных контролируемых исследований, иДПП-4 оказались более эффективными в снижении вариабельности глюкозы у пациентов с СД2 (без инсулинотерапии) по сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов. Так, иДПП-4 значительно снижали MAGE (средняя разница [MD]: -0,69 ммоль/л, 95% доверительный интервал [ДИ]: от -0,95 до -0,43, p <0,001) при умеренной гетерогенности исследований (I2 = 28%). При этом предварительно определенные анализы подгрупп показали, что ингибиторы DPP4 были более эффективны в снижении MAGE при сопоставлении с производными сульфонилмочевины (MD: -0,91 ммоль/л, p <0,001) и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (MD: -0,67 ммоль/л, p=0,03) [19].

По результатам работы Tan F. H.S. и соавт. [20], добавление к терапии вилдаглиптина у пациентов с СД2, находящихся на инсулинотерапии, значительно снизило индексы гликемической вариабельности: MAGE с 6,94 (2,61) до 5,72 (1,87), p=0,018; коэффициент вариации – с 34,05 (8,76) до 28,19 (5,36), p=0,010. Кроме того, процент времени в целевом диапазоне (3,9–10 ммоль/л) улучшился с 61,17 (20,50) до 79,67 (15,33) % (p = 0,001), а процент времени выше диапазона уменьшился с 32,92 (23,99) до 18,50 (15,62) % (p=0,016). При этом гипогликемические события были нечастыми, а снижение времени ниже диапазона и AUC для гипогликемии не достигло статистической значимости.

К достоинствам вилдаглиптина можно отнести и нейтральное влияние на действие других лекарственных препаратов при совместном приеме у одного пациента. В исследованиях, проводившихся в США и некоторых странах Европы, изучалось взаимодействие вилдаглиптина с антигипертензивными средствами (ингибиторам АПФ, сартанами, блокаторами медленных кальциевых каналов), сердечными гликозидами, антикоагулянтами, статинами [21, 22]. Значимых случаев взаимодействия выявлено не было.

В целом за последнее десятилетие получена обширная панорама данных относительно профиля безопасности иДПП-4 у пациентов с СД2. Согласно анализу Mathieu C и соавт. [23], вилдаглиптин, преимущественно выводимый почками, может не подходить для больных с хронической болезнью почек. Однако пациенты с легкой степенью почечной дисфункции могут принимать препарат без необходимости корректировки дозы, в то время как при умеренной или тяжелой почечной недостаточности необходимо снижение суточной дозировки вдвое. Сердечно-сосудистая безопасность препарата была подтверждена в метаанализе 40 исследований фазы III и IV с участием более 17 000 пациентов с СД2, включая больных с застойной сердечной недостаточностью. Показатели отношения риска для отдельных конечных точек MACE, таких как инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, в случае вилдаглиптина были аналогичны таковым у препарата сравнения [23].

В 52-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании Vildagliptin In Ventricular Dysfunction Diabetes (VIVIDD) оценивалась безопасность вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–III класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). В нем было продемонстрировано, что вилдаглиптин не вызывал изменений функции левого желудочка и не ухудшал уже имеющуюся сердечную недостаточность. Скорректированные коэффициенты риска заболеваемости (IRR) для ХСН были схожи у вилдаглиптина и других неинсулиновых противодиабетических препаратов – в диапазоне от 0,49 до 1,03. Это указывает на то, что вилдаглиптин безопасен для использования при ХСН [24].

У пациентов в возрастной группе старше 65 лет прием вилдаглиптина коррелирует с более эффективным гликемическим контролем, меньшим риском гипогликемических реакций и отсутствием увеличения индекса массы тела в сравнении с другими иДПП-4 [25–27].

Неоспоримым преимуществом терапии вилдаглиптином является наличие на фармакологической арене его фиксированной комбинации с метформином. По данным статьи Romboporlos G. и соавт., среди пациентов на терапии фиксированной комбинацией вилдаглиптин + метформин приверженность терапии была на 19% выше, чем при приеме свободной комбинации этих препаратов [27]. Иными словами, наличие фиксированной комбинации создает предпосылки для увеличения комплаентности пациентов и соответственно эффективности управления гликемическим контролем при СД2.

Большинство актуальных клинических рекомендаций по лечению пациентов с СД2, включая Российские протоколы, сходятся во мнении, что ранняя комбинированная терапия в дебюте заболевания служит стратегически верным решением, способствующим более продолжительному терапевтическому эффекту, замедлению прогрессирования заболевания, отсрочке даль-

нейшей интенсификации лечения, уменьшению частоты инвалидизирующих осложнений. Оптимальная начальная патогенетически обоснованная комбинация сахароснижающих препаратов у пациентов независимо от возраста – метформин + иДПП4 [1, 4, 9, 13]. При этом следует отметить, что с учетом результатов исследования VERIFY единственным представителем класса иДПП-4, рекомендованным в рамках стартовой комбинированной терапии с метформином, является вилдаглиптин. Применение фиксированной комбинации метформина и вилдаглиптина в одной таблетке способствует большей приверженности пациентов терапии, а следовательно, снижает риск осложнений и смерти.

Заключение

Большинство диабетологических сообществ единодушно признают принципиальную значимость ранней комбинированной терапии СД2 на начальной стадии заболевания. Оптимальной начальной комбинацией препаратов с патогенетически обоснованным действием, независимо от возраста пациента, является метформин в сочетании с иДПП-4, а именно с вилдаглиптином. Такой подход способствует более длительному терапевтическому эффекту, замедляет прогрессирование патологии, отсрочивает необходимость дальнейшей интенсификации лечения и минимизирует риск развития инвалидизирующих осложнений.

Литература/References

1. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Роль и место ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в современных подходах к ведению сахарного диабета 2 типа. Терапия. 2023; 9(9): 117–124. doi: 10.18565/therapy.2023.9.117-124.
2. Моргунов Л.Ю. Вилдаглиптин: известное и неизвестное. Медицинский совет. 2016; (3): 92–97. doi: 10.21518/2079-701X-2016-3-92-97.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels, Belgium. 2021. Available from: https://www.diabetesatlas.org
4. Gomez-Peralta F, Abreu C., Cos X., Gomez-Huelgas R. When does diabetes start? Early detection and intervention in type2 diabetes mellitus. Rev Clin Esp (Barc). 2020; 220(5): 305–14. doi: 10.1016/j.rce.2019.12.003.
5. Аметов А.С. Патофизиологический подход как основа выбора стратегии успешного лечения сахарного диабета 2 типа. Фарматека. 2017; (5): 3–9.
6. Shwartz SS, Epstein S, Corkey BE et al. The time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the b-cell-centric classification schema. Diabetes Care. 2016; 39(2): 179–86. doi: 10.2337/dc15-1585.
7. Bluher M, Malhotra A, Bader G. Beta-cell function in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus: Analyses of baseline data from 15 clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2023; 25(5): 1403–7. doi: 10.1111/dom.14969.
8. Merwass NA, Alkhader YK, Alharthi SA et al. The role of screening, risk factors, and early intervention in preventing diabetes in the obese population: A systematic review. Cureus. 2024; 16(7): e63952. doi: 10.7759/cureus.63952.
9. Бирюкова Е.В. Вилдаглиптин в клинической практике: анализ сравнительных исследований лекарственных средств с инкретиновой активностью. Сахарный диабет. 2014; (1): 81–84.
10. Ding Y, Liu Y, Qu Y et al. Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin vs. metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus therapy: A meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022; 26(8): 2802–17. doi: 10.26355/eurrev_202204_28611.
11. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. Endocrinology. 2003; 144(12): 5149–58. doi: 10.1210/en.2003-0323.
12. Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. Endocrinology. 2000; 141(12): 4600–5. doi: 10.1210/endo.141.12.7806.
13. Демидов Н.А., Анциферов М.Б., Зилов А.В. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин в реальной клинической практике в России (исследование МАСТЕР). Сахарный диабет. 2020; 23(6): 514–522. doi: 10.14341/DM12508.
14. Chan JCN, Paldanius PM, Mathieu C et al. Early combination therapy delayed treatment escalation in newly diagnosed young-onset type 2 diabetes: A subanalysis of the VERIFY study. Diabetes Obes Metab. 2021; 23(1): 245–51. doi: 10.1111/dom.14192.
15. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): A 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019; 394(10208): 1519–29. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
16. Paldanius PM, Ivaska KK, Hovi P et al. Poster presented at 56 Virtual Annual Meeting EASD. 2020; Sep 21–25.
17. Aroda VR, Henry RR, Han J et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: Meta-analysis and systematic review. Clin Ther. 2012; 34(6): 1247–58.e22. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.04.013.
18. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. BMJ Open. 2015; 5(2): e005892. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005892.
19. Chai S, Zhang R, Zhang Y et al. Influence of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on glycemic variability in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 935039. doi: 10.3389/fendo.2022.935039.
20. Tan FHS, Tong CV, Tiong XT et al. The effect of DPP4 inhibitor on glycemic variability in patients with type 2 diabetes treated with twice-daily premixed human insulin. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2021; 36(2): 167–71. doi: 10.15605/jafes.036.02.11.
21. Ayalasomayajula SP, Dole K, He Y-L et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic interaction between vildagliptin and simvastatin in healthy subjects. Curr Med Res Opin. 2007; 23(12): 2913–20. doi: 10.1185/030079907X233296.
22. He YL, Sabo R, Riviere GJ et al. Effect of the novel oral dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Curr Med Res Opin. 2007; 23(5): 1131–38. doi: 10.1185/030079907x188008.
23. Mathieu C, Kozlovski P, Paldanius PM et al. Clinical safety and tolerability of vildagliptin – insights from randomised trials, observational studies and post-marketing surveillance. Eur Endocrinol. 2017; 13(2): 68–72. doi: 10.17925/EE.2017.13.02.68.
24. McInnes G, Evans M, Del Prato S et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: A meta-analysis of 17 000 patients. Diabetes Obes Metab. 2015; 17(11): 1085–92. doi: 10.1111/dom.12548.
25. Chien MN, Lee CC, Chen WC et al. Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control in Taiwan. Int J Gerontol. 2021; 5(2): 103–6. doi: 10.1016/j.ijge.2011.04.015.
26. Shankar RR, Xu L, Golm GT et al. A comparison of glycaemic effects of sitagliptin and sulfonylureas in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Int J Clin Pract. 2015; 69(6): 626–31. doi: 10.1111/ijcp.12607.
27. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Am Am J Geriatr Pharmacother. 2010; 8(5): 405–18. doi: 10.1016/j.amjopharm.2010.10.003.
28. Rombopoulos G, Hatzikou M, Athanasiadis A, Elisaf M. Treatment compliance with fixed-dose combination of vildagliptin/metformin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: A 24-week observational study. Int J Endocrinol. 2015; 2015: 251485. doi: 10.1155/2015/251485.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Ушанова Фатима Омариевна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru
Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com
***Часовская Юлия Сергеевна** – клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО» РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 009-0006-5531-8202; e-mail: g.chasowskaya@gmail.com
*Автор, ответственный за переписку: g.chasowskaya@gmail.com

Рукопись получена 02.09.2024. **Рецензия получена** 22.09.2024. **Принята к публикации** 27.09.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.
Fatima O. Ushanova – C. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID iD 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru
Tatiana Y. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000- 0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com
***Yuliya S. Chasovskaya** – clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 009-0006-5531-8202; e-mail: g.chasowskaya@gmail.com
*Corresponding author: g.chasowskaya@gmail.com

Received: 02.09.2024. **Revision Received:** 22.09.2024. **Accepted:** 27.09.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-10
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай / Clinical case

Цифровые помощники в реальной клинической практике на примере лечения пациента с сахарным диабетом 1 типа

Маркова Т.Н.[1, 2], Субботина Л.С.[2], Стас М.С.[1, 2]

[1] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва
[2] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», г. Москва

Достижение компенсации показателей углеводного обмена является приоритетным направлением в лечении пациентов с сахарным диабетом (СД). Однако многократные измерения уровня глюкозы, в особенности у пациентов с СД 1 типа (СД1), приводят к быстрому выгоранию и повышению тревожности больного. Цифровые помощники способствуют повышению приверженности пациента к лечению, соблюдению графика ежедневных измерений показателей глюкозы крови, своевременной коррекции терапии и оптимизации разных видов медицинской помощи (традиционные визиты, телемедицинские консультации, онлайн-консультации). На основании данных клинических исследований на сегодняшний день известно, что использование цифровых помощников помогает в достижении стойкого клинического результата лечения, сокращении количества госпитализаций по поводу декомпенсации СД, снижении тревожности больного относительно своего заболевания. В статье представлен клинический случай ведения пациентки с СД1, использовавшей глюкометр с возможностью ведения электронного дневника самоконтроля, с последующим телемедицинским консультированием врача-эндокринолога на основании данных структурированных отчетов, формируемых в приложении медицинского прибора. Полученные результаты демонстрируют преимущества применения индивидуальных цифровых помощников в повседневной жизни пациентов с СД.

Ключевые слова: цифровые помощники, телемедицинское консультирование, сахарный диабет, электронный дневник.

Для цитирования: Маркова Т.Н., Субботина Л.С., Стас М.С. Цифровые помощники в реальной клинической практике на примере лечения пациента с сахарным диабетом 1 типа. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 78–83. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-10

Digital assistants in real clinical practice on the example of treating a patient with type 1 diabetes

Markova T.N.[1, 2], Subbotina L.S.[2], Stas M.S.[1, 2]

[1] Rosunimed of MOH of Russia, Moscow, Russia
[2] Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Achieving compensation of carbohydrate metabolism indicators is a priority in the treatment of patients with diabetes mellitus. However, repeated measurements of glucose levels, especially in patients with type 1 diabetes mellitus (T1D), lead to rapid burnout and increased anxiety of the patient. Digital assistants help to increase the patient's commitment to treatment, compliance with the schedule of daily measurements of blood glucose, timely correction of therapy and optimization of various types of medical care (traditional visits, telemedicine consultations, online consultations). Based on clinical research data, it is currently known that the use of digital assistants contributes to achieving a stable clinical result of treatment, reducing the number of hospitalizations for diabetes decompensation, and reducing patient anxiety about their disease. This article presents a clinical case of managing a patient with T1D who used a glucometer with the ability to maintain an electronic self-monitoring diary, followed by telemedicine consultation with an endocrinologist based on data from structured reports generated in the glucometer application. The results obtained demonstrate the advantages of using individual digital assistants in the daily life of patients with diabetes.

Keywords: digital assistants, telemedicine counseling, diabetes mellitus, electronic diary.

For citation: Markova T.N., Subbotina L.S., Stas M.S. Digital assistants in real clinical practice on the example of treating a patient with type 1 diabetes. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 78–83. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-10

Введение

Медицинские технологии, обеспечивающие контроль и компенсацию различных заболеваний, в последние годы получили широкое распространение и в эндокринологии. Наиболее важные и известные технологии активно используются у пациентов с сахарным диабетом (СД): к ним относятся системы непрерывного мониторинга гликемии (НМГ), флеш-

мониторинга и глюкометры с возможностью дистанционного мониторинга гликемии. Главными целями применения всех вышеперечисленных инструментов является достижение целевых показателей уровня глюкозы с целью предотвращения осложнений и увеличения продолжительности жизни.

Согласно международному руководству по НМГ от 2017 г. и рекомендациям к международному консенсусу о целевых показателях НМГ, добавленным в 2019 г., рекомендованным временем нахождения в целевом диапазоне (TIR, %) является 70% и выше [1, 2]. Возможности реализации вышеописанной задачи многократно увеличиваются при постоянном обучении и поддержке самостоятельного контроля диабета пациентами.

Американской диабетической ассоциацией (ADA) разработана программа Diabetes Self-Management Education and Support (DSMES). Эта система способствует овладению знаниями, необходимыми для достижения наилучшего контроля диабета, с помощью развития навыков самопомощи, обучения правилам ухода за собой, активного сотрудничества с системой здравоохранения для улучшения клинических результатов, состояния здоровья и благополучия экономически эффективным способом. При этом учитываются потребности, цели и жизненный опыт пациента [3].

Введение программы DSMES ассоциировано с улучшением знаний о диабете, трансформацией модели поведения пациента по самостоятельному уходу за здоровьем, повышением качества жизни, снижением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), уменьшением риска смертности от всех причин и затрат в сфере здравоохранения [4–9].

В настоящее время имеются убедительные доказательства преимуществ виртуальных, телемедицинских, телефонных или интернет-программ профилактики и лечения СД в самых разных группах населения перед «традиционными» способами ведения пациентов с этим заболеванием [10–14]. Для реализации DSMES также возможно использование таких технологий, как мобильные приложения, инструменты моделирования, цифровой коучинг и цифровое самоуправление [15–20]. Эти методы обеспечивают сопоставимые или даже лучшие результаты по сравнению с традиционным личным визитом больного к врачу [21]. Технологические решения по самоконтролю СД наиболее эффективно улучшают показатели HbA1c при наличии двусторонней связи между пациентом и представителями системы здравоохранения, обучения, индивидуальной обратной связи и при использовании медицинских данных, полученных от человека [11]. Индивидуальное обучение или поведенческие вмешательства (в том числе работа с родителями детей, страдающих СД1) в сочетании с НМГ продемонстрировали улучшение гликемических и психосоциальных параметров пациентов по сравнению с применением только НМГ [22, 23].

В РФ реализуется проект «Персональные медицинские помощники» согласно Стратегии цифровой трансформации отрасли «Здравоохранение» до 2024 г. и на плановый период до 2030 г., который предусматривает создание цифровой платформы для обмена и обработки информации о функциональных параметрах пациентов, полученной от медицинских приборов.

В представленном ниже клиническом случае продемонстрированы возможности использования принципов программы DSMES на примере пациентки с СД1.

Описание клинического случая

Пациентка Б., 23 года, поступила в эндокринологическое отделение Городской клинической больницы № 52 в марте 2024 г. с жалобами на нестабильные показатели глюкозы в течение суток (до 21,0 ммоль/л). Из анамнеза заболевания известно, что диагноз СД1 был установлен пациентке в возрасте 20 лет, когда бригадой скорой медицинской помощи она была доставлена в стационар с явлениями кетоацидоза (ph 6,7). Уровень HbA1c с дебюта заболевания находится в диапазоне от 9,0 до 14,0%. На момент обращения пациентка получала инсулинотерапию в режиме многократных инъекций: инсулин длительного действия Гларгин 100 Ед/мл 16 Ед подкожно (п/к) вечером, инсулин ультракороткого действия Глулизин в средней суточной дозе 24 Ед в сутки. Количество углеводов пациентка оценивала ориентировочно. Углеводный коэффициент (УК) и коэффициент чувствительности к инсулину (КЧИ) ранее не рассчитывались. Техника инъекции инсулина нарушена. Самоконтроль гликемии по глюкометру пациентка проводила редко в связи отсутствием мотивации, нежеланием испытывать тревогу от увиденных значений глюкозы.

Настоящая госпитализация была осуществлена с целью обследования и коррекции получаемой инсулинотерапии. При поступлении состояние пациентки удовлетворительное. Данные объективного осмотра: рост 171 см, вес 61 кг, индекс массы тела (ИМТ) 20,86 кг/м^2. Артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) до 76 ударов в минуту. Инъекции инсулина пациентка осуществляет в область передней поверхности живота и бедер. Места введения инсулина – с участками липогипертрофий и гематомами.

В первый день госпитализации при обследовании показатели общего анализа крови – без изменений. В биохимическом анализе уровень креатинина – 60 мкмоль/л, СКФ составила 123,37 мл/мин./1,73 м^2. Остальные показатели без особенностей. Уровень HbA1c 11,6%. Альбумин/креатининовое соотношение в разовой порции мочи равнялось 1,25 мг/ммоль.

Пациентке был выставлен основной диагноз: СД1. Целевой уровень HbA1c <6,5%. Осложнения основного заболевания: диабетическая нефропатия: хро-

ническая болезнь почек (ХБП) С1А1 в стадии гиперфильтрации (СКФ 123,37 мл/мин./1,73 м^2 по формуле CKD-EPI).

За время госпитализации пациентка прошла обучение в Школе для пациентов с СД. Ей была проведена коррекция инсулинотерапии, рассчитаны УК и КЧИ. К терапии добавили инсулин сверхдлительного действия Деглудек в дозе 22 Ед п/к вечером, а также инсулин Глулизин с титрацией дозировок в зависимости от значений УК: утром – 1 хлебная единица (ХЕ): 1,5 Ед; в обед – 1 ХЕ: 1 Ед; вечером – 1 ХЕ: 0,5 Ед. КЧИ составил 2,5 ммоль/л на 1 Ед.

На фоне вышеуказанной терапии за время стационарного лечения были достигнуты целевые значения гликемии. На момент выписки из стационара пациентке даны рекомендации относительно дальнейшей титрации дозы инсулина при необходимости. С целью поддержания целевых значений глюкозы, достижения целевого показателя HbA1c, повышения мотивации к лечению рекомендовано использование глюкометра с возможностью ведения электронного дневника самоконтроля, сформированного в результате автоматической передачи данных на специальное мобильное приложение, а также проведение телемедицинских консультаций врача-эндокринолога на основании данных электронных структурированных отчетов, формируемых в приложении глюкометра.

В описываемом клиническом случае применялся глюкометр Сателлит Онлайн с возможностью автоматической передачи данных на смартфон в специальное мобильное приложение. Мобильное приложение представляет собой электронный дневник самоконтроля с автоматическим построением структурированных отчетов и возможностью направлять их в формате PDF лечащему врачу или другому наблюдателю. Пациентка была обучена использованию данного мобильного приложения. Ей было рекомендовано выполнять измерения глюкозы крови с частотой не менее 4 раз в сутки (перед едой, через 2 ч после еды, перед сном, периодически ночью), вносить информацию о количестве принятых углеводов (в ХЕ или граммах), времени и дозе вводимого инсулина, а также дополнительные данные (физическая активность, прием других медикаментозных препаратов и др.). Целевые показатели гликемии, установленные в настройках глюкометра, составляли от 3,9–10,0 ммоль/л.

Телемедицинское консультирование осуществлялось лечащим врачом 2 раза в неделю на протяжении двух недель на основании данных электронных структурированных отчетов, формируемых в приложении Сателлит Онлайн. В ходе консультаций при необходимости выполнялась коррекция терапии, давались советы по самоконтролю гликемии, технике инъекции инсулина, обсуждались возможные ошибки, влияющие на контроль уровня глюкозы.

По результатам первой недели ведения дневника самоконтроля с 17 по 23 марта 2024 г. до проведения телемедицинского консультирования (рис. 1) от пациентки были получены данные о 15 измерениях глюкозы, а также приемах пищи и дозах вводимого инсулина. По данным статистического отчета, за вышеуказанный период времени доля показателей гликемии в целевом диапазоне (на рис. 1 выделено зеленым столбиком) составила 26,7%, доля показателей гликемии выше целевых значений (красный столбик) – 73,3%. Доля показателей уровня глюкозы ниже целевых значений (синий столбик) равнялась 0%. Исходя из полученных данных электронного дневника самоконтроля, можно сделать вывод, что пациентка нерегулярно проводила самоконтроль глюкозы, а также вводила недостаточное количество информации об употребляемых углеводах и дозах введенного инсулина, необходимой для полноценного анализа данных.

В период с 25 марта по 7 апреля 2024 г. пациентке проводилось телемедицинское консультирование. За время консультаций состоялась беседа о необходимости регулярного самоконтроля уровня глюкозы, введения необходимой дополнительной информации в электронный дневник самоконтроля. В связи с повышением доли показателей уровня глюкозы выше целевых значений в течение дня (см. рис. 1) была вы-

Рисунок 1. Структурированный отчет пациентки, сформированный в приложении Сателлит Онлайн, в период с 17 марта по 23 марта 2024 г.

ЭЛТА
ДИАБЕТ ПОД КОНТРОЛЕМ. ДОСТУПНО.

ЕДИНАЯ ЦИФРОВАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ КОНТРОЛЯ ДИАБЕТА

Сателлит® Online

- Первый российский глюкометр с синхронизацией с приложением смартфона
- Инновация в телемедицине
- Персональный медицинский помощник

- Электронный дневник измерений
- Синхронизация с приложением смартфона
- Компактный размер
- Использует маленькую каплю крови
- Доступная стоимость тест-полосок

УЖЕ В ПРОДАЖЕ

КАК ЭТО РАБОТАЕТ?

1
Глюкометр Сателлит Online
Система мониторинга уровня глюкозы в крови

Bluetooth®

2
Мобильное приложение для Android / iOS
Сателлит Online

3
Веб-портал vdiabete.com
Собственная система хранения и передачи данных о компенсации диабета

4
МИС* врача
Сервис для телемедицинских консультаций (*медицинская информационная система)

ТУ 26.60.12-001-78939528-2021 РУ № МИ-RUBYKZ-000028 от 09.12.2022 г.

Товарный знак Bluetooth® принадлежит Bluetooth® SIG, Inc. App Store® является товарным знаком Apple Inc., зарегистрированным в США и других странах. Google Play™ является товарным знаком Google, Inc.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Реклама

полнена титрация дозы базального инсулина Деглудек до 26 Ед п/к вечером. С пациенткой было повторно проведено занятие в индивидуальной школе диабета, в ходе которого были обсуждены ошибки в технике инъекции инсулина, правила титрации инсулина, принцип расчета углеводов, целевые значения глюкозы. Так, на основании сформированного статистического отчета в приложении Сателлит Онлайн в период с 25 марта по 7 апреля 2024 г. (рис. 2) получены данные о 86 измерениях глюкозы, а также о среднем количестве употребляемых ХЕ, среднесуточной дозе инсулина. За вышеуказанный период времени доля показателей гликемии в пределах целевого диапазона составила 87,2%, выше целевых значений – 10,5%, ниже целевых значений – 2,3%. Таким образом, в течение 2 нед. телемедицинского консультирования с последующей коррекцией инсулинотерапии на основании статистических отчетов, сформированных в приложении Сателлит Онлайн, отмечалось снижение средней гликемии. Пациентка выполняла ежедневный самоконтроль глюкозы в среднем 4 раза в день. Ведение дневника самоконтроля было достаточно подробным, несмотря на достижение стабильных показателей глюкозы. Пациентка отметила повышение мотивации к самоконтролю гликемии, отсутствие тревоги от наблюдаемых значений глюкозы.

Рисунок 2. Структурированный отчет пациентки, сформированный в приложении Сателлит Онлайн, в период с 25 марта по 7 апреля 2024 г.

Обсуждение

На сегодняшний день глюкометры со встроенным цифровым помощником приобретают все большее значение в самоконтроле пациентов с СД. Например, согласно данным исследования Forjuoh S.N. и соавт., использование глюкометров, сопряженных с портативным цифровым помощником, приводило к снижению уровня HbA1c на 1,7% за 6 мес. наблюдения [24]. Как было показано в представленном клиническом случае, новые технологии не всегда могут обеспечить достижение целевых значений глюкозы у пациентов с СД. В клинической практике все чаще возникает потребность в постоянном амбулаторном мониторировании данной категории пациентов. В связи с этим значительную помощь в ведении пациентов с СД может оказать телемедицинское консультирование, которое более эффективно при использовании цифровых помощников. Данные метаанализа Polisena J. и соавт. показали, что обмен данными глюкометра со специалистом здравоохранения не только улучшил контроль гликемии, но и сократил количество госпитализаций по поводу декомпенсации СД [25].

Телемедицинские технологии продемонстрировали свою эффективность в ведении пациентов с СД в период эпидемии COVID-19. Однако использование этого вида консультирования в рутинной клинической практике на территории РФ в ближайшее время не предоставляется возможным в связи с необходимостью усовершенствования нормативной правовой и методологической базы, обучения специалистов и пациентов [26].

В приведенном клиническом случае телемедицинское консультирование оказало положительное влияние не только на гликемические показатели, но и на уровень тревоги пациентки по поводу своего заболевания. В связи с этим отметим, что в исследовании Bujnowska-Fedak M.M. и соавт. 52% пациентов с СД в контрольной группе испытывали тревогу и страх относительно своего заболевания, тогда как в группе участников, где применялись методы телемедицинского консультирования, этот показатель снизился до 35% [27]. Кроме того, в исследовании Ballesta S. и соавт. пациенты с СД1, принадлежащие возрастной группе от 12 до 48 лет, выразили большую удовлетворенность дистанционным форматом консультирования по сравнению с очными посещениями врача [28].

Заключение

Пациенты с хроническими заболеваниями, в число которых входит СД, требуют более частого мониторирования со стороны врача. Преимущества телемедицины заключаются в расширении доступности оказания эндокринологической медицинской помощи, особенно в регионах с кадровым дефицитом врачей-эндокринологов. Организация программы телемедицинского консультирования как инструмента

обмена медицинской информацией между врачом и пациентом в рутинной клинической практике решила бы множество задач, таких как уменьшение госпитализаций по поводу декомпенсации СД, обеспечение специализированной медицинской помощью больных в отдаленных регионах страны, улучшение качества жизни пациентов, снижение экономических затрат на здравоохранение.

Литература/References

1. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the International Consensus on time in range. Diabetes Care. 2019; 42(8): 1593–603. doi: 10.2337/dci19-0028.
2. Danne T, Nimri R, Battelino T et al. International Consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes care. 2017; 40(12): 1631–40. doi: 10.2337/dc17-1600.
3. Powers MA, Bardsley JK, Cypress M et al. Diabetes self-management education and support in adults with type 2 diabetes: A Consensus Report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. Diabetes Care. 2020; 43(7): 1636–49. doi: 10.2337/dci20-0023.
4. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: A meta-analysis of the effect on glycemic control. Diabetes Care. 2002; 25(7): 1159–71. doi: 10.2337/diacare.25.7.1159.
5. Nkhoma DE, Soko CJ, Bowrin P et al. Digital interventions self-management education for type 1 and 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Comput Methods Programs Biomed. 2021; 210: 106370. doi: 10.1016/j.cmpb.2021.106370
6. Cooke D, Bond R, Lawton J et al. Structured type 1 diabetes education delivered within routine care: Impact on glycemic control and diabetes-specific quality of life. Diabetes Care. 2013; 36(2): 270–72. doi: 10.2337/dc12-0080.
7. Davidson P, LaManna J, Davis J et al. The effects of diabetes self-management education on quality of life for persons with type 1 diabetes: A systematic review of randomized controlled trials. Sci Diabetes Self Manag Care. 2022; 48(2): 111–35. doi: 10.1177/26350106211070266.
8. He X, Li J, Wang B et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017; 55(3): 712–31. doi: 10.1007/s12020-016-1168-2.
9. Strawbridge LM, Lloyd JT, Meadow A, Riley GF, Howell BL. One-year outcomes of diabetes self-management training among Medicare beneficiaries newly diagnosed with diabetes. Med Care. 2017; 55(4): 391–97. doi: 10.1097/MLR.0000000000000653.
10. Zhao X, Huang H, Zheng S. Effectiveness of internet and phone-based interventions on diabetes management of children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review. Worldviews Evid Based Nurs. 2021; 18(3): 217–25. doi: 10.1111/wvn.12511.
11. Greenwood DA, Gee PM, Fatkin KJ, Peeples M. A systematic review of reviews evaluating technology-enabled diabetes self-management education and support. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(5): 1015–27. doi: 10.1177/1932296817713506.
12. Xu T, Pujara S, Sutton S, Rhee M. Telemedicine in the management of type 1 diabetes. Prev Chronic Dis. 2018; 15: E13. doi: 10.5888/pcd15.170168.
13. Anderson A, O'Connell SS, Thomas C, Chimmanamada R. Telehealth interventions to improve diabetes management among Black and Hispanic patients: A systematic review and meta-analysis. J Racial Ethn Health Disparities. 2022; 9(6): 2375–86. doi: 10.1007/s40615-021-01174-6.
14. Sherifali D, Brozic A, Agema P et al. Effect of diabetes health coaching on glycemic control and quality of life in adults living with type 2 diabetes: A community-based, randomized, controlled trial. Can J Diabetes. 2021; 45(7): 594–600. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.11.012.
15. Omar MA, Hasan S, Palaian S, Mahameed S. The impact of a self-management educational program coordinated through WhatsApp on diabetes control. Pharm Pract (Granada). 2020; 18(2): 1841. doi: 10.18549/PharmPract.2020.2.1841.
16. Liang K, Xie Q, Nie J, Deng J. Study on the effect of education for insulin injection in diabetic patients with new simulation tools. Medicine (Baltimore). 2021; 100(14): e25424. doi: 10.1097/MD.0000000000025424.
17. Sahin C, Courtney KL, Naylor PJ, Rhodes RE. Tailored mobile text messaging interventions targeting type 2 diabetes self-management: A systematic review and a meta-analysis. Digit Health .2019; 5: 2055207619845279. doi: 10.1177/2055207619845279.
18. Leong CM, Lee TI, Chien YM et al. Social media-delivered patient education to enhance self-management and attitudes of patients with type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic: Randomized controlled trial. J Med Internet Res. 2022; 24(3): e31449. doi: 10.2196/31449.
19. Xia SF, Maitiniyazi G, Chen Y et al. Web-based TangPlan and WeChat combination to support self-management for patients with type 2 diabetes: Randomized controlled trial. JMIR Mhealth Uhealth. 2022; 10(3): e30571. doi: 10.2196/30571.
20. Jiang Y, Ramachandran HJ, Teo JYC et al. Effectiveness of a nurse-led smartphone-based self-management programme for people with poorly controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. J Adv Nurs. 2022; 78(4): 1154–65. doi: 10.1111/jan.15178.
21. Gershkowitz BD, Hillert CJ, Crotty BH. Digital coaching strategies to facilitate behavioral change in type 2 diabetes: A systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 106(4): e1513–e1520. doi: 10.1210/clinem/dgaa850.
22. Lee MK, Lee DY, Ahn HY, Park CY. A novel user utility score for diabetes management using tailored mobile coaching: Secondary analysis of a randomized controlled trial. JMIR Mhealth Uhealth. 2021; 9(2): e17573. doi: 10.2196/17573.
23. Strategies to Enhance New CGM Use in Early Childhood (SENCE) Study Group. A randomized clinical trial assessing continuous glucose monitoring (CGM) use with standardized education with or without a family behavioral intervention compared with fingerstick blood glucose monitoring in very young children with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2021; 44(2): 464–72. doi: 10.2337/dc20-1060.
24. Forjuoh SN, Reis MD, Couchman GR, Ory MG. Improving diabetes self-care with a PDA in ambulatory care. Telemed J E Health. 2008; 14(3): 273–79. doi: 10.1089/tmj.2007.0053.
25. Polisena J, Tran K, Cimon K et al. Home telehealth for diabetes management: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2009; 11(10): 913–30. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01057.x.
26. Чичкова В.В., Шаповалова М.А., Чичкова М.А., Анциферов М.Б. Организация амбулаторной помощи пациентам с сахарным диабетом в условиях пандемии COVID-19 с применением телемедицинских технологий. Сахарный диабет. 2023; 26(4): 334–342. doi: 10.14341/DM13019.
27. Bujnowska-Fedak MM, Puchała E, Steciwko A. The impact of telehome care on health status and quality of life among patients with diabetes in a primary care setting in Poland. Telemed J E Health. 2011; 17(3): 153–63. doi: 10.1089/tmj.2010.0113.
28. Ballesta S, Chillarón JJ, Inglada Y et al. Telehealth model versus in-person standard care for persons with type 1 diabetes treated with multiple daily injections: An open-label randomized controlled trial. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jun; 14: 1176765. doi: 10.3389/fendo.2023.1176765.

Источник финансирования. Образцы продукции «Сателлит ONLINE» предоставлены производителем ООО «Компания «ЭЛТА»
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.
Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Focus Эндокринология».
***Субботина Луиза Сергеевна** – врач ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗМ». ORCID: 0000-0002-3375-1260; e-mail: luiza_subbotina@internet.ru
Маркова Татьяна Николаевна – д.м.н., профессор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7911-2424; e-mail: markovatn18@yandex.ru
Стас Мухамед Самих – аспирант ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9498-6039; e-mail: hamudestas@gmail.com
*Автор, ответственный за контакт с редакцией: luiza_subbotina@internet.ru.

Рукопись получена 06.08.2024. **Рецензия получена** 14.09.2024. **Принята к публикации** 24.09.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests
***Luiza S. Subbotina** – MD, Moscow City Clinical Hospital No. 52. ORCID: 0000-0002-3375-1260; e-mail: luiza_subbotina@internet.ru
Tatyana N. Markova – MD, PhD, Professor, Rosunimed of MOH of Russia. ORCID: 0000-0001-7911-2424; e-mail: markovatn18@yandex.ru
Mukhamed S. Stas – MD, PhD student, Rosunimed of MOH of Russia. ORCID: 0000-0002-9498-6039; e-mail: hamudestas@gmail.com.
***Corresponding author:** luiza_subbotina@internet.ru

Received: 06.08.2024. **Revision received:** 14.09.2024. **Accepted:** 24.09.2024.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-11
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай / Clinical case

Синдром Золлингера–Эллисона в рамках синдрома множественных неоплазий 1 типа: описание клинического случая

Ахмедова А.А., Расулов М.А., Ушанова Ф.О.

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

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1, синдром Вермера) представляет собой аутосомно-доминантный наследственный синдром, характеризующийся мутациями в гене MEN1. Проявление синдрома связано с гиперплазией и опухолевой трансформацией нескольких эндокринных желез: опухолями паращитовидных желез, гипофиза, поджелудочной железы, надпочечников. В рамках МЭН-1 может развиваться синдром Золлингера–Эллисона – клинический синдром, обусловленный гипергастринемией, источником которой выступают гастрин-продуцирующие опухоли поджелудочной железы и других локализаций, вследствие чего происходит гиперсекреция соляной кислоты. Это приводит к возникновению пептических язв двенадцатиперстной кишки и желудка, рефрактерных к лечению и осложняющихся кровотечениями и стенозами. В статье описан клинический случай молодого пациента с классической триадой компонентов синдрома МЭН-1, включая множественными гастриномы с частыми рецидивами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: множественные эндокринные неоплазии 1 типа, синдром Золлингера–Эллисона, гастринома, гиперпаратиреоз, пролактинома, синдром множественных эндокринных неоплазий.

Для цитирования: Ахмедова А.А., Расулов М.А., Ушанова Ф.О. Синдром Золлингера–Эллисона в рамках синдрома множественных неоплазий 1 типа: описание клинического случая. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 84–91. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-11

Zollinger–Ellison syndrome within the framework of multiple neoplasia syndrome type 1: Description of the clinical case

Akhmedova A.A., Rasulov M.A., Ushanova F.O.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN-1, Vermeer syndrome) is an autosomal dominant hereditary syndrome characterized by mutations in the MEN1 gene. The manifestation of the syndrome is associated with hyperplasia and tumor transformation of several endocrine glands: tumors of the parathyroid glands, pituitary gland, pancreas, adrenal glands. Within the framework of MEN-1, Zollinger–Ellison syndrome may develop – a clinical syndrome caused by hypergastrinemia, the source of which is gastrin-producing tumors of the pancreas and other localizations, resulting in hypersecretion of hydrochloric acid. This leads to the appearance of peptic ulcers of the duodenum and stomach, refractory to treatment and complicated by bleeding and stenosis. The article describes a clinical case of a young patient with the classic triad of components of MEN-1 syndrome, including multiple gastrinomas with frequent recurrences of gastric ulcer and duodenal ulcer.

Keywords: multiple endocrine neoplasia type 1, Zollinger–Ellison syndrome, gastrinoma, hyperparathyroidism, prolactinoma, multiple endocrine neoplasia.

For citation: Akhmedova A.A., Rasulov M.A., Ushanova F.O. Zollinger–Ellison syndrome within the framework of multiple neoplasia syndrome type 1: Description of the clinical case. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 84–91. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-11

Введение

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) – генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое проявляется доброкачественными или злокачественными опухолями двух и более эндокринных желез [1]. В зависимости от генетической основы заболевания и сочетания поражений внутренних органов различают несколько вариантов синдромов МЭН (рис.).

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1, синдром Вермера) – семейно-детерминированное заболевание (с частотой наследственной передачи 50%), при котором имеется генетический дефект, приводящий к синхронному или последовательному развитию эндокринно-клеточных гиперпластических процессов и опухолей околощитовидных желез, поджелудочной железы и передней доли гипофиза, реже – тимуса, легких, надпочечников. Мутация про-

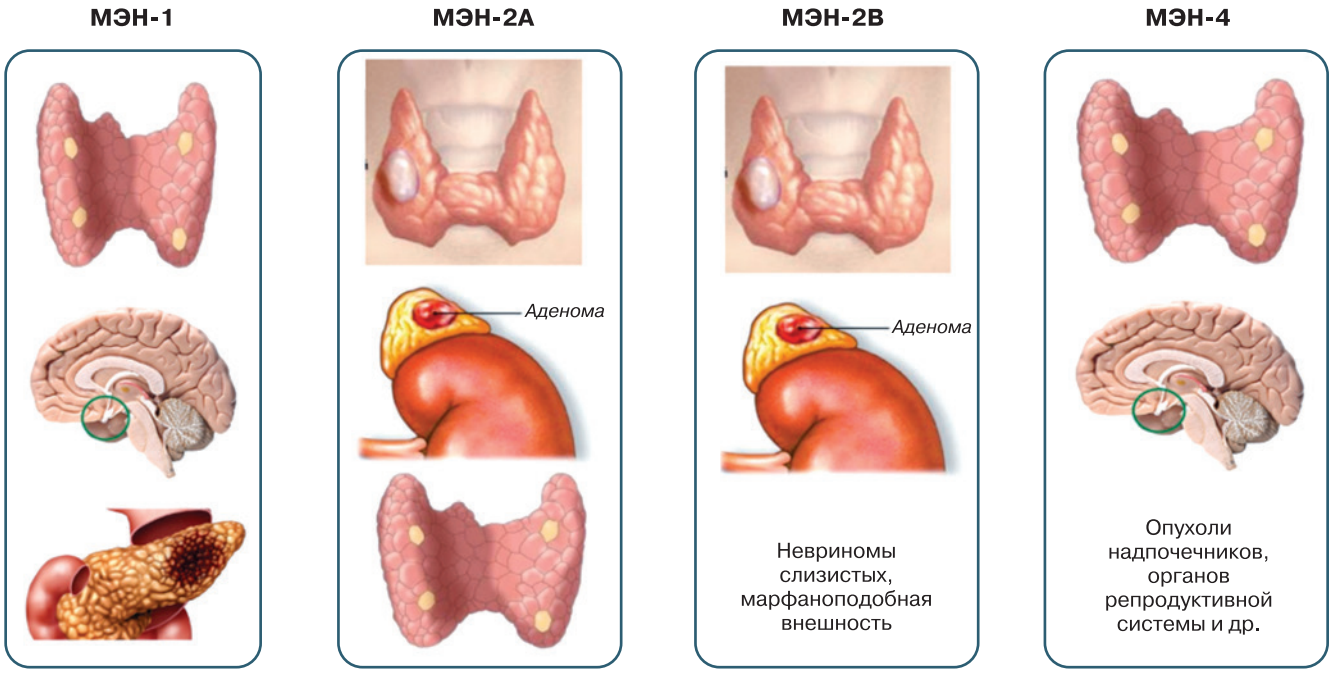


Рисунок. Основные компоненты различных типов синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН)

исходит в гене-супрессоре опухолей, располагающемся на длинном плече хромосомы 11q13 и отвечающем за синтез белка менина [1]. Впервые этот синдром был описан в 1953 г. австрийским врачом Полом Вермером, в честь которого он и был назван. В 1997 г. был секвенирован ген MEN1, что значительно облегчило точную диагностику и прогнозирование синдрома [2] Описаны спорадическая и семейная формы синдрома МЭН-1. Спорадическую форму диагностируют при поражении у человека хотя бы двух органов-мишеней, семейную – при поражении одного из органов-мишеней и наличии синдрома МЭН-1 у родственника первой линии родства.

Мутация в области гена на 11q13 при синдроме МЭН-1 приводит к нерегулируемой пролиферации нейроэндокринных клеток с поражением обязательной триады органов: в этом случае наблюдаются гиперплазия и/или аденомы нескольких околощитовидных желез, панкреатические эндокринные опухоли (гастринома, инсулинома, опухоль из PP-клеток, глюкагонома, опухоль из клеток, вырабатывающих вазоинтестинальный пептид, соматостатинома, нефункционирующие опухоли) и опухоли гипофиза (пролактинома, соматотропинома, гормонально-неактивная опухоль, кортикотропинома и др.) [1].

Помимо опухолей эндокринной системы, при синдроме МЭН-1 возможно развитие неэндокринных опухолей. К ним относятся карциноидные опухоли (бронхиальные, тимические, опухоли желудочно-кишечного тракта), ангиофибромы лица, коллагенома ствола, липомы, менингиомы, пищевод Барретта, лейомиомы и эпендимомы и др. Несмотря на то что опухоли в большинстве случаев носят доброкачественный характер, они имеют склонность к малигнизации. Известно, что около 25% пациентов с синдромом МЭН-1 погибают вследствие злокачественного перерождения гастриномы или карциноида передней кишки [3].

Ниже представлено клиническое наблюдения молодого пациента с синдромом МЭН-1 и агрессивным рецидивирующим течением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в рамках синдрома Золлингера–Эллисона (СЗЭ) на фоне нейроэндокринных опухолей (НЭО) хвоста и головки поджелудочной железы и желудка (с гиперпродукцией гастрина).

Описание клинического случая

Пациент К., 24 года, в марте 2024 г. поступил в хирургическое отделение ГКБ им. В.П. Демихова с жалобами на невозможность глотания твердой пищи и воды, рвоту после приемов пищи, общую слабость, а также эпизоды судорог.

Синдром Золлингера–Эллисона

Из анамнеза известно, что пациент длительно наблюдается по поводу рецидивирующего течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, из-за которой неоднократно госпитализировался (медицинская документация представлена не в полном объеме). Наблюдались неоднократные эпизоды пищеводно-желудочного кровотечения, в связи с чем пациенту проводились коагуляции, терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП). На этом фоне развилась хроническая анемия, в том числе тяжелой степени, выполнялись гемотрансфузии (объем не указан), однако постоянная терапия препаратами железа не проводилась. В сентябре 2023 г. пациент в очередной раз был госпитализирован в ЦРБ по линии скорой меди-

цинской помощи (СМП) с жалобами на рвоту с кровью, черный стул, нарастающую слабость и потерю сознания. При фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) была выявлена язва луковицы двенадцатиперстной кишки 2,5 × 1,5 см с кровотечением, злокачественное новообразование (?) желудка с переходом на пищевод. По данным патогистологического исследования от ноября 2023 г. установлена высокодифференцированная НЭО (NET) желудка, G2 (Ki-67 10%), на фоне хронического атрофического высокоактивного гастрита с очаговой гиперплазией нейроэндокринных клеток. Пациент был консультирован заведующим отделением химиотерапией. В связи с подозрением на НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ему были рекомендованы исследования уровня хромогранина А, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с Ga-DOTA-TATE, назначены инъекции окреотида 50 мкг 2 раза в стуки подкожно, рекомендован прием эзомепразола 40 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 14 дней.

В декабре 2023 г. при повторной ФГДС отмечалась выраженная положительная динамика, эрозии двенадцатиперстной кишки и желудка более не определялись, двенадцатиперстная кишка была свободно проходима для стандартного гастроскопа (ранее осмотр проводился только тонким). На рентгеноскопии пищевода и желудка наблюдалось циркулярное сужение стенотического характера дистальных сегментов пищевода. Пациенту превентивно была выполнена баллонная дилатация двенадцатиперстной кишки (баллон 12 мм).

Результаты исследований от 05.01.2024 суточной мочи: уровень ванилилминдалевой кислоты – 5,9 мг/сут. (1,4–6,5), гомованилиновая кислота – 4,0 мг/сут. (1,4-8,8), 5-гидроксииндолуксусная кислота – 4,9 мг/сут. (2,0–7,0). Анализ крови от 09.01.2024: хромогранин А – более 900 мкг/л (<100), гастрин – 2318 мкЕД/мл (референсный интервал не указан).

В феврале 2024 г. пациент находился на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по поводу гиперпаратиреоза (анамнез гиперпаратиреоза будет описан ниже), в рамках которого его состояние отягощалось частыми рецидивами пищеводно-желудочных кровотечений. На 2-е сутки госпитализации у больного были выявлены эрозивный эзофагит стадии D по Лос-Анджелесской классификации эзофагитов, кровотечение из эрозий пищевода (Форест 1B), эпителиальные образования в области кардиоэзофагеального перехода. Был выполнен гемостаз путем инъекции раствора адреналина и коагуляции с положительным эффектом. Проводилась парентеральная терапия ИПП с положительной динамикой (на контрольной ФГДС – стадия рубцевания). По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости с забрюшинным пространством с контрастным усилением визуализировано несколько образований хвоста и головки поджелудочной железы до 16 × 13 × 12 мм. В анализах крови уровень гастрина составил 859,0 пг/мл (13,0 –115,0). Пациент консультирован онкологом, на основании полученных ранее клинико-лабораторных данных состояние было расценено как синдром Золлингера – Эллисона на фоне множественных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудка с гиперсекрецией гастрина. В связи с этим больному был назначен октреотид длительного действия 20 мг подкожно1 раз в 28 дней (выполнена однократная инъекция 02.02.2024).

В тот же период времени (16.02.2024) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведена ПЭТ-КТ всего тела с 68Ga-DOTA-TATE, по данным которой обнаружено наличие опухолевой ткани с высокой активностью радиофармпрепарата в поджелудочной железе, в парагастральном лимфоузле. Также была рекомендована консервативная терапия октреотидом пролонгированного действия 30 мг 1 раз в 28 дней, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости 1 раз в 3 мес., в плане – консультация хирурга для решения вопроса о биопсии поджелудочной железы.

В дальнейшем в связи со стенозом пищевода на фоне рубцовых стриктур пациенту выполнялись неоднократные баллонные дилатации. Так, в марте 2024 г. он был госпитализирован в ГКБ им. В.П. Демихова с жалобами на невозможность глотания пищи и воды. По данным ФГДС выявлено, что просвет пищевода деформирован, циркулярно сужен до 5 мм, провести аппарат за область сужения не удалось. Слизистая в области сужения эрозирована, рубцово изменена (заключение: эрозивный рефлюкс-эзофагит, рубцовая деформация и сужение пищевода). Сделано эндоскопическое бужирование стриктур анастомозов: выполнена дилатация стриктуры пищевода, после чего бронхоскопом удалось пройти за область сужения. Позже, 05.04.2024, по данным ФГДС обнаружена стриктура 8 мм средней трети пищевода на фоне рубцевания язв пищевода, проведена баллонная дилатация стриктуры до 13 мм. 26.04.2024 в ГБУЗ ГКБ им. Юдина выполнено стентирование пищевода. Через месяц, со слов пациента, при контрольном обследовании у него была выявлена миграция стента в желудок. С 17.06.2024 по 20.06.2024 больной находился к ГБУЗ ГКБ им. Юдина; согласно медицинской документации, у него были обнаружены стеноз пищевода до 5–7 мм, дислокация ранее установленного стента. От дальнейшего лечения, в том числе оперативного, пациент отказался. А по результатам ФГДС от 05.07.2024 – рубцовая стриктура пищевода. Рекомендована дальнейшая консультация хирурга для определения тактики лечения (возможное бужирование / хирургическое лечение).

Следует отметить, что по данным медицинской документации инъекции октреотида длительного действия выполнялись пациенту нерегулярно, с интервалом более 1 мес. Кроме того, в связи с трудностью проглатывания пищи препараты ИПП больной большую часть времени не принимал.

Первичный гиперпаратиреоз

В период госпитализации в гастроэнтерологический стационар осенью 2023 г. у пациента было выявлено повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) до 1147 пг/мл (референсный интервал не указан), уровень кальция ионизированного составил 2,080 ммоль/л, кальция в суточной моче – 828 ммоль/л (диурез – 4800 мл), креатинина – 143 мкмоль/л, калия – 2,89 ммоль/л. Данные МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением от 20.10.2023: снижение высоты позвонков, утолщение кортикальных пластинок по типу «рамки», в подвздошных костях, в 5, 7 и 8 ребрах слева – многочисленные гиперденсивные образования с нечетким контуром (mts?). Результаты остеосцинтиграфии от ноября 2023 г. в режиме «все тело»: патологические очаги гиперфиксации радиофармпрепарата в теле и рукоятке грудины до 3,4 см, в средних отделах крестца очаг до 3 см, в крыльях подвздошных костей множественные очаги до 2,6 см. Учитывая лабораторную картину первичного гиперпаратиреоза, для снижения уровня кальция до решения вопроса об оперативном вмешательстве была инициирована терапия цинакальцетом (обладает кальцимиметическим действием) 30 мг 2 раза в сутки.

В последующем в ходе госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в феврале 2024 г. был подтвержден первичный гиперпаратиреоз: повышение ПТГ до 460 пг/мл, нормокальциемия по альбумин-скорректированному кальцию – 2,32 ммоль/л (на фоне приема цинакальцета 60 мг в сутки), нормофосфатемия (0,96 ммоль/л). Во время этой же госпитализации также был проведен скрининг осложнений первичного гиперпаратиреоза: фильтрационная функция почек не снижена (расчетная скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI 96 мл/мин/1,73 м^2), при МСКТ данных в пользу нефролитиаза/нефрокальциноза не получено. По результатам денситометрии отмечалось снижение минеральной плотности костной ткани ниже ожидаемых по возрасту значений (по Z-критерию) в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), в проксимальном отделе правой бедренной кости, в дистальном отделе левого предплечья (минимально до -3,4 SD). На рентгенографии позвонков грудного и поясничного отделов выявлены компрессионные переломы тел позвонков Т 8–12, L1–L5. Для топической диагностики первичного гиперпаратиреоза были сделаны ультразвуковое исследование щитовидной и паращитовидных желез и компьютерная томография шеи с контрастным усилением: визуализированы образования пяти околощитовидных желез (по латеральному контуру нижнего полюса правой доли 14 × 14 × 21 мм, книзу от нижнего полюса правой доли – 12 × 11 × 17 мм, кзади от нижнего полюса левой доли – 13 × 20 × 23 мм, книзу от нижнего полюса левой доли – 10 ×15 × 10 мм, в переднем средостении – образование 9 × 8 × 9 мм).

В рамках данной госпитализации был проведен врачебный консилиум, по результатам которого с учетом более длительного периода реабилитации и рисков пери- и послеоперационных осложнений при потенциальном оперативном вмешательстве по поводу нейроэндокринного новообразования поджелудочной железы в сравнении с операцией по поводу первичного гиперпаратиреоза, данных о более тяжелом течении синдрома Золлингера – Эллисона на фоне активного первичного гиперпаратиреоза было принято решение в качестве первого этапа провести тотальную паратиреоидэктомию. Выполнено удаление 5 измененных ОЩЖ. Уровень ПТГ после операции составил 6,95 пг/мл, что указывает на развитие послеоперационного гипопаратиреоза. В связи с этим пациенту была назначена терапия: холекальциферол 5000 МЕ, альфакальцидол 2 мкг, кальция карбонат 1000 мг 3 раза в день во время приема пищи.

В марте 2024 г. на второй день госпитализации в ГКБ им. В.П. Демихова (в рамках которой проводилось бужирование пищевода по поводу стеноза, см. выше) у пациента в кровати развился тонико-клонический припадок с потерей сознания, пеной изо рта. Консультирован неврологом, с противосудорожной целью введен раствор диазепама (сибазона) 5 мг/мл внутривенно с положительным эффектом. По результатам МСКТ головного мозга данных в пользу острой внутричерепной патологии не получено. Данные лабораторных исследований: ионизированный кальций – 0,66 мМоль/л (1,15–1,29), магний – 0,15 ммоль/л (0,53–1,11), альбумин – 34,89 г/л (35–60), кальций общий – 1,18 ммоль/л (2,2–2,65), пролактин – 282,61 нг/мг (3–16,5). При сборе анамнеза установлено, что пациент назначенной ранее (в феврале 2024 г. после паратиреоидэктомии) терапии препаратами кальция и альфакальцидола не придерживался, принимал только карбонат кальция (до 30 таблеток). Более того, пациент продолжал периодический прием цинакальцета 30 мг 2 раза в сутки, который ему был рекомендован до оперативного лечения гиперпаратиреоза. На этом фоне он отмечал постоянное онемение лица и языка, частые судороги конечностей, скованность при движениях, шаткость походки на протяжении последнего месяца. В связи с выявленной гипокальциемией в стационаре проводилась терапия препаратами кальция для парентерального введения: кальция глюконат 40,0 мг + натрия хлорид 200,0 мл 2 раза в день внутривенно ежедневно. В последующем доза кальция

глюконата была увеличена до 80,0 мг 2 раза в день внутривенно. После стабилизации состояния пациент был переведен на пероральный прием препаратов кальция (кальция карбонат 1000 мг 3 раза в день), альфакальцидола 1 мкг 2 раза в сутки, колекальциферола 5000 МЕ в сутки. Также пациенту были рекомендованы препараты магния, учитывая наличие гипомагниемии (вероятно, на фоне длительного приема препаратов ИПП).

После выписки из ГКБ им. В.П. Демихова с 29.03.2024 по 01.04.2024 пациент находился на стационарном лечении в Юсуповской больнице. На фоне применения кальция карбонат 3 г в сутки, 80 мл раствора глюконата кальция утром и вечером, альфакальцидола 2 мкг в сутки, колекальциферола 10 капель в сутки были получены следующие лабораторные показатели: кальций общий – 1,35 ммоль/л (2,15–2,5), кальций ионизированный – 0,75 ммоль/л (1,18–1,32), 25(OH)витамин D – 32,7 нг/мл, фосфор – 2,06 ммоль/л (0,78–1,42).

04.04.2024 пациент консультирован эндокринологом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, ему рекомендован прием кальция карбоната 600 мг – 3 таблетки утром, 2 таблетки в обед, 3 таблетки вечером (суточная доза – 4800 мг), альфакальцидола – 1,5 мкг утром, 1 мкг в обед, 1 мкг вечером, 0,5 мкг на ночь (суточная доза – 4 мкг), магний 50 мг – 2 таблетки утром, днем, на ночь. При контроле от 26.04.2024: кальций общий – 2,34 ммоль/л (2,10–2,60); от 27.04.2024: кальций общий – 2,04 ммоль/л (2,10–2,60).

В последующем пациент принимал колекальциферол 5000 МЕ утром, альфакальцидол 6 капель 3 раза в день (1,5 мкг), кальция карбонат 1200 мг 3 раза в день. На этом фоне онемение и судороги отсутствовали.

Аденома гипофиза

Пациент в течение 8 лет наблюдается по поводу макроаденомы гипофиза, отмечалось повышение уровня пролактина, медикаментозная терапия до 2024 г. не назначалась. Лабораторные данные от 2023 г.: пролактин – 5160 мМЕ/л, кортизол крови – 337 нмоль/л (126–640), лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 0,6 МЕ/л (1,7–8,6), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – менее 0,66 МЕ/л (1,5–9,8), тиреотропный гормон – 1,5 мкМЕ/мл.

В ходе госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в феврале 2024 г. выполнена магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастным усилением: картина кистозно-солидного образования селлярной области (размерами 29 × 19 × 24 мм) с супра-, анте-, инфра-, латероселлярным распространением (наиболее соответствует энцефалоцеле, но нельзя исключить, что кистозно-солидный компонент по периферии представляет собой ткань аденомы). С целью уточнения гормональной активности исследован уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (87,13 нг/мл, данных в пользу акромегалии не получено), выявлена гиперпролактинемия (1796 мЕд/л), которая была расценена как вторичная на фоне масс-эффекта опухоли. По результатам гормонального исследования также установлено повышение уровня кортизола слюны вечером до 24,58 нмоль/л, кортизола в крови вечером – до 680,9 нмоль/л, кортизола в суточной моче – до 680,9 нмоль/л, отсутствие подавления кортизола в ходе теста с 1 мг дексаметазона (256 нмоль/л), сохранный ритм адренокортикотропного гормона (вечером – 3,71 пг/мл, утром – 8,15 пг/мл; ранее на фоне активного желудочного кровотечения, до инъекции аналогов соматостатина этот показатель составлял 92,16 пг/мл). При МСКТ образования надпочечников не визуализированы. Динамика снижения уровня адренокортикотропного гормона, отсутствие типичных клинических проявлений гиперкортицизма, незначительное повышение уровня кортизола в суточной моче позволили предположить наличие функционального гиперкортицизма на фоне отягощенного соматического состояния пациента, был рекомендован контроль лабораторных показателей в динамике после стабилизации состояния. Кроме того, был диагностирован гипогонадотропный гипогонадизм: снижение ЛГ до 1,53 Ед/л, ФСГ до 1,3 ЕД/л, тестостерона до 1,72 нмоль/л. Больной консультирован офтальмологом, заподозрена частичная атрофия зрительного нерва, выявлена битемпоральная гемианопсия, рекомендовано наблюдение. Консультирован врачом-нейрохирургом: убедительных данных в пользу хиазмального синдрома не получено, ввиду отсутствия убедительных сведений о наличии гормональной активности образования гипофиза в настоящий момент оперативное лечение не показано, рекомендовано динамическое наблюдение.

В рамках госпитализации в ГКБ им. В.П. Демихова в марте 2023 г. у пациента сохранялся повышенный уровень пролактина – 282,6 нг/мл (3–16,5 нг/мл). В связи с этим ему была рекомендована терапии каберголином 0,5 мг в неделю с последующим динамическим контролем, которой, как в последующем выяснилось, пациент не придерживался.

В июле 2024 г. пациент снова был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Уровень пролактина составил 4650 мЕд/л, данных в пользу эндогенного гиперкортицизма не получено. Рекомендованы терапия каберголином 0,5 мг в неделю и динамический мониторинг.

Для подтверждения синдромальной формы патологии, учитывая мультифокальный характер поражения, выполнено секвенирование гена MEN1 от 22.02.2024: в гене MEN1 (NM 001370259.2) в 4 экзоне обнаружена дупликация одного нуклеотида c.684dup p.(Arg229AlafsTer3) в гетерозиготном состоянии, патогенная.

Обсуждение

Описанный клинический случай демонстрирует пример тяжелого течения синдрома МЭН-1 с классическими компонентами, включающими опухоль поджелудочной железы, первичный гиперпаратиреоз и аденому гипофиза. Диагноз был подтвержден в результате молекулярно-генетического исследования. Определение носительства мутации MEN1 имеет важное значение в диагностике таких пациентов, поскольку известно, что в таких случаях проявление эндокринных и неэндокринных опухолей характеризуется более агрессивным течением, мультицентричностью, худшим ответом на медикаментозную терапию. В данном наблюдении была установлена редкая нетипичная мутация в гене MEN1, которая является патогенной и ранее была описана в научной медицинской литературе [4]. Однако следует учитывать, что 10–30% пациентов с диагностированным синдромом МЭН-1 не имеют выявленных мутаций гена MEN1 [5]. Такие варианты синдрома называются фенокопиями и представляют некоторые сложности в плане выявления, так как их проявления и семейная распространенность остаются неясными.

Наибольший вклад в тяжесть состояния описываемого мужчины молодого возраста вносили гастринпродуцирующие НЭО желудка, поджелудочной железы, осложненные СЗЭ, эпителиальные образования в области кардиоэзофагеального перехода, двенадцатиперстной кишки. Течение СЗЭ у пациента протекало крайне агрессивно с частыми рецидивами язв ЖКТ, которые осложнялись кровотечениями и выраженными рубцовыми стриктурами. С одной стороны, наблюдавшийся больной нуждался в комплексной медикаментозной терапии, с другой – сложности с проглатыванием на фоне повторяющихся стенозов пищевода в большинстве случаев препятствовали регулярному приему препаратов. Для снижения выраженности проявлений СЗЭ на фоне НЭО поджелудочной железы пациенту неоднократно назначалась терапия пролонгированными формами аналогов соматостатина, которые он проводил нерегулярно (не более 3 инъекций за период наблюдения), что снижало эффективность контроля состояния.

НЭО поджелудочной железы при синдроме МЭН-1 встречаются в 30–75% клинически явных случаев (в 80–90% случаев – по данным аутопсийных исследований) [6]. Особенностями МЭН-ассоциированных опухолей поджелудочной железы, как и в случае нашего пациента, являются их мультифокальность и расположение на всем ее протяжении. Клиническая характеристика зависит от продуцируемых энтеропанкреатической опухолью гормонов: инсулина, проинсулина, глюкагона, соматостатина, гастрина, вазоактивного интестинального пептида, серотонина, кальцитонина, нейротензина, грелина, хромогранина А или В [3]. Гастриномы проявляются СЗЭ, клиническая картина которого связана с гиперсекрецией гастрина и соответственно избыточной продукцией соляной кислоты париетальными клетками желудка. К классическим проявлениям СЗЭ относятся язвенная болезнь тяжелого течения (характерны высокая кислотность желудочного сока, множественность и низкое расположение язв), диарея (может быть интермиттирующая), а также стеаторея. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки сопровождаются болями в эпигастрии. Заподозрить СЗЭ в этих случаях помогает агрессивное течение с частыми обострениями (3 и более в год) и/или невосприимчивость к традиционным методам лечения. Помимо этого, условная особенность СЗЭ заключается в том, что у большей части пациентов (50–90%) не обнаруживается *Helicobacter pylori*, кроме того, у этих пациентов наблюдаются эпизоды рвоты кислым желудочным содержимым на высоте болей. В дальнейшем, по мере прогрессирования СЗЭ, боли могут приобретать постоянный характер. У части пациентов (18–29%) на момент установления диагноза СЗЭ дефекты слизистой оболочки желудка могут не выявляться, что обусловлено как цикличным характером болезни, так и длительным применением ИПП [7].

Таким образом, заподозрить СЗЭ можно у пациентов с тяжелой, *H. pylori*-негативной и резистентной к терапии язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, с тяжелым рефлюкс-эзофагитом, имеющим агрессивное течение и частые рецидивы.

Сложной проблемой остается выбор оптимальной тактики лечения СЗЭ при МЭН-1, так как, по данным литературы, около 70–80% гастринов является злокачественными и характеризуются наличием метастазов в лимфатических узлах и/или печени, хотя первичная опухоль может быть 1–2 мм в размере [8–11], что, вероятно, имело место и в описанном клиническом случае. В большинстве случаев рекомендуется длительная фармакотерапия ИПП, особенно при легком течении заболевания [6]. Также для купирования гормональной активности НЭО поджелудочной железы в ряде случаев может быть эффективно применение аналогов соматостатина пролонгированного действия, который был назначен и наблюдавшемуся больному. Оценить эффективность октреотида в полной мере было сложно ввиду нерегулярного использования инъекций препарата пациентом. Для решения вопроса о выполнении биопсии поджелудочной железы и определения дальнейшей тактики ведения больному запланирована консультация хирурга-онколога в специализированном центре.

Что касается первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), то обычно это первое лабораторное и/или клиническое проявление у пациентов с синдромом МЭН-1. Особенностями ПГПТ в этом случае являются возраст развития от 20 до 25 лет, а также наличие преимущественно множественных аденом около-

щитовидных желез, чему сопутствует повышенная продукция ПТГ. При этом наблюдается более мягкое течение заболевания, менее значительное увеличение содержания кальция по сравнению со спорадическими случаями. Основным методом лечения ПГПТ у пациентов с MEN1 служит хирургическое удаление паращитовидных желез (паратиреоидэктомия). В описанном клиническом примере у пациента наступила ремиссия после удаления аденом левой нижней, правой нижней и атипично расположенной левой, атипической аденомы левой верхней и правой верхней околощитовидных желез, развился послеоперационный гипопаратиреоз. Состояние пациента осложнялось тем, что изначально он некорректно применял назначенную ему терапию (не принимал активные и нативные формы препаратов витамина D), а в последующем возникли трудности с достижением целевых значений уровня кальция и купированием симптомов гипокальциемии даже на фоне приема больших нестандартных доз препаратов кальция и альфакальцидола. Неэффективность терапии может препаратами кальция, а также развитие сопутствующей гипомагниемии могут объясняться постоянным приемом ИПП. Кроме того, у пациента на фоне ПГПТ развились такие осложнения, как фиброзно-кистозный остеит и тяжелый остеопороз смешанного генеза с компрессионными переломами позвонков в грудном и поясничном отделах позвоночника, которые также усугубляли его состояние.

Аденомы гипофиза – второй по распространенности тип опухолей, связанных с синдромом МЭН-1 (более 30%), среди которых наиболее часто встречаются пролактиномы. У пациентов с пролактиномами развивается характерная клиническая картина гиперпролактинемии – бесплодие, аменорея, галакторея, снижение либидо, остеопороз, увеличение массы тела, нервно-психические нарушения. В целом тактика введения при опухолях гипофиза, вызванных МЭН-1, не отличается от таковой при спорадических формах болезни. Особенностью пролактином при МЭН-1 является их устойчивость к терапии аналогами дофамина. В описанном случае у пациента также имела место пролактинома, однако отсутствие должного медикаментозного лечения не позволяет судить об эффективности терапии в конкретном случае. Исходно гиперпролактинемия была расценена как масс-эффект опухоли, в связи с чем терапия не назначалась. В последующем при подтверждении стойкого характера гиперпролактинемии и отрицательной динамики уровня пролактина в крови был назначен каберголин, однако пациент не инициировал прием препарата на протяжении более 3 мес. На фоне масс-эффекта опухоли у него развились частичная атрофия зрительного нерва, битемпоральная гемианопсия. В плане динамическая оценка аденомы гипофиза на фоне вновь назначенной в июле 2024 г. терапии агонистами дофамина через полгода для решения вопроса о необходимости нейрохирургического вмешательства.

Заключение

На примере приведенного клинического случая показаны сложности ведения пациентов с синдромом МЭН-1, связанные с полиорганным поражением и зачастую взаимоусугубляющим влиянием патологических состояний у одного пациента. Важное значение имеет ранее выявление характерных компонентов синдрома для своевременного лечения и профилактики осложнений. Сочетание нескольких эндокринных расстройств позволяет заподозрить синдромальные формы расстройств, которые требуют комплексного обследования и лечения. Скрининг мутаций в гене MEN1 необходимо проводить у следующих пациентов: с двумя и более опухолями, характерными для синдрома МЭН-1 (при манифестации множественного поражения эндокринных желез в возрасте до 30 лет мутации гена MEN1 выявляются в 100% случаев); с множественными опухолями околощитовидных желез; с манифестацией ПГПТ в возрасте до 40 лет; с истинным рецидивом ПГПТ после радикального оперативного лечения; с гастриномой или множественными панкреатическими опухолями (в любом возрасте); с семейным изолированным гиперпаратиреозом; у родственников первой линии пациента с верифицированной генетической мутацией MEN1.

Литература/References

1. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Нейроэндокринные опухоли. 2020. ID: 610. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/610_1.
2. Geslot A, Vialon M, Caron P et al. New therapies for patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Ann Endocrinol (Paris). 2021; 82(2): 112–20. doi: 10.1016/j.ando.2021.03.005.
3. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(12): 5658–71. doi: 10.1210/jcem.86.12.8070.
4. Peppa M, Boutati E, Kamakari S et al. Novel germline mutations of the MEN1 gene in Greek families with multiple endocrine neoplasia type 1. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 70(1): 75–81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03308.x.
5. de Laat JM, van der Luijt RB, Pieterman CR et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. BMC Med. 2016; 14(1): 182. doi: 10.1186/s12916-016-0708-1.
6. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al.; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(9): 2990–3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230.
7. Massironi S, Rossi RE, Ferrero S et al. An esophageal gastrointestinal stromal tumor in a patient with MEN1-related pancreatic gastrinoma: An unusual association and review of the literature. J Cancer Res Ther. 2014; 10(2): 443–45. doi: 10.4103/0973-1482.136685.
8. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. Cancer. 2008; 113(7 Suppl): 1807–43. doi: 10.1002/cncr.23648.
9. Lopez CL, Falconi M, Waldmann J et al. Partial pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. Ann Surg. 2013; 257(2): 308–14. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182536339.
10. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: Distinct clinico-pathological and epidemiological features. World J Gastroenterol. 2006; 12(34): 5440–46. doi: 10.3748/wjg.v12.i34.5440.
11. Anlauf M, Enosawa T, Henopp T et al. Primary lymph node gastrinoma or occult duodenal microgastrinoma with lymph node metastases in a MEN1 patient: the need for a systematic search for the primary tumor. Am J Surg Pathol. 2008; 32(7): 1101–5. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181655811.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Focus Эндокринология».
***Ахмедова Аминат Ахмедовна** – клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: ostmgtpre@gmail.com
Расулов Магомед Абдулович – клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: damn1hero@mail.ru
Ушанова Фатима Омариевна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru
*Автор, ответственный за переписку: ostmgtpre@gmail.com

Рукопись получена 19.07.2024. **Рецензия получена** 04.09.2024. **Принята к публикации** 21.09.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.
***Aminat A. Akmedova** – Clinical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ostmgtpre@gmail.com
Magomed A. Rasulov – Clinical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: damn1hero@mail.ru
Fatima O. Ushanova – Can.Sci. (Med.), Associate Professor, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru
*Corresponding author: ostmgtpre@gmail.com

Received: 19.07.2024. **Revision Received:** 04.09.2024. **Accepted: 21.09.2024.**

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-12
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай / Clinical case

GCK-MODY: описание клинического случая

Малиевская Р.И., Малиевский О.А., Моругова Т.В.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

В настоящее время моногенные формы сахарного диабета составляют до 6,5% всех случаев диабета у детей и подростков. Среди 14 идентифицированных в настоящее время типов MODY-диабета наиболее распространены *HNF4a*-, *GCK*- и *HNF1a*-MODY. Среди последних *GCK*-MODY имеет наиболее мягкое течение, зачастую не требующее медикаментозной терапии, с благоприятным прогнозом в отношении микро- и макрососудистых осложнений. Развитие молекулярной генетики позволяет более точно верифицировать различные типы сахарного диабета с прогнозированием течения заболевания, определить тактику терапии и проводить медико-генетическое консультирование семьи. Цель статьи – представить данные динамического наблюдения за семьей с GCK-MODY диабетом.

Ключевые слова: дети, взрослые, GCK-MODY, беременность.

Для цитирования: Малиевская Р.И., Малиевский О.А., Моругова Т.В. *GCK*-MODY: описание клинического случая. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 92–95. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-12

GCK-MODY: Clinical case report

Malievskaya R.I., Malievskiy O.A., Morugova T.V.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Currently, monogenic forms of diabetes mellitus account for up to 6.5% of all cases of diabetes in children and adolescents. Among the 14 currently identified types of MODY diabetes, the most common are *HNF4a*-, *GCK*-, and *HNF1a*-MODY. Among the latter, *GCK*-MODY has the mildest course, often not requiring drug therapy, with a favorable prognosis in terms of micro- and macrovascular complications. The development of molecular genetics makes it possible to more accurately verify various types of diabetes mellitus, predict the course of the disease, determine treatment tactics, and conduct medical genetic counseling for families. The aim of the article: to present follow-up data from a family with GCK-MODY diabetes.

Keywords: children, adults, GCK-MODY, pregnancy.

For citation: Malievskaya R.I., Malievskiy O.A., Morugova T.V. *GCK*-MODY: clinical case report. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 92–95. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-12

Введение

С интенсивным развитием в последние годы молекулярной генетики представления о частоте различных типов сахарного диабета (СД) существенно изменились. В структуре СД у детей и подростков моногенные формы, в том числе MODY-диабет, составляют примерно 2,5–6,5% [1, 2]. MODY-диабет (диабет взрослого типа у молодых, англ. MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young) представляет собой группу моногенных нарушений углеводного обмена с аутосомно-доминантным типом наследования, причинами которых могут являться генетические дефекты системы каналов и транспортных белков, ферментов, приводящих к дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Характерные особенности MODY-диабета включают отсутствие специфичных для СД 1 типа антител, признаков инсулинорезисентности, ожирения, сохранную секрецию инсулина с низкой потребностью в экзогенном инсулине, аутосомно-доминантный тип наследования [3]. Однако имеются сообщения о возникновении мутаций *de novo* в ряде генов, вызывающих это заболевание [4]. Несмотря на наличие ряда описанных характерных критериев, «золотым стандартом» в диагностике MODY-диабета остается молекулярно-генетическое исследование с выявлением мутаций в соответствующих генах [3].

Выделение отдельных типов MODY-диабета позволяет прогнозировать клиническое течение заболевания, назначать патогенетически обоснованную терапию, проводить медико-генетическое консультирование в семьях [3].

В настоящее время описано 14 вариантов MODY-диабета [3]. Среди последних наиболее распространены *HNF4a-, GCK-, HNF1a*-MODY (MODY 1, 2 и 3 соответственно), составляющие до 99% всех типов заболевания. В данной статье приведено описание течения семейного случая диабета *GCK*-MODY.

Описание клинического случая

Пациент, мальчик 13 лет, впервые обследован в возрасте 10 лет по поводу жажды и прибавки в весе. Из анамнеза известно, что ребенок родился на сроке 40 нед. с длиной тела 53 см (SDS 1,24) и весом 3250 г (SDS - 0,74), что соответствует норме. У мамы во время беременности нарушений углеводного обмена выявлено не было. Уровень глюкозы у ребенка ранее не измерялся.

При осмотре эндокринологом рост соответствовал норме для данного возраста и пола (SDS роста +0,8). Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределение по абдоминальному типу. SDS индекса массы тела (ИМТ) составил +2,1, что соответствовало 1-й степени ожирения. Черного акантоза не было. Уровень глюкозы в плазме венозной крови – 7,5 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 6,2%. Уровень антител к тирозинфосфатазе (IA-2) – 0,02 МЕ/мл. Данные перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты перорального глюкозотолерантного теста наблюдавшегося пациента (1,75 г/кг)

Время, мин/показатель	0	60	120
Глюкоза, ммоль/л	7,79	11,5	10,93
Инсулин, мкМЕ/мл	7,71	30,96	20,4

Индексы инсулинорезистентности соответствовали норме: HOMA-IR 2,7 (норма <3,0), Caro 1,01 (норма >0,3). Колебания гликемии в течение дня были следующими: 6,1 – 5,4 – 4,8 – 7,0 – 6,0 – 5,8 ммоль/л.

Липидный профиль без отклонений от нормы: холестерин – 4,6 ммоль/л, триглицериды – 0,82 ммоль/л. В общем анализе мочи удельный вес 1029, глюкоза и кетоны не обнаружены. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, печень, почки, поджелудочная железа, почки без патологии.

У родной сестры пациента повышение глюкозы в цельной капиллярной крови до 6,5 ммоль/л натощак впервые отмечено в возрасте 2 лет (согласно данным амбулаторной карты), по поводу которого дальнейшее обследование не производилось. Лишь при выявлении повышенного уровня глюкозы крови у брата девочка была обследована педиатром в возрасте 16 лет. На момент обследования активных жалоб не предъявляла. Девочка родилась на сроке 39 нед. с длиной тела 51 см (SDS 0,91) и весом 3120 г (SDS -0,39). Во время этой беременности у мамы нарушений углеводного обмена выявлено не было. Объективно: SDS роста -0,3, SDS ИМТ + 1,16. При лабораторном исследовании: гликемия натощак – 6,8 ммоль/л, HbA1c – 6,9%. Уровень IA-2 – 0,02 МЕ/мл. Результаты ПГТТ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты перорального глюкозотолерантного теста сестры наблюдавшегося пациента (75 г)

Время, мин/показатель	0	60	120
Глюкоза, ммоль/л	7,6	11,9	13,78
Инсулин, мкМЕ/мл	2,76	14,2	4,7

Индексы инсулинорезистентности: HOMA-IR 0,9 (норма <3,0), Caro 2,75 (норма >0,3).

Колебания гликемии в течение дня: 6,3 – 5,4 – 5,4 – 6,1 – 4,2 – 7,0 ммоль/л.

По результатам исследования липидного обмена отклонений не выявлено: холестерин – 4,26 ммоль/л, триглицериды – 0,79 ммоль/л. В общем анализе мочи удельный вес 1013, глюкоза и кетоны не обнаружены. На УЗИ органов брюшной полости и почек структурных особенностей не выявлено.

Ввиду наличия непрогрессирующей гипергликемии у обоих детей было проведено обследование родителей. У матери глюкоза плазмы крови натощак составила 5,7 ммоль/л, уровень HbA1c – 5,13%, у отца – 7,19 ммоль/л и 6,99% соответственно. ИМТ отца 23,3 кг/м^2. Отец жалоб не предъявлял. Впервые повышенный уровень глюкозы крови натощак был выявлен у него в молодом возрасте, однако дополнительные обследования по этому поводу не выполнялись. Ожирения в анамнезе не отмечалось. У бабушки детей по отцовской линии диагностирован СД 2 типа. При этом у нее отсутствуют избыточная масса тела/ожирение, клинико-лабораторные признаки инсулинорезистентности (черный акантоз, артериальная гипертензия, повышенный уровень триглицеридов, сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, гиперинсулинемия), сахароснижающие препараты она не получает. Генеалогическое дерево семьи представлено на рисунке 1.

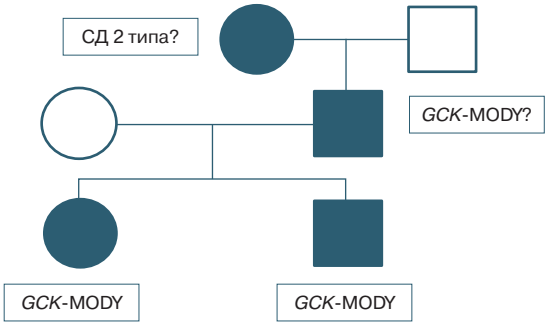


Рисунок 1. Генеалогическое дерево семьи

С учетом наличия гипергликемии у обоих сибсов и их отца без клинической манифестации диабета, отсутствия антител к тирозинфосфатазе был заподозрен MODY-диабет. Проведена молекулярно-генетическая диагностика панели «Сахарный диабет» в ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России. У обоих детей в гене *GCK* в экзоне 5 выявлен гетерозиготный вариант c.571C>T: p.R191W. Данный вариант описан как патогенный для *GCK*-MODY 2.

Принимая во внимание наличие избыточного веса, пациентам рекомендовано питание с ограничением быстроусваиваемых углеводов, жиров, увеличение интенсивности физических нагрузок. Сахароснижающая терапия не назначалась. Ввиду наличия одной и той же мутации у обоих сибсов отцу детей рекомендовано молекулярно-генетическое исследование данного гена с определением конкретной мутации.

При динамическом обследовании в 2023 г. у отца детей уровень глюкозы плазмы крови натощак –

до 7,3 ммоль/л, при нарушении диеты после еды – до 8,7 ммоль/л, уровень HbA1c – 6,5%, ИМТ 24 кг/м^2. Клинических симптомов гипергликемии нет, сахароснижающую терапию не получает. Микро-и макрососудистых осложнений диабета не обнаружено. Молекулярно-генетическое исследование гена *GCK* не проведено.

В настоящее время девочке 19 лет. ИМТ 21 кг/м^2, уровень HbA1c – 6,3%, глюкоза плазмы натощак – до 6,7 ммоль/л, на фоне эмоциональных стрессов повышается до 10 ммоль/л. Сахароснижающая терапия не проводится. Микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета нет.

Мальчику 13 лет. ИМТ 20 кг/м^2, SDS ИМТ +1,13. Уровень HbA1c – 6,4%, глюкоза плазмы натощак – до 7,2 ммоль/л. Сахароснижающая терапия не проводится. Микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета нет.

Обсуждение

Частота встречаемости *GCK*-MODY среди всех типов MODY-диабета в России и за рубежом составляет 50–84,7% [5, 7].

Ген *GCK* расположен на хромосоме 7p13 и экспрессируется в поджелудочной железе, печени, гипоталамусе, α-клетках поджелудочной железы и кодирует фермент глюкокиназу, участвующую в фосфорилировании глюкозы и образовании глюкозо-6-фосфата. Фосфорилирование глюкозы меняется пропорционально изменению ее концентрации в крови. Глюкокиназа не ингибируется произведенным ею глюкозо-6-фосфатом, что обеспечивает ферменту постоянную активность несмотря на интенсивный гликолиз. Таким образом, этот фермент является основным сенсором глюкозы в организме человека и даже небольшие колебания его активности изменяют порог стимулированной глюкозой секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. Образовавшийся в результате гликолиза пируват окисляется в цикле трикарбоновых кислот с образованием аднозинтрифосфата (АТФ). Повышение АТФ – основной сигнальный путь высвобождения инсулина, связанного с АТФ-зависимыми калиевыми каналами.

Гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации приводят к развитию перманентного неонатального СД, тогда как *GCK*-MODY развивается вследствие инактивирующей гетерозиготной мутации в гене *GCK*. Выявленная у наших пациентов мутация c.571C>T относится к миссенс-мутациям, наиболее часто (84,4%) встречающимся при *GCK*-MODY, а мутации в экзонах 5 и 7 являются наиболее распространенными [8].

При сниженной активности глюкокиназы в β-клетках для реакции фосфорилирования глюкозы и последующей секреции инсулина необходимы более высокие уровни гликемии. В печени отмечаются усиленный гликогенолиз после еды и снижение продукции гликогена, обусловливая повышение гликемии после еды [9].

По сравнению с другими типами MODY-диабета *GCK*-MODY имеет самое мягкое течение: он может протекать асимптоматически либо с симптомами полиурии, полидипсии, похудания [6]. Поскольку при *GCK*-MODY отмечается уровень гипергликемии, недостаточный для преодоления почечного порога, осмотические симптомы (полиурия, полидипсия) и потеря веса наблюдаются редко. В связи с этим у большинства пациентов диагноз устанавливается случайно. ИМТ чаще нормальный, однако могут иметь место ожирение/избыточная масса тела, инсулинорезистентность. Поэтому рост распространенности ожирения среди населения делает невозможным исключение этого типа диабета только на основании ожирения. Для пациентов с данным типом диабета характерен отягощенный наследственный анамнез по СД [6, 10]. В отличие от СД 1 типа, у людей с *GCK*-MODY в большинстве случаев отсутствуют положительные панкреатические антитела, но у 1% пациентов обнаруживаются положительные аутоантитела (особенно к глутаматдекарбоксилазе). Пороки развития внутренних органов для *GCK*-MODY не типичны. Наблюдается широкий диапазон возраста манифестации клинических симптомов, составляющий от 6 мес. до 16,5 лет [6]. В случае описанной нами семьи родители не были осведомлены о том, что у дочери с возраста 2 лет отмечался повышенный уровень гликемии, поскольку никаких жалоб до момента постановки диагноза в возрасте 16 лет девочка не предъявляла. Вместе с тем ее младшего брата беспокоила жажда. Оба ребенка на момент постановки диагноза имели избыточный вес без инсулинорезистентности. У обоих детей при обследовании выявлены уровни гликемии, соответствующие критериям СД. Нарушения углеводного обмена при *GCK*-MODY могут проявляться мягкой гипергликемией натощак, нарушенной толерантностью к глюкозе, гликемией, соответствующей диабетическим значениям [6].

Несмотря на раннюю манифестацию и длительное течение СД у девочки (в течение 17 лет), у нее не обнаружено развитие микро- и макрососудистых осложнений, что характерно *GCK*-MODY [11]. Похожая картина отмечается и у отца детей. Несмотря на отсутствие молекулярно-генетического исследования, можно предположить наличие у него *GCK*-MODY.

Как правило, ввиду стабильной гликемии пациенты с этим типом диабета не нуждаются в медикаментозной терапии [12]. Однако в редких случаях для достижения нормогликемии может потребоваться назначение пероральных сахароснижающих препаратов или инсулинотерапии [6, 10].

В отличие от СД 2 типа, инактивирующие мутации *GCK* не связаны с ожирением. В то же время наличие *GCK*-MODY не исключает возможности одновременного развития СД 2 типа в более позднем возрасте, который встречается с той же частотой, что и в общей популяции [13]. Поэтому при первичном обследовании пациентам были даны рекомендации по модификации образа жизни для предотвращения дальнейшего набора веса и развития инсулинорезистентности. В динамике у девочки отмечена нормализация ИМТ, а вес мальчи-

Таблица 3. Возможные влияния наследования мутации в гене GCK на развитие плода

GCK-MODY (+) мать, *GCK*-MODY (-) плод	*GCK*-MODY (+) мать *GCK*-MODY (+) плод (мутантный аллель по материнской / отцовской линии / *de novo*). *GCK*-MODY(-) мать, *GCK*-MODY(-) плод	*GCK*-MODY (-) мать *GCK*-MODY (+) плод (мутантный аллель по отцовской линии / *de novo*). *GCK*-MODY (+) мать с ошибочно диагностированным гестационным сахарным диабетом и получающая лечение инсулином, *GCK*-MODY (-) плод
Макросомия	Нормосомия	Микросомия

ка перешел из категории «ожирения» в «избыточную массу тела». Пациентам рекомендовано продолжить соблюдение рационального питания с ограничением быстроусваиваемых углеводов и выполнение ежедневных физических нагрузок.

У мамы обе беременности проходили на фоне нормогликемии. Оба ребенка рождены без выраженных отклонений в росте и массе тела. Однако необходимо иметь в виду возможность развития микросомии у плода, так как нормального уровня гликемии у матери недостаточно для стимуляции секреции инсулина у плода [14]. С целью выявления микросомии используется ультразвуковой контроль параметров роста плода.

Также необходимо учитывать особенности ведения беременности у нашей пациентки в будущем (девушке 19 лет), обусловленные наличием у нее *GCK*-MODY. В случае отсутствия у плода *GCK*-MODY существует риск развития макросомии, обусловленный тем, что хроническая гипергликемия матери будет стимулировать секрецию инсулина у плода. Если же плод будет иметь *GCK*-MODY, то его развитие не нарушится. Возможные влияния наличия *GCK*-MODY на показатели развития плода отражены в таблице 3 [15].

Заключение

Таким образом, молекулярно-генетическое тестирование необходимо рассматривать как основной инструмент диагностики *GCK*-MODY среди взрослых и детей, у которых есть вероятность наличия мутации (на основании описанных выше клинических особенностей), что может определить рациональное лечение и тактику наблюдения за пациентами.

Литература/References

1. Johansson BB, Irgens HU, Molnes J et al. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian childhood diabetes registry. Diabetologia. 2017; 60(4): 625–35. doi: 10.1007/s00125-016-4167-1.
2. Shepherd M, Shields B, Hammersley S et al. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the U.K. pediatric diabetes population with monogenic diabetes. Diabetes Care. 2016; 39(11): 1879–88. doi: 10.2337/dc16-0645.
3. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2022; 23(8): 1188–211. doi: 10.1111/pedi.13426.
4. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. Diabetologia. 2014; 57(3): 480–84. doi: 10.1007/s00125-013-3119-2.
5. Mozzillo E, Salzano G, Barbetti F et al. Survey on etiological diagnosis of diabetes in 1244 Italian diabetic children and adolescents: Impact of access to genetic testing. Diabetes Res Clin Pract. 2015; 107(3): e15-8. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.003.
6. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И. с соавт. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов. Сахарный диабет. 2022; 25(2): 145–154. doi: 10.14341/DM12819.
7. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России. Проблемы эндокринологии. 2015; 61(5): 14–25. doi: 10.14341/probl201561514-25.
8. Zhou Y, Wang S, Wu J, Dong J, Liao L. MODY2 in Asia: analysis of GCK mutations and clinical characteristics. Endocr Connect. 2020 May;9(5):471-478. doi: 10.1530/EC-20-0074.
9. Li Z, Li K, Sun Y et al. Mutations in GCK may lead to MODY2 by reducing glycogen synthesis. Adv Biol (Weinh). 2022; 6(11): e2200097. doi: 10.1002/adbi.202200097.
10. Овсянникова А.К., Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е. с соавт. Течение GCK-MODY диабета у лиц старше 18 лет: данные проспективного наблюдения. Сахарный диабет. 2021; 24(2): 133–140. doi: 10.14341/DM12319.
11. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged mild hyperglycemia. JAMA. 2014; 311(3): 279–86. doi: 10.1001/jama.2013.283980.
12. Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Chakera AJ, Colclough K, Ellard S, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. Diabetologia. 2014;57:54–56. doi: 10.1007/s00125-013-3075-x.
13. Fendler W, Malachowska B, Baranowska-Jazwiecka A et al. Population-based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY. Diabet Med. 2014; 31(7): 881–83. doi: 10.1111/dme.12449.
14. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. Diabetes Care. 2015; 38(7): 1383–92. doi: 10.2337/dc14-2769.
15. Hulín J, Skopkova M, Valkovicova T et al. Clinical implications of the glucokinase impaired function – GCK MODY today. Physiol Res. 2020; 69(6): 995–1011. doi: 10.33549/physiolres.934487.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Малиевская Рамзия Илюсовна** – ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-9841-0611; e-mail: ramsiya1987@mail.ru

Малиевский Олег Артурович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-2599-0867; e-mail: malievsky@list.ru

Моругова Татьяна Вячеславовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7405-486X; e-mail: tmorugova@yandex.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: ramsiya1987@mail.ru

Рукопись получена 16.03.2024. **Рецензия получена** 24.04.2024. **Принята к публикации** 24.06.2024.

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

***Ramzia I. Malievskaya** – assistant at the Department of Endocrinology, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0001-9841-0611; e-mail: ramsiya1987@mail.ru

Oleg A. Malievsky – MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0003-2599-0867; e-mail: malievsky@list.ru

Tatyana V. Morugova – MD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0001-7405-486X; e-mail: tmorugova@yandex.ru

*Corresponding author: ramsiya1987@mail.ru

Received: 16.03.2024. **Revision Received:** 24.04.2024. **Accepted: 24.06.2024.**

ДЛЯ ВАШИХ РАБОЧИХ ЗАМЕТОК

Роль времени в целевом диапазоне в комплексной оценке гликемического контроля

В Международном консенсусе по времени в целевом диапазоне и в клинических рекомендациях по СД **снижение вариабельности и оптимизация времени в целевом** диапазоне являются **ключевыми аспектами эффективности управления диабетом** у пациентов с СД1 и СД2[1,2].

Больший процент времени в целевом диапазоне был ассоциирован **со снижением рисков развития серьезных сердечно-сосудистых событий на 31 %** по сравнению с меньшим процентом времени в целевом диапазоне у пациентов с СД2°[3].

Каждое **снижение показателя времени в целевом диапазоне на 10 %** ассоциировалось со следующим риском[#]:

У пациентов с СД1

+64 %

повышенный риск **развития ретинопатии**[##,4]

cОР (95 % ДИ): 1,64 (1,51—1,78)

+40 %

повышенный риск **развития микроальбуминурии**[##,4]

cОР (95 % ДИ): 1,40 (1,25—1,56)

У пациентов с СД2 и ХБП

+25 %

повышенный риск развития **периферической нейропатии**[###,5]

ОШ (95 % ДИ): 1,25 (1,02—1,52)

У пациентов с СД2

+8 %

повышенный риск **смертности по любой причине**[####,6]

ОР (95 % ДИ): 1,08 (1,05—1,12)

+5 %

повышенный риск **смертности от ССЗ**[####,6]

ОР (95 % ДИ): 1,05 (1,00—1,11)

Достижение HbA1c < 7 %[7,8,9], времени в целевом диапазоне > 70 %[7-11] и коэффициента вариации ≤ 36[7-11] помогает улучшить исходы пациентов[4-7,12].

ДИ — доверительный интервал. ОР — относительный риск. ОШ — отношение шансов. СД — сахарный диабет. СД1 — сахарный диабет 1-го типа. СД2 — сахарный диабет 2-го типа. cОР — снижение относительного риска. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. ХБП — хроническая болезнь почек. HbA1c — гликированный гемоглобин (A1c). ИМТ — индекс массы тела. DCCT — the Diabetes Control and Complications Trial (исследование по контролю диабета и его осложнений). ETDRS — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (исследование раннего лечения диабетической ретинопатии). MACE — major adverse cardiovascular events (серьезные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы). TIR — time in range (время в целевом диапазоне).

1. Monnier L., Colette C. Diabetes & Metabolism. 2018; 44: 313–319. 2. Дедов И. И., Шестаков М. В., Майоров А. Ю. (ред). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск (дополненный). М., 2021. 3. Bergenstal R. et al. Presentation was presented at the 80th scientific sessions of the American Diabetes Association. 12–16 June 2020. 21-LB. 4. Beck R. W. et al. Diabetes Care. 2019; 42: 400–405. 5. Mayeda L. et al. BMJ Open Diab Res Care. 2020; 8:e000991. 6. Lu J. et al. Diabetes Care. 2021; 44(2): 549-555. 7. ADA. Diabetes Care. 2020; 43 (Suppl1). 8. Danne T. et al. Diabetes Care. 2017; 40: 1631–40. 9. Monnier L. et al. Diabetes Metab. 2018; 44: 97–100. 10. Battelino T. et al. Diabetes Care. 2019; 42: 1593–1603. 11. Rayman G. Br J Diabetes. 2016; 16(Suppl1): S3-S6. 12. Runge A. S. et al. Clin Diabetes. 2018; 36: 112–119.

° > 70 % vs ≤ 50 %. Ретроспективное исследование с использованием результатов исследования DEVOTE при участии 5644 пациентов с СД2 с восьмиточечным гликемическим профилем. Отдельные значения TIR рассчитывали как долю восьмиточечного гликемического профиля, находящуюся в пределах целевого диапазона (расчетный TIR). Для определения связи между расчетным TIR и временем до возникновения первого MACE, тяжелого гипогликемического эпизода и микрососудистого явления (ретинопатия и ХБП) использовали модель Кокса. Отношение рисков рассчитывали для пациентов с показателем TIR на уровне > 70 % vs TIR ≤ 70 %, а также с показателем TIR на уровне > 70 % и TIR > 50 %, но ≤ 70 % vs TIR ≤ 50 %. При корректировании результатов анализов относительно характеристик на исходном уровне отношения рисков оказались сопоставимыми.

[#] Отдельный ретроспективный анализ с использованием набора данных исследования DCCT для оценки связи показателя TIR в диапазоне 70–180 мг/дл (3,9–10 ммоль/л) с развитием или прогрессированием ретинопатии и микроальбуминурии с целью валидации TIR в качестве показателя. Критериям исхода в виде ретинопатии соответствовал 271 пациент из общей выборки в количестве 1 440 участников (19 %), а критериям исхода в виде микроальбуминурии соответствовали 116 пациентов из общей выборки в количестве 1 283 (9 %). Среднее значение TIR в семиточечных профилях в выборке из 1 440 пациентов составило 41 ± 16 %;

[##] На основе дискретных моделей пропорциональной регрессии рисков Кокса с применением время-зависимой версии каждого показателя гликемического профиля, стратифицированного по уровню ретинопатии в исследовании ETDRS на исходном уровне и скорректированного с учетом экспозиции глюкозы до проведения исследования DCCT, характеризуемой предшествующей продолжительностью диабета, отдельно для основной и дополнительной когорты; p < 0,001.

[###] Скорректировано с учетом возраста, пола и расы.

[####] На основе ограниченного кубического сплайна, встроенного в зависимую от времени модель Кокса. Скорректировано с учетом возраста, пола, наличия привычки курения, продолжительности диабета, ИМТ, систолического артериального давления, уровня триглицеридов, холестерина ЛПВП и холестерина ЛПНП, наличия в анамнезе онкологических заболеваний и ССЗ, а также применения гипотензивных препаратов, аспирина и статинов.

АО «Санофи Россия», 125009, г. Москва, ул. Тверская, д.22. Тел: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11
MAT-RU-2300512-1.0-03.2023

Реклама

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). ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.
Регистрационный номер ЛП-№(005264). 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 полипептида-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 неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД 2 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. Нежелательные реакции, отмеченные в плацебо-контролируемых исследованиях1 дапаглифлозина и при пострегистрационном наблюдении, приведены далее по тексту. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. 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*,2,4; нечасто** – грибковые инфекционные заболевания**; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)[2,5]. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином)[1]; нечасто** – снижение ОЦК[2,5], жажда**; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД 2 типа)[2,6-11]. 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[1]; 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*[,5]; 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[2], дислипидемия[2]; нечасто** – повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии**[,2], 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, тригонит, уретрит, инфекция почек и простатит. 5. Снижение ОЦК включает, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия. 6. Полиурия включает предпочтительные термины: поллакиурия, 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, зудящая сыпь, макулёзная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулёзная сыпь, везикулёзная 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 схожей 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. ДНР отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулёзная 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 схожей 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. Общая характеристика лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5мг ,10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(005264)-(РТ-RU) от 22.04.2024 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.
** 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 общей характеристике лекарственного препарата Форсига.

1. Wiviott S.D 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. Общая характеристика лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5мг ,10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(005264)-(РТ-RU) от 22.04.2024 https://astrazeneca.ru/api/media/%D0%9E%D0%A5%D0%9B%D0%9F__%D0%A4%D0%BE%D1%80%D1%81%D0%88%D0%B3%D0%B0__%D0%BE%D1%82__22.04.2024_fcwcjen.pdf. 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 общей характеристикой лекарственного препарата Форсига (дапаглифлозин).
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКО», 30 этаж
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
RU-22812. Дата одобрения: 22.10.2024. Дата истечения: 21.10.2026.

Реклама

AstraZeneca