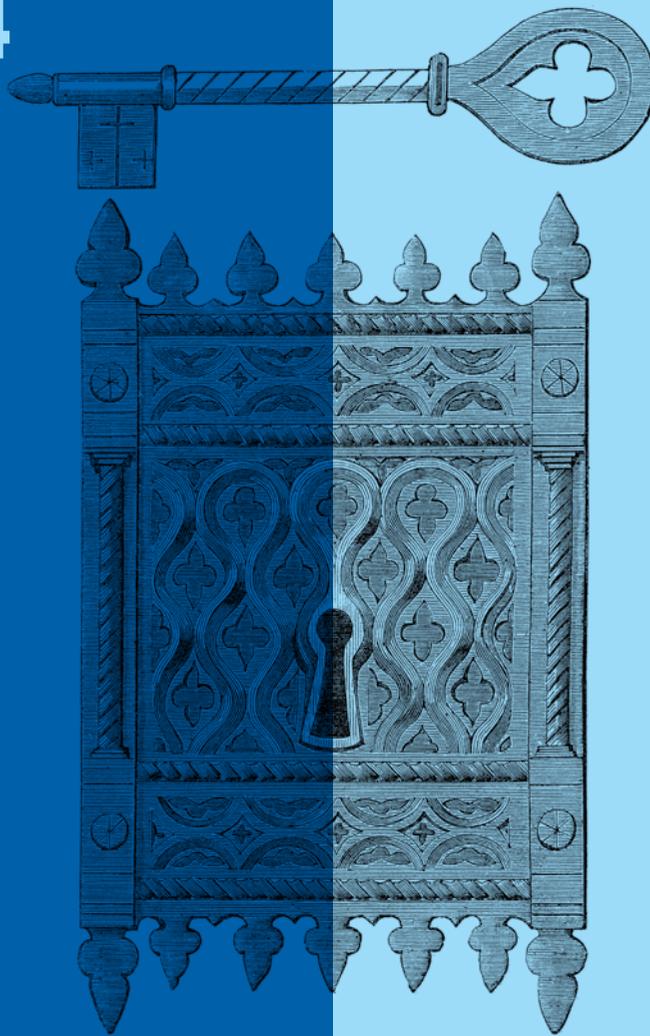


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

52

ТОМ 20
2024

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 6

Опыт применения
российского
препарата семаглутида
у полиморбидных
пациентов
с сахарным диабетом
2 типа

6

Актуальные вопросы
диагностики
и терапии
гиперкальциемии

14

Подходы к ведению
больных гипотиреозом
с позиции обновленных
клинических
рекомендаций

32



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

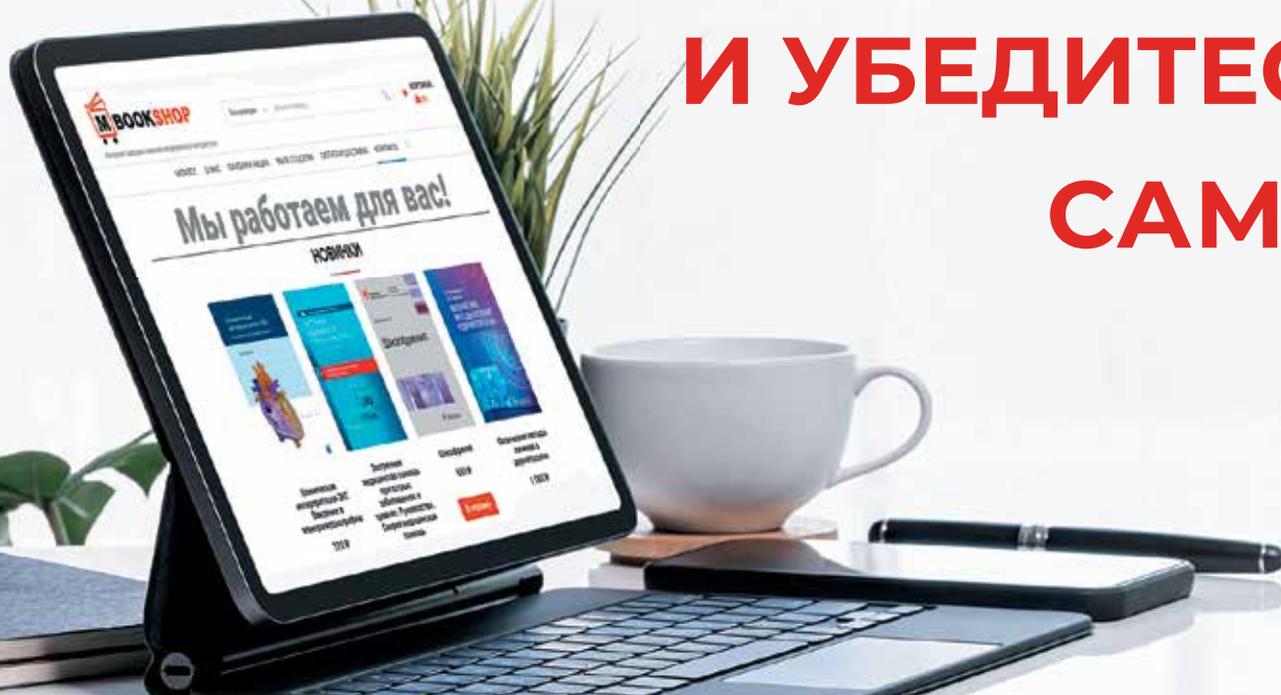
- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!



Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 52.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

**Научный редактор направления
«Эндокринология»**
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта
«Эндокринология»**
Г. МАНУКЯН
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.А. БОКЕРИЯ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Л. БОКЕРИЯ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. ВАСЮК, д.м.н., профессор (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 52.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

**Scientific Editor
for 'Endocrinology'**
А.М. МКРТУМЯН, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager
'Endocrinology'**
G. MANUKYAN
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Leo A. BOKERIA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga L. BOKERIA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. VASUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМІРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Е. ЧАЗОВА, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, Г.А. БАРЫШНИКОВА,
С.А. БОЙЦОВ, Л.А. БОКЕРИЯ, О.Л. БОКЕРИЯ, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО,
И.Е. ЧАЗОВА, Е.В. ШЛЯХТО

Неврология и психиатрия

Неврология
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina E. CHAZOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
N.S. TATAURSHCHIKOVA, I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, G.A. BARYSHNIKOVA,
S.A. BOYTISOV, L.A. BOKERIA, O.L. BOKERIA, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,
A.S. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO,
I.E. CHAZOVA, Ye.V. SHLYAKHTO

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРЦОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, В.М. ДЕЛЯГИН, Л.Н. МАЗАНКОВА,
Е.В. МЕЛЕХИНА, А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА,
Н.В. СКРИПЧЕНКО, А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, V.M. DELYAGIN, L.N. MAZANKOVA,
Ye.V. MELEKHINA, A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA,
N.V. SKRIPCHENKO, A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors O. GLAZKOVA, V. KALININA, Ye. PERVUSHINA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Тираж 23 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 23 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клиническая практика

О.В. ЗАНОЗИНА, Ю.А. СОРОКИНА, Е.В. КАЛУГИНА,
С.Д. ЖУК, Н.Н. ПЛАСТОВА, Н.Ю. ТАРАДАЙКО,
А.А. МОСИНА, С.А. СУХАНОВ, Н.А. ДУБОВА
Опыт применения российского препарата семаглутида
в реальной клинической практике 6

Лекции для врачей

Е.В. БИРЮКОВА, М.В. ШИНКИН
Гиперкальциемия как актуальная междисциплинарная
проблема: вопросы диагностики и терапии 14

Медицинский форум

Предиабет: старые задачи – новые решения 26
Гипотиреоз: путь к компенсации 32
Anti-age медицина: фокус на здоровое долголетие 36

Contents

Clinical Practice

O.V. ZANOZINA, Yu.A. SOROKINA, Ye.V. KALUGINA,
S.D. ZHUK, N.N. PLASTOVA, N.Yu. TARADAYKO,
A.A. MOSINA, S.A. SUKHANOV, N.A. DUBOVA
Russian-Made Pharmedication Semaglutide
in True Clinical Practice

Clinical Lectures

Ye.V. BIRYUKOVA, M.V. SHINKIN
Hypercalcemia as an Actual Interdisciplinary Problem:
Diagnostics and Management

Medical Forum

Prediabetes: Old Problems – New Solutions
Hypothyroidism: the Path to Compensation
Anti-age Medicine: Focus on the Healthy Longevity



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта¹

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

РЕКЛАМА

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

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547.

Дата последнего утверждения/пересмотра: 13.12.2023. Информация для специалистов здравоохранения.



¹ Приволжский
исследовательский
медицинский
университет

² Нижегородская
областная
клиническая
больница
им. Н.А. Семашко

Опыт применения российского препарата семаглутида в реальной клинической практике

О.В. Занозина, д.м.н., проф.^{1,2}, Ю.А. Сорокина, к.б.н.¹, Е.В. Калугина²,
С.Д. Жук², Н.Н. Пластова², Н.Ю. Тарадайко², А.А. Мосина¹,
С.А. Суханов¹, Н.А. Дубова²

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Занозина, zwx2@mail.ru

Для цитирования: Занозина О.В., Сорокина Ю.А., Калугина Е.В. и др. Опыт применения российского препарата семаглутида в реальной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (52): 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-52-6-12

Прорывом в лечении сахарного диабета (СД) 2 типа стала разработка революционных препаратов – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, одним из которых является семаглутид. Эффективность и безопасность семаглутида для подкожного введения последовательно доказаны в серии клинических многоцентровых многонациональных рандомизированных контролируемых исследований, таких как SUSTAIN (десять клинических исследований фазы III с участием более чем 10 000 пациентов с СД 2 типа) и STEP (пять клинических исследований с участием более чем 4988 лиц как без, так и с СД 2 типа). Кроме того, в исследованиях выявлены многочисленные положительные плейотропные эффекты семаглутида, что позволяет лучше управлять СД 2 типа. Отсутствие препарата в арсенале эндокринологов может затруднить оказание своевременной и качественной медицинской помощи пациентам и таким образом препятствовать ожидаемому увеличению продолжительности и качества их жизни. С учетом жизненной необходимости обеспечения лиц с СД 2 типа семаглутидом в России был воспроизведен, а в конце 2023 г. зарегистрирован препарат Семавик® (GP40221) (ООО «Герофарм»). Продемонстрирована высокая степень сопоставимости биоэквивалента препарату сравнения Оземпик® (компания «Ново Нордиск А/С») в отношении характеристик действующего вещества, примесей и состава вспомогательных веществ. Кроме того, российские исследователи установили нейропротективный потенциал препарата Семавик®, а также оценили возможность его применения при ожирении. В статье рассмотрен опыт использования препарата Семавик® у ко- и полиморбидных пациентов с СД 2 типа. Инициация данной терапии проводилась на базе эндокринологического отделения Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, семаглутид, Семавик



Сахарный диабет (СД) – одна из самых актуальных проблем современности с учетом стремительных темпов его распространения, ранней инвалидизации больных и повышенного риска сердечно-сосудистой смерти [1]. У пациентов с СД ведущую позицию среди болезней системы кровообращения занимает хроническая сердечная недостаточность, далее по значимости следуют атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения и острые сердечно-сосудистые события (нарушение ритма сердца, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок, отек мозга). Кумулятивно они становятся причиной смерти 38,6% пациентов с СД 1 типа и 50,9% пациентов с СД 2 типа [1]. Установлено, что инициатором и катализатором полифункциональных нарушений служит именно ожирение.

Как следствие, не так давно глюкозоцентричная стратегия терапии СД сменилась на органопротективную и расширились терапевтические горизонты. Речь, в частности, идет о смещении фокуса в сторону управления рисками сердечно-сосудистых событий и смерти и особой роли в этом процессе, согласно результатам многочисленных клинических исследований, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) [2]. Данные препараты признаны приоритетными у лиц с СД и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями [3].

Одним из препаратов данного класса является семаглутид. Он относится к аналогам нативного человеческого ГПП-1 и обладает высокой (94%) степенью структурной гомологии с ним. Пролонгированное воздействие позволяет вводить препарат один раз в неделю.

Эффективность и безопасность семаглутида для подкожного применения последовательно оценивались в серии клинических исследований SUSTAIN (десять клинических исследований фазы III с участием более чем 10 тыс. пациентов с СД 2 типа) [2]. Главным результатом исследований стало значимое, максимальное по сравнению с другими современными сахароснижающими препаратами снижение частоты больших сердечно-сосудистых событий (МАСЕ). Так, риск наступления МАСЕ у применявших семаглутид уменьшился на 26% (отношение шансов 0,74 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,58–0,95; $p < 0,001$) по сравнению с получавшими плацебо, прежде всего вследствие снижения риска развития нефатального инсульта на 39% и нефатального инфаркта миокарда на 26%. Предполагается, что кардио- и вазопротекция была достигнута за счет улучшения контроля углеводного обмена, выраженного снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), уменьшения массы тела и систолического артериального давления (на 2,4–5,1 и 2,7–7,3 мм рт. ст. для доз 0,5 и 1,0 мг/нед соответственно) [2], а также за счет снижения на 49% относительного риска

наступления событий, связанных с окклюзией малых сосудов в головном мозге, и на 33% относительной частоты процедур, связанных с реваскуляризацией миокарда [4].

Семаглутид и снижение веса

Эффективность и безопасность применения агонистов рецепторов ГПП-1, в частности семаглутида, у лиц с избыточной массой тела или ожирением с и без СД 2 типа были доказаны в серии рандомизированных клинических исследований STEP, в рамках которых еженедельно вводили инъекции препарата в максимальной дозе 2,4 мг [5]. Во всех исследованиях STEP подкожное введение семаглутида в дозе 2,4 мг/нед неизменно приводило к снижению веса в среднем на 14,9–17,4% у пациентов без СД и улучшению кардиометаболических факторов риска, физических функций и качества жизни [6]. В частности, применение семаглутида в течение 68 недель в исследовании STEP 8 у лиц без СД 2 типа способствовало снижению массы тела в среднем на 15,8% [7], а в исследовании STEP 2 у лиц с СД 2 типа – на 9,6% [8].

При сравнении эффективности семаглутида с эффективностью других агонистов рецепторов ГПП-1 установлено явное его преимущество. Так, согласно результатам метаанализа, включившего девять исследований с участием 5445 пациентов, средний возраст которых составлял 60,01 (55,5–70,0) года, со средней продолжительностью наблюдения 32,5 (4,0–58,7) недели, семаглутид, лираглутид, дулаглутид, тирзепатид и эксенатид ассоциировались со снижением веса в среднем на 4,81, 2,81, 4,03, 9,7 и 1,9 кг соответственно [9]. В ходе проведения другого метаанализа, включившего пять рандомизированных клинических исследований с общим количеством участников 4421, потеря веса в среднем составила 11,4% от исходного [10].

Результаты рандомизированных исследований подтверждают превосходство семаглутида в отношении снижения веса при СД 2 типа перед другими агонистами рецепторов ГПП-1, но не перед тирзепатидом [11].

Семаглутид и неалкогольная жировая болезнь печени

В одном из исследований было продемонстрировано, что лечение семаглутидом заметно улучшало показатели ферментов печени, а также метаболические параметры у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) или неалкогольным стеатогепатитом [12].

Согласно результатам другого исследования, в котором 1164 пациента с НАЖБП применяли семаглутид в течение 68 недель, препарат значимо снижал уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и С-реактивного белка у лиц с СД 2 типа и/или ожирением [8]. Аналогичные данные были получены в ходе наблюдения за 50 пациентами в течение шести месяцев [13]. При этом начальная доза препарата составляла 0,25 мг/нед, через четыре недели его дозу увеличили



до 0,5 мг/нед, а затем также через четыре недели – до 1,0 мг/нед (при необходимости). Улучшение лабораторных параметров под влиянием семаглутида при титрации дозы отмечено и в других исследованиях [14, 15]. Высказано предположение, что под воздействием семаглутида возможно обратное развитие метаболически ассоциированной жировой болезни печени [16].

Первый российский семаглутид

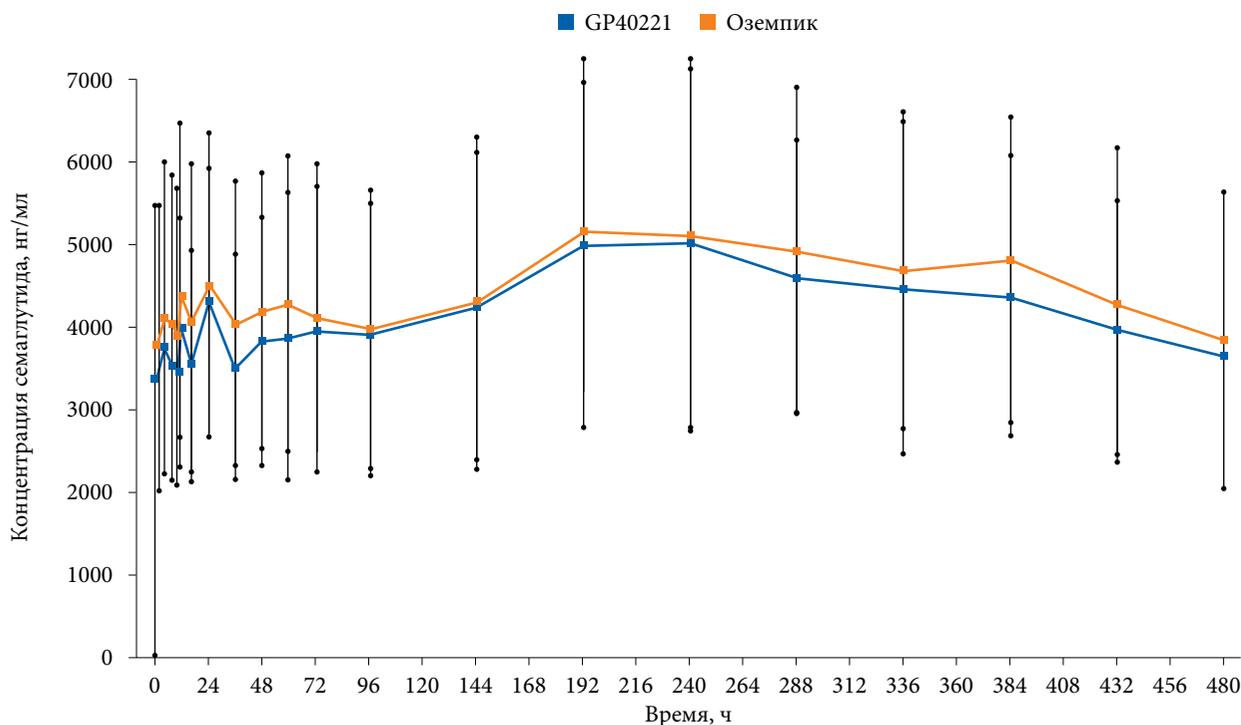
Разработка воспроизведенного препарата, содержащего семаглутид, является актуальной задачей, решение которой позволит увеличить доступность такого лечения в Российской Федерации. Данную задачу взяла на себя российская компания «Герофарм». И в конце 2023 г. в России был зарегистрирован препарат Семавик® (GP40221).

На сегодняшний день показана высокая степень сопоставимости биоэквивалента препарату сравнения в отношении характеристик действующего вещества, примесей и состава вспомогательных веществ [4]. В исследование включали здоровых добровольцев – мужчин европеоидной расы в возрасте от 18 до 45 лет с индексом массы тела (ИМТ) от 18,5 до 29,9 кг/м². Тестируемый препарат – Семавик® (GP40221), раствор для подкожного введения, 1,34 мг/мл (ООО «Герофарм», Россия). В качестве препарата сравнения выбран Оземпик®, раствор для подкожного введения, 1,34 мг/мл (компания «Ново Нордиск А/С», Дания). В зависимости от группы было назначено однократное введение тестируемого препарата или препарата сравнения в одинаковой дозе 0,50 мг в область подкожной жировой

клетчатки передней брюшной стенки [17]. Установлено, что значения 90% ДИ для отношений геометрических средних основных фармакокинетических параметров семаглутида укладываются в допустимые границы 80,00–125,00%. Был сделан вывод, что препараты Семавик® (GP40221) (ООО «Герофарм», Россия) и Оземпик® (компания «Ново Нордиск А/С», Дания) могут быть признаны биоэквивалентными и одинаково безопасными (рисунок) [17].

В настоящее время также проведено сравнительное исследование фармакокинетики, биоэквивалентности, безопасности и переносимости содержащих семаглутид препаратов GP40221 (ООО «Герофарм», Россия) и Вегови® (компания «Ново Нордиск», Дания) в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл (дозы 0,25 и 0,50 мг соответственно) у здоровых добровольцев при однократном введении натошак. Необходимо отметить, что препарат Вегови® одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США именно для борьбы с ожирением. Концентрацию семаглутида в биообразцах сыворотки крови человека определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Значения 90% ДИ для отношений геометрических средних основных параметров фармакокинетики сравниваемых препаратов и их безопасность оказались сопоставимыми [18].

Нейропротективный потенциал препарата Семавик® был доказан Т.Л. Кароновой и соавт. (2024 г.). В эксперименте сравнивались защитные свойства препаратов Семавик® и Оземпик® при их применении до воспроизведения ишемического инсульта у крыс.



Усредненные фармакокинетические профили «концентрация – время» семаглутида в сыворотке крови добровольцев



При использовании препарата Семавик® отмечалось уменьшение тяжести инсульта, что проявлялось как в виде снижения объема некроза, так и в виде улучшения неврологического статуса. Авторами работы был сделан вывод, что нейротропный потенциал Семавик® сопоставим с таковым препарата Оземпик® и превосходит таковой метформина. При этом данный защитный эффект не связан с влиянием лекарственных средств на гликемический профиль [19].

Препарат Семавик® также был взят на вооружение гинекологами и репродуктологами [20].

В марте 2024 г. начато активное внедрение препарата Семавик® в ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (НОКБ им. Н.А. Семашко). Данное учреждение одним из первых стало использовать Семавик® в Нижегородской области.

В настоящее время в Нижегородской области препарат Семавик® применяют 184 пациента.

Клиническое наблюдение

Ниже приводится несколько клинических случаев применения препарата Семавик®.

Клинический случай 1. Пациентка С. 63 лет, неработающая пенсионерка.

Диагноз: СД 2 типа, осложненный дистальной диабетической сенсорной полиневропатией нижних конечностей, НАЖБП, дислипидемия, гиперурикемия, целевой уровень HbA1c – менее 7%, морбидное ожирение, синдром Пиквика, бронхиальная астма, смешанная форма, тяжелое течение, гормонозависимая, неконтролируемая, хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная недостаточность второй степени, синдром обструктивного апноэ сна, гипертоническая болезнь второй степени, риск четвертый, целевое артериальное давление – 120–129/70–79 мм рт. ст., пупочная грыжа больших размеров (планируется оперативное лечение).

Больная страдает СД 2 типа около двух лет. Принимала метформин в дозе 2000 мг/сут. Гликемия – 6–7 ммоль/л, однако беспокоил жидкий стул, дискомфорт, лабораторно – лактат до 4 ммоль/л. В амбулаторном режиме дозу метформина уменьшили до 1000 мг/сут.

В течение двух последних лет вес значительно не изменялся и составлял 136 кг.

Общий анализ крови от 4 сентября 2024 г.: гемоглобин – 136 г/л, эритроциты – $4,37 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $5,86 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 216×10^9 /л, моноциты – 10,5%, эозинофилы – 4,8%, нейтрофилы – 60,2%, гематокрит – 0,436 Ед.

Общий анализ мочи от 4 сентября 2024 г.: удельный вес – 1014, эритроциты, лейкоциты, белок, эпителий, кетоны – отрицательно, прозрачность полная. Суточная микроальбуминурия – 5,16 мг/сут.

Биохимия крови от 4 сентября 2024 г.: лактат – 2,08 ммоль/л, общий белок крови – 60,6 г/л, альбумин – 42,6 г/л, α -амилаза – 52,0 Ед/л, общий билирубин – 9,1 мкмоль/л, АЛТ – 62 Ед/л, аспаратаминотрансфераза

(АСТ) – 33,8 Ед/л, γ -глутамилтранспептидаза – 52,3 Ед/л, креатинин – 62 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (по формуле CRD-EPI) – 92,64 мл/мин/1,73 м², мочевины – 2,77 ммоль/л, общий холестерин – 5,58 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 3,268 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 1,53 ммоль/л, триглицериды – 1,72 ммоль/л, липопротеины очень низкой плотности – 0,79 ммоль/л, калий – 4,04 ммоль/л, натрий – 142 ммоль/л, натрийуретический пептид – 186,8 пг/мл.

Исследование углеводного обмена в сентябре 2024 г.: HbA1c – 5,83%, гликемический профиль от 4 сентября – 6,9–6,8–7,2–5,2 ммоль/л, от 11 сентября – 6,1–6,8–6,5–6,4 ммоль/л.

Электрокардиография от 4 сентября 2024 г.: синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений 50–56–62 в минуту. Диффузное нарушение реполяризации миокарда желудочков. Поворот левым желудочком вперед.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 11 сентября 2024 г.: гепатомегалия, диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза, признаки хронического бескаменного холецистита, диффузные изменения поджелудочной железы, умеренные диффузные изменения паренхимы обеих почек.

Назначена терапия: инициация применения препарата Семавик® в условиях эндокринологического отделения НОКБ им. Н.А. Семашко. Начальная доза семаглутида (препарата Семавик®) – 0,25 мг/нед (в стационаре введена дважды), далее – по 0,5 мг/нед, метформин по 500 мг два раза в день плюс гипотензивные препараты (амлодипин, сартаны), аторвастатин, аллопуринол.

Повторно пациентка обратилась к эндокринологу в НОКБ им. Н.А. Семашко 20 ноября 2024 г. с просьбой обеспечить данным препаратом за счет средств бюджета (в амбулаторном режиме покупала препарат самостоятельно).

Таким образом, женщина принимала данный препарат в течение двух месяцев, при этом в дозе 0,25 мг – две недели, в дозе 0,5 мг – шесть недель. На фоне лечения значительно уменьшились тяга к сладкому и масса тела (на 10 кг), что важно в связи с предстоящей операцией (ушивание пупочной грыжи), а также снизилась доза гипотензивных препаратов.

Терапия препаратом Семавик® переносилась хорошо. Побочных реакций отмечено не было.

Согласно данным дневника самоконтроля, гликемия колебалась от 5,8 до 6,8 ммоль/л, гипогликемии отсутствовали.

Однако больная была настроена на более быструю потерю веса, в связи с чем было принято решение увеличить дозу препарата до 1,0 мг/нед.

Таким образом, препарат оказался высокоэффективным и безопасным у пациентки с морбидным ожирением, СД 2 типа, бронхиальной астмой и гигантской пупочной грыжей.



Клинический случай 2. Пациент В. 49 лет.

Диагноз: СД 2 типа, осложненный дистальной диабетической сенсорной полиневропатией нижних конечностей, НАЖБП, целевой уровень HbA1c – менее 7%, морбидное ожирение (ИМТ – 55,56 кг/м²), гипертоническая болезнь второй степени, риск четвертый, целевое артериальное давление – 120–129/70–79 мм рт. ст. Сахарным диабетом 2 типа страдает около семи лет. Принимает метформин в дозе 1000 мг/сут (одна таблетка после ужина).

Исследование углеводного обмена от 2 августа 2024 г.: HbA1c – 6,7%.

Гликемический профиль: натошак – 6,7–5,9 ммоль/л, через два часа после еды – до 6–7 ммоль/л, гипогликемий нет.

В начале августа 2024 г. в условиях эндокринологического отделения НОКБ им. Н.А. Семашко начат прием препарата Семавик® в дозе 0,25 мг/нед.

После выписки из стационара в амбулаторном режиме пациент применял Семавик® в дозе 0,5 мг/нед в течение четырех недель, с сентября 2024 г. – по 1,0 мг/нед в течение шести недель.

За три месяца терапии вес больного снизился с 180 кг до 164 кг. Пациент также отмечал снижение тяги к сладкому. Он стал более активным, его качество жизни улучшилось.

На контрольном визите вес – 164 кг, рост – 180 см, ИМТ – 50,6 кг/м².

Лабораторные показатели: снижение уровня АЛТ с 175 до 74,6 Ед/л, АСТ с 139 до 51,4 Ед/л, креатинин – 69,9 мкмоль/л, СКФ – 120 мл/мин/1,73 м².

Побочных явлений терапии пациент не отмечал, гипогликемий не было.

Применение препарата Семавик® оказалось эффективным и безопасным. Данный препарат стал альтернативой хирургическому лечению.

Клинический случай 3. Пациент А. 53 лет.

Диагноз: СД 2 типа, осложненный дистальной диабетической сенсорной полиневропатией нижних конечностей, хроническая болезнь почек стадии 3аА1,

диабетическая ретинопатия первой стадии, НАЖБП, дислипидемия, целевой уровень HbA1c – менее 7%, ожирение третьей степени, гипертоническая болезнь второй степени, риска четвертый, целевое артериальное давление – 120–129/70–79 мм рт. ст.

Ранее получал ингибитор дипептидилпептидазы 4 и метформин в дозе 2000 мг/сут.

Терапия препаратом Семавик® в дозе 0,25 мг/нед подкожно начата в эндокринологическом отделении НОКБ им. Н.А. Семашко в марте 2024 г., при этом ингибитор дипептидилпептидазы 4 был отменен.

После выписки из стационара больной принимал метформин в дозе 2000 мг/сут плюс Семавик® в дозе 1,0 мг/нед подкожно.

Динамика клинико-лабораторных показателей за шесть месяцев лечения препаратом Семавик® в дозе 1,0 мг/нед в комбинации с метформином в дозе 2000 мг/сут: снижение массы тела с 124 до 104 кг, уровня общего билирубина с 33,4 до 18,0 мкмоль/л, непрямого билирубина с 24,5 до 12,6 мкмоль/л, АЛТ с 49,9 до 27,4 Ед/л, общего холестерина с 3,99 до 3,59 ммоль/л, триглицеридов с 1,41 до 1,26 ммоль/л, ЛПНП с 2,26 до 1,89 мкмоль/л, ЛПВП с 1,09 до 1,13 мкмоль/л, мочевой кислоты с 389 до 296 мкмоль/л, HbA1c – с 7,5 до 6,2%. На фоне лечения качество жизни пациента значительно улучшилось.

Отмечена безопасность препарата Семавик® при длительном применении. Побочных нежелательных явлений не зафиксировано.

Терапия была продолжена в том же объеме. Доза гипотензивных препаратов и статинов не изменена.

Заключение

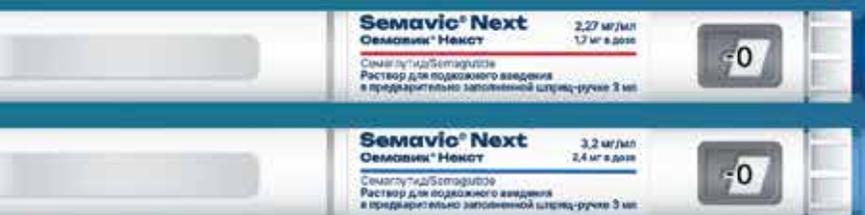
Появление на российском фармацевтическом рынке первого отечественного препарата семаглутида (Семавик®, ООО «Герофарм») позволит проводить современную патогенетическую терапию пациентам с СД 2 типа и ожирением, а также управлять течением грозных хронических заболеваний. 🌟

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. 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.
2. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Эффективность семаглутида в свете доказательной медицины. Медицинский совет. 2023; 17 (6): 264–273.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023; 26 (2S): 1–157.
4. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О., Богачева Т.Л. Семаглутид в терапии СД 2 типа: обзор накопленных данных от идеи создания до настоящего времени. FOCUS Эндокринология. 2023; 4 (3): 13–28.
5. Bergmann N.C., Davies M.J., Lingvay I., Knop F.K. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: a review. Diabetes Obes. Metab. 2023; 25 (1): 1835.
6. Шабутдинова О.Р., Даутов А.Р., Самков А.А. и др. Семаглутид – эффективность в снижении веса и побочные эффекты при применении по данным исследований SUSTAIN, PIONEER, STEP. Проблемы эндокринологии. 2023; 69 (3): 68–82.
7. Rubino D.M., Greenway F.L., Khalid U., et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. JAMA. 2022; 327 (2): 138–150.

Семавик® Next

ВАШ **следующий**
ШАГ К СНИЖЕНИЮ ВЕСА



GEROPH 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)
geropharm.ru

Реклама



- Davies M., Færch L., Jeppesen O.K., et al. Semaglutide 24 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 397 (10278): 971–984.
- Wen J., Nadora D., Bernstein E., et al. Semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 agonists for weight loss in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2024; 16 (9): e69008.
- Gudzune K.A., Kushner R.F. Medications for obesity: a review. *JAMA*. 2024; 332 (7): 571–584.
- Stretton B., Kovoov J., Bacchi S., et al. Weight loss with subcutaneous semaglutide versus other glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review. *Intern. Med. J.* 2023; 53 (8): 1311–1320.
- Alfawaz S., Burzangi A., Esmat A. Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease and beneficial effects of semaglutide: a review. *Cureus*. 2024; 16 (8): e67080.
- Okamoto A., Yokokawa H., Nagamine T., et al. Efficacy and safety of semaglutide in glycemic control, body weight management, lipid profiles and other biomarkers among obese type 2 diabetes patients initiated or switched to semaglutide from other GLP-1 receptor agonists. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2021; 20 (2): 2121–2128.
- Volpe S., Lisco G., Fanelli M., et al. Once-weekly subcutaneous semaglutide improves fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a 52-week prospective real-life study. *Nutrients*. 2022; 14 (21): 4673.
- Schattenberg J., Grønbæk H., Kliens I., et al. Prevalence of, and effect of semaglutide on, features of non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity with and without type 2 diabetes: analysis of data from two randomised placebo-controlled trials using SomaSignal tests. *J. Hepatol.* 2023; 78: 811–812.
- Do A., Zahrawi F., Mehal W.Z. Therapeutic landscape of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). *Nat. Rev. Drug Discov.* 2024.
- Арефьева А.Н., Банко В.В., Садовских М.О., Носков С.М. Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики. *Медицинский совет*. 2023; 17 (16): 77–82.
- Носков С.М., Арефьева А.Н., Банко В.В. и др. Препарат семаглутида для лечения ожирения: результаты двух открытых рандомизированных исследований фармакокинетики. *Медицинский совет*. 2024; 18 (16): 216–222.
- Каронова Т.Л., Мурашева А.В., Тимкина Н.В. и др. Сравнительное исследование нейтропротективного потенциала инъекционных препаратов семаглутида при экспериментальном ишемическом инсульте. *Медицинский совет*. 2024; 18 (16): 163–170.
- Барсуков И.А., Тазина Т.В., Фаниев М.В. Многогранность репродуктивных нарушений у пациентов с ожирением: взгляд эндокринолога, акушера-гинеколога и уролога. *РМЖ. Мать и дитя*. 2024; 7 (3): 248–258.

Russian-Made Pharmpreparation Semaglutide in True Clinical Practice

O.V. Zanozina, MD, PhD, Prof.^{1,2}, Yu.A. Sorokina, PhD¹, Ye.V. Kalugina², S.D. Zhuk², N.N. Plastova², N.Yu. Taradayko², A.A. Mosina¹, S.A. Sukhanov¹, N.A. Dubova²

¹ Privolzhsky Research Medical University

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko

Contact person: Olga V. Zanozina, zwx2@mail.ru

A breakthrough in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) was the emergence of revolutionary drugs, such as glucagon-like peptide 1 receptor agonists, one of which is the semaglutide. The efficacy and safety of subcutaneous semaglutide were consistently assessed in the multicenter, multinational, randomized controlled trials. They are SUSTAIN (ten phase III clinical trials involving more than 10.000 patients with type 2 diabetes) and STEP (five clinical trials involving more than 4.988 patients without and with T2DM). The effectiveness and safety of this drug has been proven. In addition, numerous positive pleiotropic effects of semaglutide have been identified, which makes it possible to better manage T2DM. At the same time, the absence of the drug in the arsenal of endocrinologists will make it difficult to provide timely and high-quality medical care to patients and expect an increase in the duration and quality of life. Considering the vital need to provide patients with T2DM with semaglutide, at the end of 2023 the drug Semavic® (GP40221) was registered in Russia ('Geropharm' LLC, Russia). A high degree of comparability of the bioequivalent to the reference drug (Ozempic®, 'Novo Nordisk') has been shown in terms of the characteristics of the active substance, impurities and composition of excipients. Russian researchers have shown the neuroprotective potential of the drug Semavic®, and studies are being conducted on the possibility of using it in obese patients without diabetes mellitus. Russian researchers have shown the neuroprotective potential of the drug Semavic®, and studies are being conducted on the possibility of using it in obese patients without diabetes mellitus. The article shows the experience of using this drug in co- and multimorbid patients with T2DM. The initiation of this therapy was carried out on the basis of the endocrinology department of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko.

Keywords: diabetes mellitus type 2, obesity, semaglutide, Semavic

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

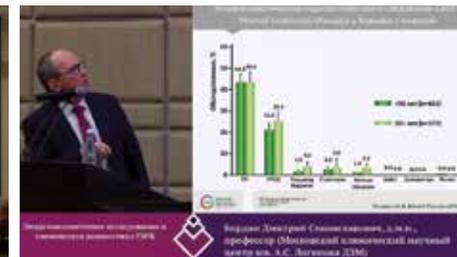


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





Гиперкальциемия как актуальная междисциплинарная проблема: вопросы диагностики и терапии

Е.В. Бирюкова, д.м.н., проф.^{1, 2}, М.В. Шинкин²

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Бирюкова, lena@obsudim.ru

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Гиперкальциемия как актуальная междисциплинарная проблема: вопросы диагностики и терапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (52): 14–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-52-14-24

В статье рассматривается клиническое значение гиперкальциемии – часто встречающегося нарушения электролитного баланса. Представлена физиологическая роль кальция в организме, а также механизмы регуляции кальций-фосфорного обмена, которые обеспечивают поддержание его физиологической концентрации. Особое внимание уделено роли ключевых гормонов, участвующих в этом процессе: паратиреоидного гормона, витамина D и кальцитонина, а также механизмам их действия. Описан широкий спектр причин гиперкальциемии – начиная с более распространенных (первичный гиперпаратиреоз, злокачественные новообразования) и заканчивая редкими (интоксикация витамином D, гранулематозные заболевания и др.). Кроме того, подробно рассмотрены патофизиологические механизмы развития этих состояний. Отмечается также, что гиперкальциемия может быть вызвана одновременным воздействием нескольких провоцирующих факторов. Детально описаны клиническая картина гиперкальциемии, которая характеризуется разнообразием нарушений, затрагивающих разные органы и системы организма, подходы к диагностике гиперкальциемии и основные методы ее коррекции, которые зависят от первопричины нарушения. Подчеркивается, что степень выраженности гиперкальциемии и скорость повышения уровня кальция в сыворотке крови определяют клиническую симптоматику и необходимость проведения неотложной терапии.

Ключевые слова: гиперкальциемия, кальций, кальцийрегулирующие гормоны, паратиреоидный гормон, витамин D, первичный гиперпаратиреоз, онкологические заболевания

Гиперкальциемия, представляющая собой частое и потенциально опасное для жизни нарушение минерального обмена, встречается у 1–4% населения, особенно часто среди женщин старше 60 лет [1–3]. Это состояние может проявляться разнообразными клиническими симптомами – от легких и незначительных или даже с полным их отсутствием при хронической гиперкальциемии до угрожающих, таких как гиперкальциемическая кома при значительном повышении уровня кальция (Ca) в крови [2, 4]. Чаще всего гиперкальциемия является случайной находкой, когда в ходе биохимического анализа крови, проведенного по другим причинам, обнаруживается повышенный уровень общего кальция [3, 4]. Для правильной интерпретации причин повышения

сывороточной концентрации кальция, проведения дифференциальной диагностики и выбора оптимальной лечебной стратегии необходимо глубокое понимание физиологических механизмов регуляции его обмена.

Регуляция обмена кальция в норме

Кальций – один из самых распространенных элементов в человеческом организме, играющий ключевую роль во многих физиологических и биохимических процессах. Во взрослом организме содержится около 1000–1500 мг кальция, 99% которого находится в костях скелета в виде кристаллов гидроксиапатита (депо кальция в организме) и 1% – во внутриклеточном (0,99%), а также во внеклеточном (0,1%) пространствах (рис. 1) [1, 2, 5].



В сыворотке крови Ca находится в нескольких формах: 50% – в связанной с белками форме (преимущественно с альбуминами, общий кальций), 40% – в ионизированном состоянии (Ca^{2+}) и 10% – в комплексах с малыми поливалентными анионами (рис. 2) [1]. Биологические эффекты кальция зависят от величины физиологически активной свободной формы – Ca^{2+} . Концентрация Ca^{2+} находится в обратной зависимости от уровня pH крови, в частности, повышение ее кислотности приводит к увеличению содержания Ca^{2+} , тогда как защелачивание – к его снижению [2, 4].

Механизмы, участвующие в поддержании физиологической концентрации Ca^{2+} , регулируют его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, экскрецию и реабсорбцию в почках, обменные процессы в костной ткани. Основная роль в регуляции гомеостаза кальция, фосфата, витамина D и метаболизма костной ткани отводится паратиреоидному гормону (1–84), или паратгормону (ПТГ), который вырабатывается и секретируется паращитовидными железами (ПЩЖ). Физиологические эффекты гормона реализуются при связывании с собственным рецептором в почках и костной ткани (ПТГ1-R) [1, 6, 7]. Установлено, что ПЩЖ плода начинают функционировать уже на 12-й неделе беременности. В течение дня и вечера уровень ПТГ остается относительно стабильным, после чего он увеличивается примерно на 50%, достигая максимальных значений к 02.00. Далее происходит его снижение, и к 09.00 уровень ПТГ оказывается на 50% меньше дневных показателей [8].

Период полувыведения циркулирующего ПТГ составляет от двух до четырех минут. При этом он выводится преимущественно через печень и почки. Суммарное воздействие ПТГ на ключевые органы-мишени приводит к повышению концентрации кальция и снижению уровня фосфатов в крови. Из-за короткого периода полураспада (приблизительно две минуты) интактного ПТГ (1–84) его эффекты, направленные на повышение уровня кальция в крови, быстро нивелируются при достижении нормальной концентрации кальция [2, 3].

Концентрация Ca^{2+} в сыворотке крови является основным модулятором секреции ПТГ и функции ПЩЖ через кальций-чувствительные рецепторы (CaSR), представляющие собой поверхностный клеточный белок, располагающийся преимущественно на поверхности клеток околощитовидных желез и почечных канальцев (рис. 3) [2, 3, 8, 9]. Важным стимулом для секреции ПТГ является гипокальциемия. Нормализация уровня кальция в крови достигается за счет стимуляции высвобождения этого макроэлемента из костей и его реабсорбции почками в дистальных канальцах [7–9]. Паратиреоидный гормон также стимулирует активность 1 α -гидроксилазы в проксимальных канальцах почек, усиливая синтез 1,25-дигидроксихолекальциферола, или кальцитриола (1,25(OH) $_2$ D), активного метаболита витамина D, который в свою очередь увеличивает всасывание кальция в кишечнике и оказывает воздействие

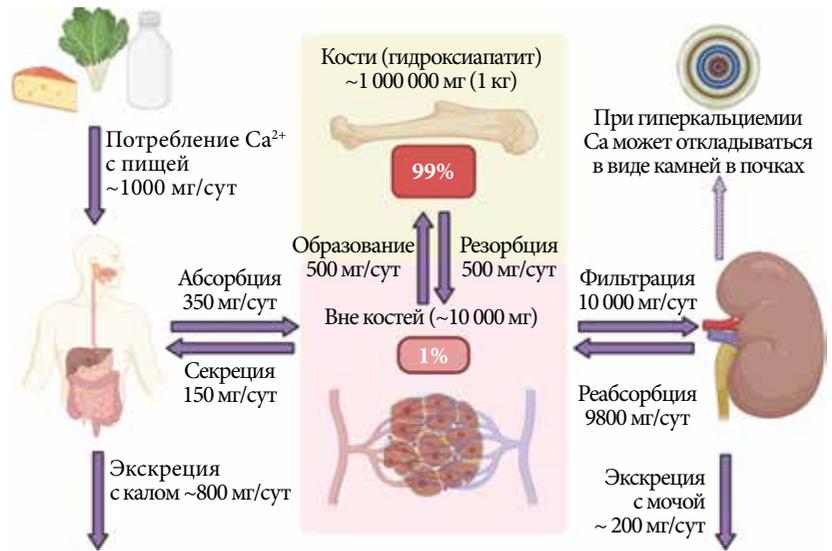


Рис. 1. Физиология обмена кальция

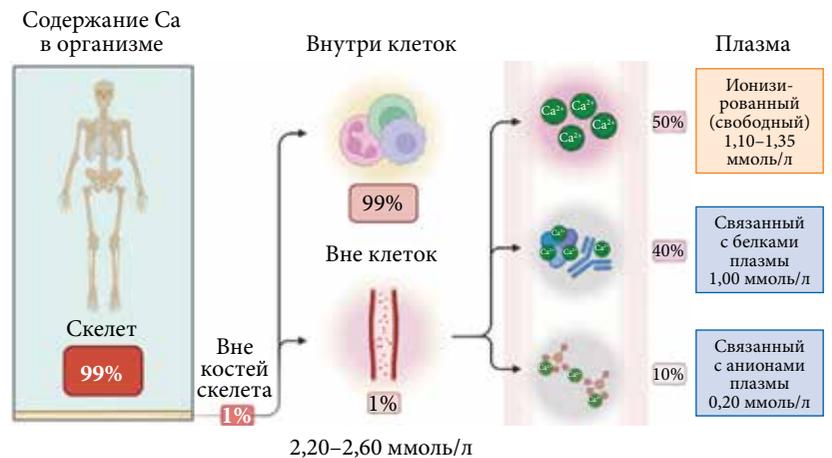


Рис. 2. Распределение кальция в организме

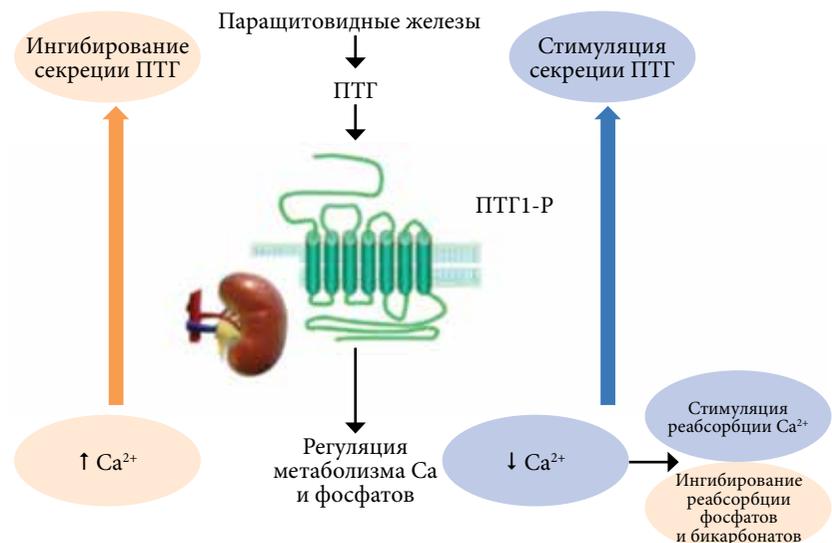


Рис. 3. Регуляция секреции ПТГ и влияние на функцию почек

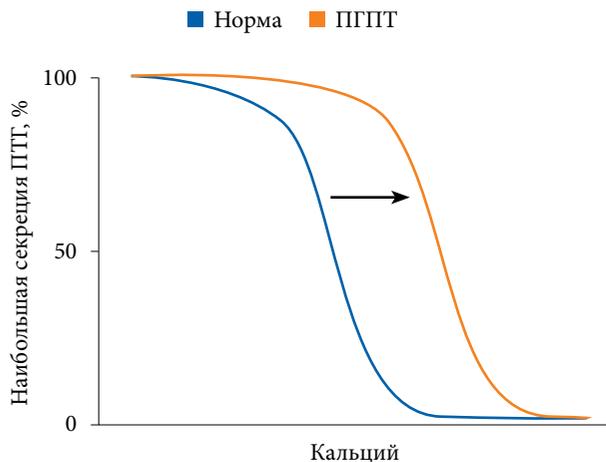


Рис. 4. Соотношение концентраций ПТГ и кальция в крови в норме и при ПГПТ (потеря нормальной обратной связи – отсутствие подавления уровня кальция в сыворотке крови)

на секрецию ПТГ на уровне ПЩЖ [9, 10]. Паратгормон также снижает почечную реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах, а в дистальных почечных канальцах увеличивает экскрецию фосфора и бикарбонатов, тем самым снижая уровень фосфатов в сыворотке крови, интенсифицирует почечный клиренс и объем выделяемой мочи [1, 6, 9].

Итак, ПТГ оказывает на почки комплексное влияние, которое заключается в усилении реабсорбции кальция в дистальных канальцах нефрона, увеличении экскреции фосфатов и бикарбонатов, а также в повышении скорости клубочковой фильтрации и объема выделяемой мочи. Кроме того, ПТГ стимулирует активность 1α -гидроксилазы, фермента, участвующего в образовании активной формы витамина D [9, 10]. В случае первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) происходит сбой в механизме обратной связи между ПТГ и Ca^{2+} (рис. 4) [11]. Гиперсекреция ПТГ может быть обусловлена либо снижением чувствительности клеток ПЩЖ к нормальному уровню кальция в крови, либо абсолютным увеличением массы и количества секретирующих клеток и/или уменьшением количества $CaSR$ [5, 11].

Паратгормон непосредственно влияет на кости, используя их в качестве источника Ca для быстрого восстановления баланса с внеклеточной жидкостью [1, 7, 9]. Благодаря этим четким регуляторным механизмам уровень Ca^{2+} в крови поддерживается в сыворотке в узком физиологическом диапазоне [1, 6, 9]. В физиологических условиях ПТГ обладает двунаправленным воздействием на костную ткань (парадокс паратиреоидного гормона). Он способен активировать как образование, так и резорбцию кости. Тем самым ПТГ может обеспечивать сопряжение анаболических и катаболических процессов, баланс процессов образования и резорбции кости, что необходимо для обновления костной ткани, которая находится под постоянной механической нагрузкой [8, 9]. Постоянное воздействие этого гормона

связано с активностью остеокластов (ОК), периодическое – со стимуляцией функции остеобластов (ОБ) и улучшением плотности костной ткани. Это свойство гормона в настоящее время используется в клинической практике для лечения остеопороза. Опыт применения аналогов ПТГ при осуществлении динамического контроля за биомаркерами новообразования кости и ее резорбции позволил установить в действии гормона на кость наличие так называемого анаболического окна [6, 8].

В костях ПТГ оказывает непосредственное воздействие на ОБ и опосредованное на ОК, на которых отсутствуют ПТГ1-R, через модуляцию активности клеток остеобластического ряда [6, 7, 9]. Паратгормон усиливает секрецию ОБ инсулиноподобного фактора роста 1 и ряда цитокинов, вызывающих пролиферацию и дифференцировку предшественников ОК [8, 9]. Стимуляцию остеокластической активности ПТГ осуществляет опосредованно через колониестимулирующий фактор макрофагов 1 и лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа- β (RANKL), что усиливает остеокластогенез. Данный лиганд дополнительно влияет на активацию зрелых ОК. В результате происходят пролиферация и дифференцировка ОК, а также активация остеокластической резорбтивной способности. Зрелые ОК участвуют в резорбции кальция и фосфора из кости для поддержания их концентрации в сыворотке крови. В ОБ и остеоцитах ПТГ активирует Wnt-сигнальный путь, который повышает экспрессию остеопротегерина. Последний препятствует мобилизации, пролиферации и активации ОК, тем самым блокируя резорбцию кости в необходимый момент [6, 8, 9].

При ПГПТ наблюдается постоянная стимуляция ОБ паратгормоном, приводящая к повышенной секреции RANKL и ингибированию образования остеопротегерина. Итогом являются избыточная активация ОК и нарушение баланса между процессами образования и резорбции кости, что приводит к снижению костной массы и повышению риска переломов [11].

Помимо ПТГ важным компонентом регуляции минерального метаболизма признан витамин D [4, 10, 11]. Витамин D представляет собой жирорастворимую молекулу. Его концентрация в организме здорового взрослого человека колеблется от 0,3 до 1,0 мкг/сут. Ввиду многообразных биологических эффектов витамина D, проявляющихся посредством взаимодействия со специфическими ядерными рецепторами (VDR), которые представлены во многих органах и тканях, он получил название D-гормона [12–14]. Этот витамин поступает в организм с пищей (20%) в виде эргокальциферола (D_2). Однако большая его доля (D_3) синтезируется в верхних слоях кожи из 7-дигидрохолестерина под воздействием ультрафиолетового излучения [14, 15]. При дефиците витамина D содержание ПТГ в сыворотке крови обычно возрастает.

Физиологические эффекты витамина D проявляются после цепи метаболических реакций. Его



активация происходит путем гидроксилирования в положении С25 ферментными системами печени и почек. В печени с помощью мембранного фермента системы цитохрома P450 2R1 происходит преобразование в промежуточную транспортную форму 25-гидроксивитамин D₃ (25(OH)D), или кальцидол, – основную циркулирующую форму витамина D [16]. Определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови используется для оценки статуса витамина D [13, 17].

В результате последующего 1α-гидроксилирования в почках при участии фермента 1α-гидроксилазы кальцидол превращается в биологически активную форму – 1,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25(OH)₂D), способную связываться с VDR [16]. Этот процесс стимулируется ПТГ. Глюкокортикоиды, кальцитриол, фактор роста фибробластов 23 подавляют активность 1α-гидроксилазы, а гипофосфатемия, напротив, усиливает [16, 18, 19].

Паратгормон и D-гормон взаимодействуют по системе обратной связи. Паратгормон является основным стимулятором синтеза витамина D в почках, в то время как D-гормон оказывает отрицательное воздействие на секрецию ПТГ. Активация VDR кальцитриолом увеличивает экспрессию CaSR в ПЩЖ [10, 16].

Активация VDR кальцитриолом сопровождается усилением транскрипции ряда генов, которые влияют на обмен кальция, в частности гена кальций-связывающего белка кальбиндина 9К, и продукты которых обеспечивают увеличение абсорбции ионов кальция в желудочно-кишечном тракте. Остеобласты экспрессируют VDR, которые при стимуляции D-гормоном усиливают выработку RANKL этими костными клетками. RANKL в свою очередь взаимодействует с активатором ядерного фактора каппа-β (RANK) на предшественниках ОК, что приводит к созреванию ОК [10, 16].

D-гормон стимулирует канальцевую реабсорбцию фосфатов. Снижение его концентрации в крови ассоциировано с подавлением реабсорбции и уменьшением уровня фосфатов в крови. Активные формы витамина D путем активации VDR повышают экспрессию гена FGF-23, формируя тем самым отрицательную обратную связь в регуляции канальцевой реабсорбции фосфатов [19, 20].

Кальцитонин, секреторный продукт С-клеток щитовидной железы, синтезируется в ответ на повышение концентрации кальция. Он также участвует в регуляции гомеостаза кальция и во многих отношениях противодействует ПТГ и D-гормону [21]. В костной ткани кальцитонин подавляет резорбирующую активность ОК, снижает их количество, тем самым тормозя резорбцию и стимулируя минерализацию кости. В почках кальцитонин снижает реабсорбцию кальция, оказывает фосфатурический эффект, угнетая реабсорбцию фосфатов в канальцах. Кроме того, путем увеличения активности 1α-гидроксилазы он способствует повышению образования D-гормона в почках [3, 16].

Причины и патофизиологические механизмы гиперкальциемии

На сегодняшний день гиперкальциемия представляет значимую клиническую проблему. Это связано с тем, что данное состояние может наблюдаться при широком спектре заболеваний, как часто, так и редко встречающихся, а также при применении различных лекарственных средств. Подавляющее большинство причин этого нарушения минерального обмена обусловлено повышенной активностью околощитовидных желез и наличием онкопатологии, включая гематологические злокачественные новообразования [11, 22–24]. У детей среди причин нарушения обмена кальция и фосфора доминируют генетические заболевания, а также ятрогенные факторы [2, 4]. Необходимо подчеркнуть, что гиперкальциемия иногда протекает бессимптомно и выявляется при проведении лабораторных исследований, ее наличие может свидетельствовать о недиагностированной ранее патологии, в частности онкологической [1, 2, 5].

В зависимости от концентрации ПТГ гиперкальциемические состояния подразделяется на ПТГ-зависимые и -независимые. Напомним, что результаты исследования уровня ПТГ можно интерпретировать только при наличии точной информации об уровне кальция в крови. Гиперкальциемия, не обусловленная первичным поражением ПЩЖ (ПТГ-независимая), обычно характеризуется сниженным уровнем ПТГ в сочетании с повышенной концентрацией кальция в сыворотке крови [2, 5, 23]. Однако полное подавление секреции ПТГ наблюдается не всегда.

Около 80% случаев ППТ обусловлены аденомой одной ПЩЖ, в 20% случаев гиперпродукция гормона происходит в двух или трех железах, крайне редко – в четырех, менее 1% случаев приходится на карциному ПЩЖ [11, 24]. От 5 до 10% случаев развития ППТ связаны с наследственными синдромами, включая множественные эндокринные неоплазии, синдром опухоли челюсти при гиперпаратиреозе, семейный изолированный гиперпаратиреоз, несиндромальный первичный гиперпаратиреоз [24].

Дифференциальная диагностика ПТГ-независимой гиперкальциемии является более обширной. Чаще всего встречается форма, которая ассоциируется с различными онкологическими заболеваниями, костными осложнениями (онкоиндуцированная злокачественная гиперкальциемия) и значительно ухудшает непосредственный прогноз [4]. Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях (ГКЗНО) – одно из самых частых электролитных нарушений, особенно на поздних стадиях, выявляемость которого варьируется от 2 до 30% в зависимости от вида и стадии рака [22, 23, 25]. Наиболее частые онкологические заболевания, сопровождающиеся гиперкальциемией, включают солидные опухоли, такие как рак молочной железы, легких и почек, а также множественную миелому. Повышение уровня кальция в крови при злокачественных новообразованиях, как правило, характеризуется быстрым нарастанием уровня кальция и ухудшением прогноза [2, 26].



Согласно данным исследований, гиперкальциемия является независимым фактором неблагоприятного прогноза. Так, смертность при ее наличии в течение одного месяца достигает 50%, а через три месяца после постановки диагноза – 75% [26].

К патофизиологическим механизмам ГКЗНО относят выработку ПТГ-родственного протеина (ПТГрП) опухолью (~80% случаев), метастазы в кости (~20% случаев рака молочной железы и других видов рака, миеломы), избыточную экспрессию 1 α -гидроксилазы, приводящую к увеличению продукции кальцитриола (при лимфомах) [2, 5, 27].

Эктопическая выработка ПТГ опухолью встречается очень редко, при мелкоклеточном раке легких.

Необходимо отметить, что ПТГрП, который продуцируется клетками многих опухолей, обладает схожими эффектами с ПТГ. Это активация остеокластической дифференцировки и функции, увеличение почечной реабсорбции кальция [5, 27, 28]. Некоторые типы метастазов (при раке молочной железы, предстательной железы и др.) способны локально продуцировать ПТГрП [27, 28]. Важное место среди ГКЗНО занимает разрушение костной ткани метастазами, часто сопровождающееся высокой концентрацией щелочной фосфатазы. В настоящее время известно, что костные метастазы могут секретировать различные воспалительные цитокины (интерлейкины 1, 3 и 6, фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста β), которые стимулируют продукцию RANKL остеобластами, что усиливает остеокластогенез и активирует остеокласты, тем самым увеличивая поступление кальция в кровотоки [27, 28]. Эктопическая избыточная продукция кальцитриола лимфомами по причине высокой локальной 1 α -гидроксилазной активности приводит к увеличению как всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте, так и почечной реабсорбции [5, 22].

Интоксикация витамином D, как правило связанная с его передозировкой при приеме с лечебной или профилактической целью, также может стать причиной гиперкальциемии. Как было отмечено ранее, витамин D растворяется в жирах, и большие его количества накапливаются в жировой ткани, что при чрезмерном потреблении может привести к токсическим эффектам. В последнее время наблюдается рост числа случаев гипервитаминоза витамина D, вызванного неконтролируемым употреблением его добавок. Распространенность дефицита витамина D в сочетании с возрастающим интересом к нему из-за многочисленных физиологических эффектов, растущее число назначений терапевтических доз (включая очень высокие дозы) без медицинского контроля способствует увеличению случаев его токсического воздействия на организм [29, 30]. Хотя тяжелая форма интоксикации витамином D встречается редко, ее последствия для здоровья могут быть серьезными. Витамин D стимулирует всасывание кальция и фосфата в желудочно-кишечном тракте. Повышение концентрации кальция подавляет секрецию ПТГ, что в свою очередь приводит к увеличению

уровня фосфата [10, 12]. На фоне низкого уровня ПТГ происходит усиление экскреции Ca вследствие снижения канальцевой реабсорбции в почках. Увеличение почечной экскреции Ca в определенной мере компенсирует его избыток. Однако, когда поступление кальция значительно превышает его выведение, развивается гиперкальциемия.

Гранулематозные заболевания (туберкулез, болезнь Хансена, криптококкоз, гистоплазмоз, саркоидоз и др.) могут вызвать гиперкальциемию в результате локальной избыточной выработки кальцитриола. Макрофаги в гранулемах продуцируют 1 α -гидроксилазу, которая превращает 25(OH)D в его активную форму, увеличивая абсорбцию кальция в кишечнике [2, 12].

Причиной развития гиперкальциемии помимо патологии ПЩЖ иногда могут выступать другие эндокринные заболевания, в частности акромегалия, некомпенсированная надпочечниковая недостаточность, болезнь Грейвса, феохромоцитомы [31–33].

В ряде случаев могут быть проигнорированы скрытые, способствующие формированию гиперкальциемии причины, такие как снижение почечной экскреции кальция почками из-за приема некоторых препаратов (тиазидных диуретиков, препаратов лития, трипаратида, тамоксифена, ингибиторов иммунных контрольных точек, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2) или их отмены (деносумаб), инфекция SARS-CoV-2, соблюдение кетогенной диеты и чрезмерные физические нагрузки, особенно в сочетании с недостаточным потреблением жидкости, но на их долю приходится менее 1% [2, 5]. Кроме того, употребление большого количества кальция или кальцийсодержащих антацидов может вызвать развитие молочно-щелочного синдрома, который характеризуется гиперкальциемией, алкалозом и нарушением функции почек [34, 35].

Редкой причиной формирования гиперкальциемии является иммобилизация, которая вызывает ускоренную резорбцию костной ткани. Данный феномен наиболее характерен для молодых пациентов с травмами спинного мозга, однако может наблюдаться и у лиц пожилого возраста, страдающих различными заболеваниями. К сожалению, данное состояние часто не получает должного внимания, а механизмы его развития недостаточно изучены [34].

Еще одна редкая причина обсуждаемого электролитного нарушения – семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (СГГК), представляющая собой аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией гена кальций-чувствительного рецептора [2, 5, 36]. Данное состояние характеризуется умеренным повышением уровня кальция в крови и снижением его выведения с мочой, что обусловлено усиленной реабсорбцией кальция в почках на уровне канальцев. При этом концентрация ПТГ в сыворотке крови сохраняется в пределах нормы или незначительно превышает ее. Уменьшение чувствительности CaSR в ПЩЖ и почках требует более высокого уровня кальция в крови для обеспечения нормальной



концентрации ПТГ и предотвращения его повышения [36].

Таким образом, повышение уровня кальция в сыворотке крови может быть обусловлено разными причинами – от часто встречающихся заболеваний и состояний до более редких.

Необходимо помнить, что сочетанное влияние нескольких факторов также способно приводить к развитию гиперкальциемии.

Клиническая картина

Клиническая картина гиперкальциемии варьируется от легкой, практически бессимптомной до тяжелой. Многообразие и вариабельность клинической картины приводит к тому, что гиперкальциемия может маскироваться под другие заболевания. Например, при гуморальной гиперкальциемии злокачественных новообразований такие симптомы, как слабость, потеря аппетита и тошнота, могут ошибочно приниматься за прогрессирование онкологического процесса. В этом случае нарастающая гиперкальциемия, являющаяся непосредственной угрозой жизни пациента, может остаться незамеченной и не получит адекватного лечения. Даже незначительное повышение уровня кальция в крови не должно игнорироваться и требует тщательного обследования для выявления первопричины, в противном случае существует риск не распознать патологию [1, 4, 24, 26]. Разнообразие клинических проявлений гиперкальциемии обусловлено степенью ее выраженности, скоростью развития (острая или хроническая) и вовлечением в патологический процесс разных органов и систем [1, 2, 28]. Повышение уровня сывороточного кальция и обезвоживание часто сопутствуют друг другу. Незначительное повышение уровня общего кальция (< 3 ммоль) чаще протекает бессимптомно и выявляется в ходе лабораторного обследования по другим причинам. Умеренная гиперкальциемия (значения общего Са от 3,0 до 3,5 ммоль/л или Ca^{2+} от 1,4 до 2,0 ммоль/л) может протекать как бессимптомно, так и сопровождаться симптомами (усталостью, онемением, запорами). Последнее отмечается у 20% пациентов. Тяжелая (критическая) (уровень общего Са $> 3,5$ ммоль/л или уровень $\text{Ca}^{2+} \geq 2,5$ ммоль/л) или быстро развивающаяся в течение нескольких дней или недель гиперкальциемия может вызвать тошноту, рвоту, обезвоживание, спутанность сознания, сонливость. Повышение уровня Са $> 3,75$ ммоль/л, как правило, связано с быстрым угнетением функционирования нервной системы, сердца, органов желудочно-кишечного тракта, почек и развитием гиперкальциемического криза [5, 34].

Гиперкальциемия оказывает негативное воздействие на большинство органов и систем, способствуя кальцификации (табл. 1) [2, 28, 37].

Типичным проявлением гиперкальциемии является поражение почек. Гиперкальциемия может спровоцировать развитие нефролитиаза, иногда протекающего бессимптомно [1, 24]. Нефрокальциноз и нефролитиаз являются почечными нарушениями

Таблица 1. Клиническая симптоматика гиперкальциемии

Орган/система	Симптомы
Кожа	Зуд, сухость кожных покровов, расчесы
Почечная система	Обезвоживание, полиурия, мочекаменная болезнь, острое и хроническое повреждение почек
Нервно-мышечная система	Повышенная утомляемость, снижение концентрации внимания, сонливость, тревожность, когнитивный дефицит, изменение поведения, спутанность сознания, кома (при критической гиперкальциемии), мышечная боль, мышечная гипотония, слабость периферических мышц (преимущественно проксимальных групп)
Костная система	Боль в костях и суставах, низкотравматические переломы
Пищеварительная система	Снижение аппетита (вплоть до анорексии), тошнота, рвота, боли в животе, запор
Сердечно-сосудистая система	Брадикардия, тахикардия, атриовентрикулярная блокада, удлинённый интервал PR, расширенный комплекс QRS, укороченный интервал QTc

в результате длительного повышения уровня кальция в крови. В связи с этим они встречаются крайне редко при злокачественной гиперкальциемии, которая характеризуется чаще острым и быстро прогрессирующим повышением уровня кальция [38].

У части пациентов наблюдаются симптомы полиурии и полидипсии, что способствует развитию дефицита жидкости в организме и усугубляет течение основного заболевания, приводя к прогрессированию гиперкальциемии [15, 23, 24]. Повышенная концентрация кальция в организме оказывает негативное влияние на процессы обратного всасывания в канальцах почек и ингибирует эффекты антидиуретического гормона, что проявляется снижением экспрессии аквапоринов 2, мембранных водных каналов, и транслокации из цитоплазмы эпителиоцитов собирательных трубочек в их мембраны [39]. Это приводит к нарушению способности почек концентрировать мочу и, как следствие, к дальнейшему снижению выведения кальция, а также к нарастанию гиперкальциемии. Стимуляция рецепторов CaSR в восходящей петле Генле обуславливает ингибирование активности ко-транспортера $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ [3, 5, 11]. В результате снижается реабсорбция калия, хлора и натрия, что ведет к их повышенному выведению с мочой и нарушению реабсорбции воды, обезвоживанию. При значительной дегидратации наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации, что приводит к переходу от полиурической стадии к олигурической и нарастанию уровня кальция в крови. Гипокалиемия, развивающаяся из-за нарушения концентрационной функции почек, усиливает проаритмогенный эффект гиперкальциемии [2, 5].

Существенное диагностическое значение имеет поражение органов желудочно-кишечного тракта. Патологическое воздействие гиперкальциемии стимулирует выработку желудочного сока и панкреатических ферментов, а также приводит к кальцификации сосудов и нервных окончаний слизистой



оболочки. Это вызывает нарушение тонуса кишечника и может стать причиной развития диспепсических расстройств, эрозивных поражений слизистой (эзофагиты, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки), а также возникновения панкреатитов, колитов и запоров [5, 11, 24].

К характерным признакам относят и нервно-мышечные нарушения, которые включают быструю утомляемость, заторможенность, депрессию, когнитивный дефицит, слабость. Более тяжелые поражения нервной системы возможны при нарастании гиперкальциемии (галлюцинация, дезориентация, нарушение сознания, кома) [1, 5, 24].

Боль в костях более характерна для пациентов с ПГПТ или злокачественными новообразованиями [37, 38]. Длительная гиперкальциемия способна привести к кальцификации клапанов сердца, миокарда и коронарных артерий. При умеренном повышении концентрации кальция в крови сократимость миокарда может возрастать, но при содержании этого иона в крови более 3,5 ммоль/л, наоборот, снижаться. Критическое повышение уровня сывороточного кальция может стать причиной атриовентрикулярной блокады и других нарушений проводимости сердца, что создает предпосылки для развития острых сердечно-сосудистых осложнений вплоть до фибрилляции желудочков и внезапной смерти [4, 5].

Диагностика

Согласно современным диагностическим алгоритмам, первым этапом в оценке состояния пациента с впервые выявленной гиперкальциемией должно быть повторное определение уровня общего кальция, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция) и/или ионизированного кальция с целью исключения ложноположительных результатов лабораторных анализов [1, 5, 37]. Корректировка кальция в зависимости от уровня альбумина необходима для предотвращения искажения показателей, возникающего при изменении концентрации плазменных белков. Коррекция общего кальция рекомендуется при уровне альбумина менее 40 и более 45 г/л [1, 5, 37]. Для расчета альбумин-скорректированного кальция

были предложены следующие формулы: общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция плазмы (ммоль/л) + 0,02 × (40 – измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)) и общий кальций плазмы (мг/дл) = измеренный уровень общего кальция плазмы (мг/дл) + 0,8 × (4 – измеренный уровень альбумина плазмы (г/дл)). Коэффициент пересчета: [кальций] мг/дл × 0,25 = > [кальций] ммоль/л.

Ложных результатов также можно избежать путем прямого определения уровня ионизированного кальция [1, 2, 37].

Лабораторная оценка подтвержденной гиперкальциемии начинается с измерения уровня интактного ПТГ [5, 28, 34]. Одновременная оценка концентрации кальция и ПТГ может быть начальным этапом в понимании патофизиологии нарушения обмена кальция. Определение уровня ПТГ является значимым тестом и в большинстве случаев позволяет отличить причины, зависящие от ПТГ, от причин, которые от него не зависят (табл. 2). У пациента с гиперкальциемией повышенная или нормальная концентрация ПТГ наиболее вероятно указывает на ПГПТ (в случае нормального уровня ПТГ следует исключить нормокальциемическую форму). В то же время пониженная концентрация ПТГ или находящаяся в нижнем диапазоне нормальных значений, как правило, свидетельствует о другой этиологии гиперкальциемии [1, 23, 34]. Незначительное повышение концентрации ПТГ может быть связано с СГК [36, 37].

Определение уровня ПТГ имеет решающее значение не только для постановки диагноза, но и для направления дальнейшего обследования. В случае подозрения на саркоидоз или лимфому может быть выявлен повышенный уровень 1,25(ОН)2D или 25(ОН)D [5, 28, 29].

Полученные данные позволяют сориентироваться в клинической картине заболевания и назначить соответствующее лечение.

Как было отмечено ранее, ПГПТ является наиболее распространенной причиной развития гиперкальциемии [5, 24]. Несмотря на то что существуют достаточно простые методы диагностики этой патологии ПЩЖ, по разным причинам данный диагноз часто упускается из виду, в том числе из-за отсутствия биохимических тестов или неправильной интерпретации их результатов. В частности, согласно результатам ряда исследований, только у каждого третьего пациента с лабораторно доказанной гиперкальциемией определялся уровень ПТГ [40].

В зависимости от клинических проявлений выделяют костную, висцеральную (с преобладающим поражением внутренних органов), а также смешанную формы ПГПТ. Типичными признаками являются переломы костей, не соответствующие возрасту пациента и уровню физической нагрузки, остеопороз, реже – генерализованная остеоидистрофия. Могут также наблюдаться нарушения функции почек, мочекаменная болезнь, полиурия и полидипсия, миопатии, заболевания органов желудочно-кишечного тракта, такие как язвенная болезнь желудка и/или

Таблица 2. Сравнительный анализ лабораторных параметров при различных формах гиперкальциемии

Показатель	ПГПТ	ГКЗНО	СГК	Витамин D-опосредованная гиперкальциемия
Кальций в сыворотке крови	↑ или ↑↑	↑↑	↑ или ↑↑	↑ или ↑↑
Кальций в моче	↑ (реже N)	↑↑	↓	↑
ПТГ	↑↑	N или ↓	N или ↑	↓
ПТГрП	N	↑↑	N	N
Фосфат в сыворотке крови	N или ↓	↓	N или ↓	↑
25(ОН)D или 1,25(ОН)2D	N или ↓	N или ↓	N	↑↑ ↑ (1,25(ОН)2D)

Примечание. N – норма, ↑ – слегка повышен, ↑↑ – существенно повышен, ↓ – снижен.



двенадцатиперстной кишки, панкреатит, панкреокалькулез и панкреокальциноз [11, 24, 37].

Диагноз ПГПТ верифицируется на основании данных лабораторного исследования. В крови необходимо исследовать уровни кальция, ПТГ, фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации, в моче – уровни кальция и креатинина (суточный анализ) с расчетом отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина [1, 5, 37].

В качестве первичного инструментального метода диагностики рекомендуется ультразвуковое исследование ПЩЖ. В отсутствие визуализации четко очерченного образования или при его малых размерах (< 10 мм) целесообразно проведение дополнительных методов визуализации (сцинтиграфия ПЩЖ с технецием [99mTc] сестамиби, компьютерная томография (КТ) шеи и средостения с контрастным усилением). В настоящее время чаще используется трехмерная однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ) и гибридная технология ОФЭКТ/КТ, сочетающая в себе функциональную чувствительность ОФЭКТ с высокой анатомической детализацией многослойной КТ. Комбинация ОФЭКТ/КТ со сцинтиграфией и ультразвуковое исследование ПЩЖ экспертного класса повышают чувствительность диагностики до 95–98% [23, 37].

В подавляющем большинстве случаев гиперкальциемия, обусловленную злокачественными новообразованиями (ПТГ-независимую), обнаруживают при обращении за медицинской помощью по поводу симптомов, связанных с ростом опухоли. Однако в некоторых случаях гиперкальциемия может выступать в качестве одного из ранних проявлений заболевания. В таких ситуациях крайне важно провести тщательное обследование с целью выявления специфических признаков онкологической патологии и назначения визуализирующих методов исследования [5, 22, 28]. Описаны случаи, когда опухоли, локализующиеся вне паращитовидных желез, продуцировали ПТГ (эктопическая продукция). К таким образованиям, в частности, относятся карцинома яичников, мелкоклеточный и плоскоклеточный рак легких, нейроэктодермальные опухоли, папиллярная карцинома щитовидной железы, метастатическая рабдомиосаркома, злокачественные новообразования поджелудочной железы и карцинома желудка. В подобных ситуациях лабораторные анализы позволяют выявить повышенную концентрацию ПТГ и кальция в крови, а также пониженный уровень фосфора [28, 38].

При подозрении на передозировку витамина D необходимо провести измерение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови. В случае развития гипервитаминоза концентрация 25(ОН)D может превосходить норму (> 150 нг/мл) в пять – десять раз в сочетании с выраженной гиперкальциемией, гиперкальциурией, гиперфосфатемией, сниженным или неопределяемым уровнем ПТГ [5, 16, 41, 42]. У пациентов с гипервитаминозом уровень 1,25(ОН)2D может варьироваться

в пределах нормы или быть незначительно повышен, реже понижен. Повышенная концентрация кальция в сыворотке крови оказывает подавляющее воздействие на активность ПЩЖ. Снижение уровня 1,25(ОН)2D может быть обусловлено как ингибированием 1 α -гидроксилазы, так и активацией 24-гидроксилазы. В силу того что 25(ОН)D накапливается в жировой ткани и медленно из нее высвобождается, симптомы гипервитаминоза могут наблюдаться в течение нескольких недель после прекращения приема витамина D [42]. Гиперфосфатемия является результатом увеличения всасывания фосфатов в кишечнике и почках [15].

При применении неадекватно высоких доз синтетических аналогов витамина D (альфакальцидола, парикальцитола и доксеркальциферола), используемых в лечении гипокальциемических состояний, таких как гипопаратиреоз и терминальная стадия хронической болезни почек, у пациентов могут наблюдаться токсические D-эффекты. В указанных ситуациях гиперкальциемия выступает как нежелательное последствие проводимой терапии, характеризующееся увеличением уровня 1,25(ОН)2D [2, 41, 42].

Макрофаги могут вызвать образование гранул (например, при саркоидозе, туберкулезе, лимфоме Ходжкина), повышенное внепочечное превращение 25-гидроксивитамина D₃ в кальцитриол. При этом уровень ПТГ снижается, а уровень 1,25-дигидроксивитамина D₃ повышается. При подозрении на наличие гранулематозных заболеваний (саркоидоза, туберкулеза и др.) необходим поиск их специфических проявлений в соответствующих органах и тканях [5, 42].

Лабораторные показатели при СГГК характеризуются сочетанием невыраженной гиперкальциемии (как правило, не более 3,0 ммоль/л) с нормальным или умеренно повышенным уровнем ПТГ и низкой почечной экскрецией кальция с мочой. Эта патология не требует хирургического лечения, в связи с чем крайне важна дифференциальная диагностика с ПГПТ [2, 36].

Подходы к лечению

Гиперкальциемия – серьезное состояние, требующее комплексного междисциплинарного подхода. Лечение должно быть направлено как на устранение основной причины заболевания, так и на купирование симптомов. Приоритетным направлением терапии является лечение основного заболевания, вызвавшего электролитное нарушение [2, 5, 28].

Выбор тактики лечения зависит не только от этиологии гиперкальциемии, но и от тяжести состояния, наличия сопутствующих заболеваний и других индивидуальных особенностей пациента. Интенсивность проводимой терапии определяется степенью гиперкальциемии и скоростью ее повышения [28, 35, 43]. Пациентам необходимо предоставить исчерпывающую информацию о том, как избежать факторов, способствующих усугублению состояния. К таковым относятся прием тиазидных диуретиков и препаратов



лития, ограничение потребления жидкости, длительный постельный режим, потребление пищевых продуктов, содержащих много кальция. Важно отметить тесную связь между повышенным уровнем кальция в сыворотке крови и обезвоживанием. Основной терапевтический подход заключается в обеспечении достаточной пероральной гидратации (2–3 л/сут) с учетом сопутствующей патологии. Лежачим пациентам по возможности назначают легкие физические нагрузки.

В основе терапии критической гиперкальциемии лежит изотоническая гидратация с помощью физиологического раствора с целью восстановления объема циркулирующей крови [25, 38, 43]. Повышение объема внеклеточной жидкости вследствие увеличения скорости клубочковой фильтрации и уменьшения реабсорбции кальция в почечных канальцах усиливает выведение кальция почками, что способствует снижению гиперкальциемии. Инфузия в объеме 3–6 л/сут может способствовать снижению уровня кальция на 0,25–0,75 ммоль/л [2, 28]. Темп инфузии физиологического раствора определяется рядом факторов, включая возраст пациента и наличие сопутствующей патологии, в особенности заболеваний сердечно-сосудистой или мочевыделительной систем, лабораторные показатели (уровень кальция в крови, параметры функции почек и др.). В отсутствие признаков отека оптимальным режимом лечения считается введение изотонического физиологического раствора со скоростью 200–300 мл/ч. Этот темп может быть скорректирован с целью поддержания диуреза в пределах 100–150 мл/ч [5, 25]. Иногда для усиления диуреза и ускорения выведения кальция к регидратационной терапии добавляют петлевые диуретики (фуросемид). Следует помнить, что гиперкальциемия может усугубиться, если мочегонные средства назначаются до достижения адекватной гидратации. Кроме того, их применение может привести к развитию гипокалиемии, что требует тщательного контроля уровня калия в сыворотке крови.

Необходима отмена лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемию. Для нормализации уровня кальция назначают азотосодержащие бисфосфонаты, деносумаб [2, 11, 34].

Под воздействием бисфосфонатов в ОК происходят изменения, которые нарушают их функцию и снижают резорбционную способность, что в свою очередь приводит к уменьшению костной резорбции и концентрации кальция в крови [5, 34]. Азотосодержащие бисфосфонаты (золендронат) обладают большим антирезорбтивным потенциалом при метастазах в костях, обеспечивая более быстрое и эффективное снижение концентрации кальция [38, 43].

Препаратом, эффективно снижающим костную резорбцию и гиперкальциемию, признан деносумаб – моноклональное антитело, которое блокирует RANKL, необходимый для дифференцировки и активации остеокластов [34, 38].

В особо тяжелых случаях, когда другие методы неэффективны, может потребоваться назначение глюкокортикостероидов. Следует отметить, что длительное применение глюкокортикостероидов ассоциируется с рядом побочных эффектов, поэтому их применение должно быть строго оправданно и находиться под контролем врача. Глюкокортикостероиды могут быть использованы в качестве основного средства лечения при гиперкальциемии, вызванной чрезмерным всасыванием кальция в кишечнике (интоксикация витамином D, гранулематозные заболевания, некоторые виды лимфомы) [28, 29, 42].

Единственным радикальным и эффективным методом лечения ПГПТ является селективная паратиреоидэктомия. Этот подход рекомендуется всем пациентам с классическими проявлениями заболевания. Среди преимуществ радикального лечения – быстрая нормализация уровня кальция в крови, устранение симптомов, связанных с гиперкальциемией, а также улучшение состояния костной ткани и функции почек. В тех случаях, когда проведение хирургического вмешательства невозможно либо отсрочено, оправданно консервативное лечение, направленное на коррекцию гиперкальциемии (азотосодержащие бисфосфонаты и кальций-миметики) [11, 37].

Лечение ГКЗНО в дополнение к лечению основной патологии заключается в адекватной регидратации, назначении кальцитонина, глюкокортикостероидов и антирезорбтивных препаратов (различных бисфосфонатов, деносумаба) [2, 22, 25]. При этом деносумаб считается предпочтительным.

Карцинома ПЩЖ – единственное злокачественное новообразование, для лечения которого одобрено применение кальций-миметика цинакальцета [44]. Пациентам с почечной недостаточностью показан деносумаб (при этом коррекции режима дозирования препарата не требуется) и диализ [5, 44].

Лечение гиперкальциемии, связанной с гипервитаминозом витамина D, включает отмену препаратов витамина D (аналогов) и ограничение потребления кальция с пищей. У лиц без нарушения функции почек в анамнезе прием изотонических жидкостей с петлевыми диуретиками, такими как фуросемид, или без них, а также глюкокортикостероидов обычно эффективны для снижения концентрации кальция в сыворотке крови [42]. У пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих 1 α -гидроксилированные аналоги витамина D, может быть достаточным прекращение приема этих препаратов. Если функция почек сохраняется на достаточном уровне, целесообразно назначение изотонических жидкостей и петлевых диуретиков.

Поскольку хронические гранулематозные заболевания могут вызвать независимую от ПТГ гиперкальциемию из-за повышенного превращения 25(OH)D в кальцитриол, для нормализации уровня кальция назначают ингибитор активности 1 α -гидроксилазы кетоконазол [45].



Заключение

Изложенное выше свидетельствует о широком спектре причин повышения уровня сывороточного кальция и разнообразном характере клинических проявлений (иногда бессимптомном течении) гиперкальциемии, которая может быть признаком таких серьезных заболеваний, как ПГПТ или рак. Разнообразие клинических проявлений гиперкальциемии нередко затрудняет ее диагностику, становится причиной постановки

ошибочного диагноза, задержки выявления перво-причины состояния и, как следствие, отсрочки начала соответствующего лечения. Своевременное и точное выявление причины гиперкальциемии необходимо для предотвращения таких серьезных последствий, как обезвоживание, нарушение функции почек, образование камней в почках и хрупкость костей. Своевременно назначенное лечение может значительно улучшить самочувствие пациентов. ❁

Литература

1. Flowers K.C., Shipman K.E., Shipman A.R., Gitoes N.L.J. Investigative algorithms for disorders causing hypercalcaemia and hypocalcaemia: a narrative review. *JLPM*. 2024; 9: 27 // <https://dx.doi.org/10.21037>.
2. Renaghan A.D., Rosner M.H. Hypercalcemia: etiology and management. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2018; 33 (4): 549–551.
3. Matikainen N., Pekkarinen T., Ryhänen E.M., Schalin-Jäntti C. Physiology of calcium homeostasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021; 50 (4): 575–590.
4. Thillainadesan S., Twigg S.M., Perera N. Prevalence, causes and associated mortality of hypercalcaemia in modern hospital care. *Intern. Med. J.* 2022; 52 (9): 1596–1601.
5. Venyo A.K.-G., Adaramodu O. Hypercalcemia: a review and Update // <https://lupinepublishers.com/urology-nephrology-journal/pdf/JUNS.MS.ID.000179.pdf>.
6. Воронцова М.В., Кулебякин К.Ю., Макажан Н.В. и др. Паратиреоидный гормон в регуляции процессов роста и резорбции кости в норме и патологии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021; 76 (5): 506–517.
7. Martin T.J. PTH1R actions on bone using the cAMP/protein kinase a pathway. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 12: 833221.
8. Kužma M., Jackuliak P., Killinger Z., Payer J. Parathyroid hormone-related changes of bone structure. *Physiol. Res.* 2021; 70 (Suppl. 1): S3–S11.
9. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Ковалева Е.В. Паратиреоидный гормон и подобные ему пептиды. Обзор литературы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019; 74 (2): 136–144.
10. Goltzman D., Mannstadt M., Marcocci C. Physiology of the calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis. *Front. Horm. Res.* 2018; 50: 1–13.
11. Walker M.D., Silverberg S.J. Primary hyperparathyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14 (2): 115–125.
12. Fleet J.S. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; 453: 36–45.
13. Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В., Классова А.Т. К вопросу о дефиците витамина D при хронической болезни почек. *Литературный обзор. Нефрология*. 2019; 23 (3): 21–28.
14. Bikle D., Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action –addressing the skin as source and target. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020; 16 (4): 234–252.
15. Pike J.W., Christakos S. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2017; 46 (4): 815–843.
16. Khammissa R.A.G., Fourie J., Motswaledi M.H., et al. The biological activities of vitamin D and its receptor in relation to calcium and bone homeostasis, cancer, immune and cardiovascular systems, skin biology, and oral health. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 9276380.
17. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62 (4): 60–84.
18. Khundmiri S.J., Murray R.D., Lederer E. PTH and vitamin D. *Compr. Physiol.* 2016; 6 (2): 561–601.
19. Barthel T.K., Mathern D.R., Whitfield G.K., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D/VDR-mediated induction of FGF23 as well as transcriptional control of other bone anabolic and catabolic genes that orchestrate the regulation of phosphate and calcium mineral metabolism. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007; 103 (3–5): 381–388.
20. Leifheit-Nestler M., Haffner D. How FGF23 shapes multiple organs in chronic kidney disease. *Mol. Cell. Pediatr.* 2021; 8 (1): 12.
21. Felsenfeld A.J., Levine B.S. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin. Kidney J.* 2015; 8 (2): 180–187.
22. Goldner W. Cancer-related hypercalcemia. *J. Oncol. Pract.* 2016; 12 (5): 426–432.
23. Bollerslev J., Pretorius M., Heck A. Parathyroid hormone independent hypercalcemia in adults. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 32 (5): 621–638.
24. Bilezikian J.P., Bandeira L., Khan A., Cusano N.E. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018; 391 (10116): 168–178.
25. El-Hajj Fuleihan G., Clines G.A., Hu M.I., et al. Treatment of hypercalcemia of malignancy in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023; 108 (3): 507–528.



26. Zagzag J., Hu M.I., Fisher S.B., Perrier N.D. Hypercalcemia and cancer: differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (5): 377–386.
27. Guise T.A., Wysolmerski J.J. Cancer-associated hypercalcemia. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (15): 1443–1451.
28. Almuradova E., Cicin I. Cancer-related hypercalcemia and potential treatments. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023; 14: 1039490.
29. Taylor P.N., Davies J.S. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 84 (6): 1121–1127.
30. Lim K., Thadhani R. Vitamin D toxicity. *J. Bras. Nefrol.* 2020; 42 (2): 238–244.
31. Shi S., Zhang L., Yu Y., et al. Acromegaly and non-parathyroid hormone-dependent hypercalcemia: a case report and literature review. *BMC Endocr. Disord.* 2021; 21 (1): 90.
32. Kaur K., Batra N., Kadian K., Sridharan K. Hypercalcaemia as the initial presentation of Graves' disease. *BMJ Case Rep.* 2022; 15 (8): e251454.
33. Turner J., Haider A., Barghouthi N., Symczyk O. PTH-independent hypercalcemia in undiagnosed adrenal insufficiency. *Journal of the Endocrine Society.* 2021; 5 (Suppl. 1): A154–A155.
34. Minisola S., Pepe J., Piemonte S., Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ.* 2015; 350: h2723.
35. Walker M.D., Shane E. Hypercalcemia: a review. *JAMA.* 2022; 328 (16): 1624–1636.
36. Крупинова Ю.А., Алмасханова А.А., Еремкина А.К. и др. Серия клинических случаев синдрома семейной гипокальциурической гиперкальциемии. *Проблемы эндокринологии.* 2020; 66 (5): 61–69.
37. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. *Проблемы эндокринологии.* 2021; 67 (4): 94–124.
38. Guise T.A., Wysolmerski J.J. Cancer-associated hypercalcemia. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (15): 1443–1451.
39. Khositseth S., Charngkaew K., Boonkrai C., et al. Hypercalcemia induces targeted autophagic degradation of aquaporin-2 at the onset of nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int.* 2017; 91 (5): 1070–1087.
40. Sheehan M.T., Li Y.-H., Doi S.A., Onitilo A.A. Frequency of parathyroid hormone assessment in the evaluation of hypercalcemia. A comparison between patients with and without a history of malignancy in a 20-year dataset of 20,954 patients. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes.* 2021; 14: 11795514211059494.
41. Marcinowska-Suchowierska E., Kupisz-Urbańska M., Łukaszewicz J., et al. Vitamin D toxicity – a clinical perspective. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 9: 550.
42. Tebben P.J., Singh R.J., Kumar R. Vitamin D – mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr. Rev.* 2016; 37 (5): 521–547.
43. Basok A.B., Rogachev B., Haviv Y.S., Vorobiov M. Treatment of extreme hypercalcaemia: the role of haemodialysis. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2017223772.
44. Storrvall S., Ryhänen E., Bensch F.V., et al. Recurrent metastasized parathyroid carcinoma-long-term remission after combined treatments with surgery, radiotherapy, cinacalcet, zoledronic acid, and temozolomide. *JBMR Plus.* 2018; 3 (4): e10114.
45. Mulkareddy V., Bhalla V., Upadhye S., Siddam P. The diagnostic dilemma of sarcoidosis: a case of acute hypercalcemia. *Cureus.* 2020; 12 (9): e10399.

Hypercalcemia as an Actual Interdisciplinary Problem: Diagnostics and Management

Ye.V. Biryukova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, M.V. Shinkin²

¹ Russian University of Medicine

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Yelena V. Biryukova, lena@obsudim.ru

The article discusses a clinical significance of hypercalcemia which is a commonly met electrolyte imbalance disorder. The physiological role of calcium in the body is also described, as well as the mechanisms of calcium-phosphorus metabolism regulation, which ensure the maintenance of its physiological concentration. A particular attention is paid to the role of key hormones involved in this process: parathyroid hormone, vitamin D and calcitonin, as well as mechanisms of their action. A wide range of hypercalcemia causes is also described, from the most common (primary hyperparathyroidism, malignant neoplasms) to the rare ones (vitamin D intoxication, granulomatous diseases, etc.). In addition, pathophysiological mechanisms of these conditions are discussed in details. It is also noted that hypercalcemia can be caused by the simultaneous action of several provoking factors. The authors also describe in details a clinical picture of hypercalcemia, which is characterized by a variety of disorders affecting different organs and systems of the body, approaches to its diagnostics and basic methods of its correction. All these depend on the underlying cause of the disease. It is emphasized that the degree of hypercalcemia and speed of serum calcium increase determine clinical symptoms and the need for emergency therapy.

Keywords: hypercalcemia, calcium, calcium-regulating hormones, parathyroid hormone, vitamin D, primary hyperparathyroidism, oncological diseases



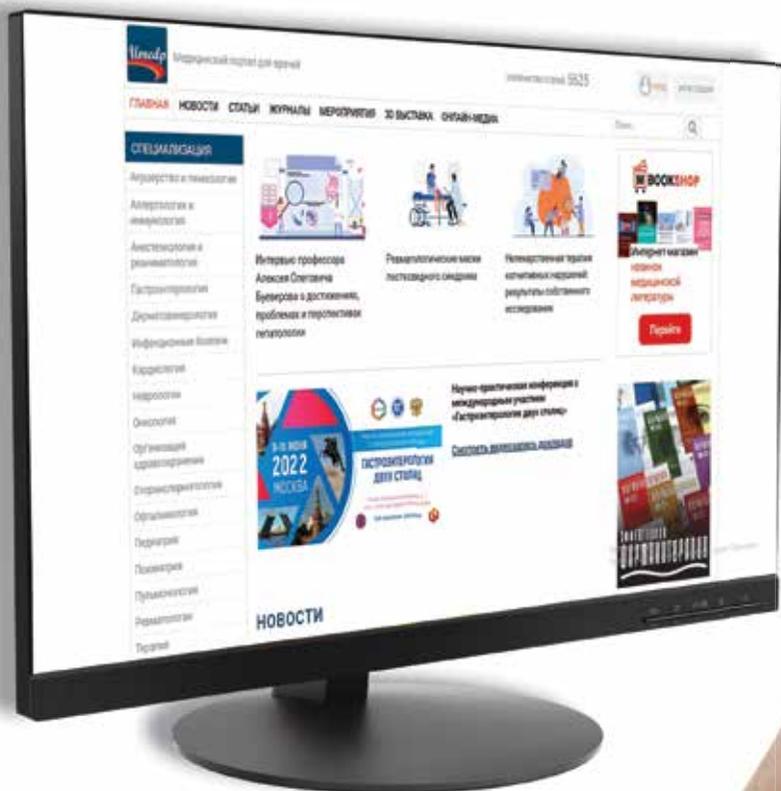
Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>

<https://www.youtube.com/umedportal>



Предиабет: старые задачи – новые решения

Высокая распространенность предиабета создает предпосылки для дальнейшего роста заболеваемости сахарным диабетом 2 типа. Актуальности своевременного выявления и коррекции предиабетического состояния в клинической практике было посвящено выступление ассистента кафедры терапии и профилактической медицины Российского университета медицины, к.м.н., врача-эндокринолога Екатерины Евгеньевны ГУБЕРНАТОРОВОЙ. Выступление спикера состоялось в рамках научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями» (Москва, 7 ноября 2024 г.) при поддержке компании ООО «НПФ „МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ“».



Для того чтобы более детально обсудить подходы к ведению пациентов с предиабетом, Е.Е. Губернаторова начала свое выступление с рассмотрения клинического случая.

Пациентка О. 52 лет. При проведении лабораторного исследования плазмы венозной крови в рамках диспансеризации уровень глюкозы в крови составил 6,1 ммоль/л, что незначительно превышало верхнюю границу референса.

Как было показано в исследовании NATION, порядка 19,3% обследованных жителей страны имеют предиабет¹. Согласно анализу распространенности предиабета, проведенному Национальным медицинским исследовательским центром терапии и профилактической медицины (НМИЦ ТПМ), он диагностирован только у 7,4% обследованных². Безусловно, полученные данные во многом обусловлены критериями оценки патологии. В исследовании NATION диагноз «предиабет» устанавливался по уровню гликированного гемоглобина

(HbA1c) в интервале 5,7–6,4%, в исследовании НМИЦ ТПМ – по уровням HbA1c в интервале 6,0–6,4% и глюкозы плазмы натощак в интервале 6,1–6,9 ммоль/л. Имели место и возрастные различия популяций. Так, в исследовании NATION возраст участников составлял от 20 до 79 лет, в исследовании НМИЦ ТПМ – от 40 до 65 лет.

Поскольку у пациентки О. при диспансеризации уровень глюкозы в крови достиг 6,1 ммоль/л, его можно отнести к группе риска развития предиабета.

При росте 164 см и весе 70 кг (индекс массы тела (ИМТ) – 25,7 кг/м²) окружность талии (ОТ) женщины составляла 83 см.

Социальный статус: образование среднее, работает медицинской сестрой, замужем, проживает в частном доме.

Семейный анамнез: у матери в 62 года выявлен СД 2 типа, в 66 лет она перенесла острый инфаркт миокарда, отец трагически погиб, у брата СД 2 типа был диагностирован в 45-летнем возрасте.

Гинекологический анамнез: пациентка была дважды беременна, родила двух детей весом 3300 и 4300 г.

Как известно, женщины, родившие младенцев весом более 4000 г, относятся к группе риска развития гестационного диабета и СД 2 типа в течение жизни.

Пациентка О. ведет здоровый образ жизни, вредных привычек не имеет. У нее отсутствуют аллергический анамнез и лекарственная непереносимость.

Чтобы определить у пациентки наличие или отсутствие риска развития СД 2 типа в ближайшие десять лет, использовали финскую шкалу FINDRISK³. Данная шкала учитывает возраст больного, ИМТ, ОТ, пищевые привычки, употребление фруктов и овощей, наличие физической активности, контроля артериального давления, гестационного СД и семейный анамнез. Более 12 баллов по шкале FINDRISK расцениваются как высокий риск развития СД 2 типа.

Пациентка О. набрала более 20 баллов, что свидетельствует о 50%-ной вероятности развития заболевания.

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104–112.

² Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Шепель Р.Н. и др. Анализ распространенности предиабета и реальная клиническая практика назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. Профилактическая медицина. 2022; 25 (12): 96–105.

³ Мустафина С.В., Рымар О.Д., Сазонова О.В. и др. Валидизация финской шкалы риска FINDRISK на европейской популяции Сибири. Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 113–116.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

Важно отметить, что повышение уровня глюкозы в крови до 6,1 ммоль/л сопряжено не только с высоким риском развития СД 2 типа, но и с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболически ассоциированной болезни печени, онкопатологии, гипогонадизма, а также эректильной дисфункции у мужчин и синдрома поликистозных яичников у женщин.

Согласно данным экспертов Международной диабетической федерации 2021 г., у 541 млн человек имеет место нарушение толерантности к глюкозе, у 319 млн – нарушение гликемии натощак. В пятилетней перспективе вероятность конверсии нарушения толерантности к глюкозе в СД 2 типа составляет 26%, нарушения гликемии натощак в СД 2 типа – 50%.

Предиабет индуцирует развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании SCAPIS установлено, что у пациентов с предиабетом относительный риск развития ишемической болезни сердца повышен в 1,9 раза, ишемического инсульта – в 2,2 раза⁴.

Предиабет значительно увеличивает вероятность развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с последующим переходом в фиброз и цирроз⁵. НАЖБП может перейти и в гепатоцеллюлярную карциному, при этом чаще это происходит у мужчин. У женщин с метаболически ассоциированной болезнью печени в два раза выше риск развития рака молочной железы. У пациентов с НАЖБП также может развиваться лекарственная непереносимость. На сегодняшний день уже есть понимание, что диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом должны осуществлять терапевты.

Согласно данным Международной диабетической федерации 2021 г., у 541 млн человек имеет место нарушение толерантности к глюкозе, у 319 млн – нарушение гликемии натощак.

В пятилетней перспективе вероятность конверсии нарушения толерантности к глюкозе в СД 2 типа составляет 26%, нарушения гликемии натощак в СД 2 типа – 50%.

Предиабет индуцирует развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, значимо увеличивает вероятность развития неалкогольной жировой болезни печени

В сентябре текущего года было опубликовано руководство по диспансерному наблюдению лиц с предиабетом врачом-терапевтом первичного звена здравоохранения⁶. В нем подробно прописаны подходы к диагностике и маршрутизации данных больных. Так, скрининг нарушений углеводного обмена показан:

- ✓ любому взрослому пациенту с ИМТ более 25 кг/м² и наличием хотя бы одного фактора риска развития диабета;
- ✓ любому взрослому пациенту с высоким риском по шкале FINDRISK (более 12 баллов);
- ✓ лицам старше 45 лет с нормальной массой тела без факторов риска.

В отсутствие нарушений углеводного обмена обследование должно проводиться один раз в три года, при наличии предиабета – ежегодно.

Для скрининга может быть использован любой из следующих тестов: глюкоза плазмы крови натощак или гликированный гемоглобин либо уровень глюкозы плазмы через два часа после нагрузки глюкозой.

Уровень глюкозы плазмы натощак 7 ммоль/л и более свидетельствует о наличии диабета, от 6,1 до 6,9 ммоль/л – о наличии

предиабета. Уровень HbA1c не является диагностическим маркером предиабета. Его значения от 6,0 до 6,4% свидетельствуют о высоком риске развития СД 2 типа, 6,5% и более – о наличии СД 2 типа. Показатель перорального глюкозотолерантного теста в интервале 7,8–11,0 ммоль/л расценивается как наличие предиабета или нарушение толерантности к глюкозе, более 11,0 ммоль/л – как наличие СД 2 типа.

Для предотвращения гликолиза и получения ошибочных результатов концентрация глюкозы в крови определяется сразу после ее взятия, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0–40 °С, или взята в пробирку с консервантом (фторид натрия).

После постановки врачом-терапевтом диагноза «предиабет» для его верификации консультация эндокринолога не требуется. В течение трех дней после постановки диагноза пациенту должна быть присвоена группа здоровья 3А и заполнена специальная учетная форма № 030у. Диспансерное наблюдение пациента с предиабетом также осуществляет врач-терапевт.

⁴ Ostgren C.J., Otten J., Fostin K., et al. Prevalence of atherosclerosis in individuals with prediabetes and diabetes compared to normoglycaemic individuals—a Swedish population-based study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023; 22 (1): 261.

⁵ Chan K.E., Chin Y.H., Zeng R.W., 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): 565–574.

⁶ Драпкина О.М., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. и др. Диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. М.: НМИЦ ТПМ, 2024.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

Пациентке О. проведено обследование. С помощью перорального глюкозотолерантного теста определены уровни глюкозы плазмы натощак и через два часа после углеводной нагрузки. Они составили 6,7 и 7,5 ммоль/л соответственно. Уровень HbA1c также оказался в норме – 5,6%.

Какие существуют подводные камни при диагностике предиабета?

Во-первых, нет необходимости подтверждать диагноз повторным измерением уровня глюкозы. Во-вторых, уровень HbA1c в интервале 6,0–6,4% не позволяет установить диагноз, но отражает повышенный риск развития СД и предиабета.

Естественная эволюция предиабета в СД 2 типа начинается с постепенного, а затем резкого нарастания инсулинорезистентности, что влечет за собой увеличение синтеза глюкозы печенью, уровня инсулина, снижение функции β -клеток, повышение уровня глюкозы плазмы натощак и постпрандиального уровня глюкозы⁷. Переход одного состояния в другое сопровождается развитием микро- и макрососудистых осложнений. Поэтому лечение предиабета не должно ограничиваться только контролем и коррекцией показателей углеводного обмена. У лиц с предиабетом также необходимо своевременно выявлять и осуществлять коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска.

Для расчета риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в процентах в течение ближайших десяти лет применяют шкалу SCORE 2.

Оценка липидного профиля и сердечно-сосудистого риска в целом позволила отнести нашу пациентку к группе высокого риска

и побудила задуматься о целесообразности назначения статинов. Лечение предиабета предусматривает достижение следующих целевых контролируемых показателей здоровья: глюкоза в крови натощак $\leq 6,0$ ммоль/л, глюкоза в крови через два часа после нагрузки в рамках перорального глюкозотолерантного теста $< 7,8$ ммоль/л, ИМТ – 18,5–24,9 кг/м², ОТ для женщин < 80 см, артериальное давление для лиц в возрасте 18–55 лет $< 130/80$ мм рт. ст. и т.д. Для достижения целей лечения необходимо придерживаться принципов правильного питания и физической активности. Безусловно, особое значение в этом отводится обучению пациентов.

В 2024 г. лучшими для профилактики развития СД были признаны флекситарианская диета, средиземноморская и DASH-диета. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2024 г., пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском для снижения веса и профилактики развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний показано соблюдать растительную и гипокалорийную средиземноморскую диету либо высокобелковую диету в отсутствие оксалатурии или интервальное голодание. Пациентке О. была назначена диетотерапия, которой она придерживалась нерегулярно. Через три месяца вес больной снизился с 71 до 70 кг, при этом уровень глюкозы в крови повысился до 6,3 ммоль/л. Пациентка отказалась строго соблюдать диету, мотивировав отказ особенностями работы.

Согласно результатам итальянского исследования, у 67,5% пациентов с ожирением отсутствует достаточная мотивация придерживаться

программы снижения веса⁸. Результаты финского исследования продемонстрировали, что выполнение всех мероприятий по изменению образа жизни пациентами с ожирением и предиабетом является сложной задачей в реальной клинической практике⁹.

Медикаментозная терапия предиабета назначается в отсутствие противопоказаний, если мероприятия по изменению образа жизни не привели к нормализации показателей углеводного обмена или риск развития заболевания очень высокий⁶. В качестве препарата для медикаментозной профилактики СД 2 типа у лиц с предиабетом зарегистрирован метформин. Следует помнить, что прием метформина противопоказан пациентам со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м². Кроме того, нет однозначных данных о его применении у лиц со скоростью клубочковой фильтрации от 30 до 44 мл/мин/1,73 м².

Пациентке О. был назначен метформин, на фоне применения которого появилась диарея.

Воздействие метформина на желудочно-кишечный тракт довольно значительное. Метформин оказывает влияние на поглощение и всасывание глюкозы, увеличивает секрецию глюкагоноподобного пептида, уменьшает всасывание углеводов, тем самым изменяя микрофлору, и может вызывать синдром мальабсорбции. На фоне ухудшения всасывания углеводов помимо влияния на париетальные клетки желудка может отмечаться замедление всасывания витамина В₁₂, что способно спровоцировать развитие В₁₂-дефицитной анемии.

Из-за нежелательного явления, развившегося у пациентки

⁷ Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. Prim. Care. 1999; 26 (4): 771–789.

⁸ Trujillo-Carrido N., Santi-Cano M.J. Motivation and limiting factors for adherence to weight loss interventions among patients with obesity in primary care. Nutrients. 2022; 14 (14): 2928.

⁹ Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J.G., et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N. Engl. J. Med. 2001; 344 (18): 1343–1350.

Предиабет

Субетта® – оригинальный лекарственный препарат. Повышает чувствительность тканей к инсулину и нормализует функцию эндотелия^{1,2,3}



Препарат **Субетта®** позволяет:

При ожирении и ранних нарушениях углеводного обмена продлить состояние нормогликемии^{1,2}

Улучшить микроциркуляцию органов и тканей¹



Субетта® –
снижение
риска диабета^{1,2}

схема приема:



2

таблетки



2

раза в сутки

длительность
лечения



месяца и более

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта® ЛП-Н(000028)-(PF-RU)
2. Mkrtumyan A., Ametov A., Demidova T., Volkova A., Dudinskaya E., Vertkin A., Vorobiev S. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol.11, No5. – P.1390. doi: 10.3390/jcm11051390
3. Горбунов Е. А., Nicoll J., Мысливец А. А., Качаева Е. В., Тарасов С. А. Субетта® повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т.159, №4. – С.454–45

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

со стороны желудочно-кишечного тракта, от приема метформина пришлось отказаться. В качестве медикаментозной терапии был выбран оригинальный препарат Субетта, разработанный российскими специалистами на основе градуальной технологии.

Согласно инструкции, которая была утверждена Минздравом России в 2022 г., одним из показаний к применению препарата Субетта является нарушение толерантности к глюкозе, в том числе у пациентов с повышенной массой тела и ожирением.

Субетта – биологический лекарственный препарат. Его активные компоненты – обработанные по градуальной технологии аффинно очищенные антитела к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина и к эндотелиальной NO синтазе. Благодаря им препарат оказывает влияние на углеводный обмен и микроциркуляцию¹⁰⁻¹².

Субетта увеличивает количество активных форм рецептора инсулина¹³ и захват глюкозы¹⁴ в тканях-мишенях. Субетта также повышает уровень адипонектина¹⁵, что положительно сказывается на метаболизме. Действующее вещество препарата в виде обработанных по градуальной технологии аффинно очищенных антител к эндотелиальной NO синтазе повышает синтез NO эндотелием, уменьшая явления вазоспазма

Субетта увеличивает количество активных форм рецептора инсулина и захват глюкозы в тканях-мишенях. Субетта также повышает уровень адипонектина, что положительно сказывается на метаболизме. Действующее вещество препарата в виде обработанных по градуальной технологии аффинно очищенных антител к эндотелиальной NO синтазе повышает синтез NO эндотелием, уменьшая явления вазоспазма и улучшая микроциркуляцию, что способствует ангиопротекции

и улучшая микроциркуляцию¹⁰, что способствует ангиопротекции. Согласно сравнительному анализу результатов исследований¹⁶, Субетта через 12 недель применения способствовала более выраженному снижению уровня двухчасовой глюкозы в крови по сравнению с применением метформина в течение 24 недель (-1,99 против -0,80% соответственно) у пациентов с предиабетом. В данной популяции Субетта, применяемая в виде монотерапии, также обеспечивала более значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с метформином (-0,20 против -0,05% соответственно)¹⁶.

У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе монотерапия препаратом Субетта способствовала снижению уровня глюкозы в крови через два часа после нагрузки глюкозой на 2,05 ммоль/л¹⁷. Количество

достигших нормогликемии после терапии препаратом Субетта было в два раза больше, чем среди получавших метформин¹⁷.

Пациентке О. была назначена терапия по следующей схеме: Субетта две таблетки два раза в день (держат во рту до полного рассасывания за 15 минут до приема пищи), розувастатин в дозе 5 мг на ночь.

Результаты лабораторного исследования во время визита пациентки через три месяца после назначенной терапии: глюкоза в крови – 5,6 ммоль/л, триглицериды – 0,56 ммоль/л, общий холестерин – 5,24 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 2,06 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 2,75 ммоль/л. Полученные результаты в отношении липидного спектра обусловили проведение титрации дозы розувастатина.

В настоящее время наблюдение за пациенткой продолжается. 🌐

¹⁰ Арустамова А.А. Противоишемическое и эндотелиопротективное действие потенцированных антител к эндотелиальному фактору роста сосудов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Белгород, 2011.

¹¹ Bailbé D., Philippe E., Gorbunov E., et al. The novel oral drug Subetta exerts an antidiabetic effect in the diabetic Goto-Kakizaki rat: comparison with rosiglitazone. *J. Diabetes Res.* 2013; 2013: 763125.

¹² Хейфец И.А., Спасов А.А., Воронкова М.П. и др. Изучение гипогликемической активности Субетты и росиглитазона на модели стрептозотоцинового диабета у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2012; 153 (1): 62–64.

¹³ Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β-subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr. Diabetes.* 2015; 5 (7): e169.

¹⁴ Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015; 159 (4): 454–456.

¹⁵ Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro. *Int. J. Endocrinol.* 2013; 2013: 925874.

¹⁶ Мкртумян А.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения ранних нарушений углеводного обмена (предиабета). *Терапевтический архив.* 2024; 96 (4): 419–428.

¹⁷ Mkrtyumyan A., Ametov A., Demidova T., et al. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (5): 1390.

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





Гипотиреоз: путь к компенсации

На научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями» с сообщением о современных методах диагностики и лечения гипотиреоза выступила д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Казанской государственной медицинской академии – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань) Гульнара Рифатовна ВАГАПОВА. Она рассказала об оптимальных подходах к ведению пациентов с гипотиреозом в условиях реальной клинической практики с позиции обновленных рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению гипотиреоза.



Гипотиреоз – клинический синдром, вызванный хроническим дефицитом гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

На сегодняшний день гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний и самым частым нарушением функции щитовидной железы. Так, согласно данным популяционных исследований, распространенность гипотиреоза в общей популяции колеблется от 4,6 до 9,5%. Среди всех вариантов гипотиреоза чаще встречается субклинический гипотиреоз (СГ), частота которого составляет 4,3–12,0%. На долю манифестного гипотиреоза приходится до 0,3–2,0% случаев. Женщины страдают гипотиреозом в пять – десять раз чаще мужчин. Среди взрослых в 99% случаев выявляется приобретенный, первичный гипотиреоз, возникающий вследствие патологии щитовидной железы. Самой частой причиной

первичного гипотиреоза признается аутоиммунный тиреоидит. Второе место среди причин развития гипотиреоза занимают последствия радикальных методов лечения патологии щитовидной железы (хирургия, терапия радиоiodом)^{1–3}.

Лабораторная диагностика гипотиреоза основывается на анализе гормональной пары «тиреотропный гормон (ТТГ) – свободный тироксин (св. Т₄)» и начинается с определения уровня ТТГ. Данный тест является высокочувствительным для интегральной оценки функционального состояния щитовидной железы за последние четыре – шесть недель. Вторым тестом для лабораторной диагностики гипотиреоза признана оценка уровня св. Т₄. Это позволяет дифференцировать субклинический и манифестный первичный гипотиреоз^{4,5}.

Референсные интервалы ТТГ для большинства методик составляют 0,4–4,0 мМЕ/л. Референс в медицине – это ориентир, основанный на данных

статистики. При определении референсных интервалов не учитываются индивидуальные физиологические особенности людей, вошедших в выборку. Поэтому отклонение значений ТТГ от референсного интервала у конкретного человека не всегда означает наличие у него заболевания щитовидной железы. До 50% случаев отклонений уровней ТТГ являются временными (транзиторными) и не имеют клинического значения. И напротив, нахождение ТТГ в референсном интервале не всегда является признаком отсутствия патологии⁶.

На сегодняшний день известна зависимость результатов определения ТТГ от лабораторно-аналитической системы, когда разница в уровне ТТГ может составлять от 20 до 50% и более. Поэтому для сравнения результатов определения ТТГ в динамике, особенно с целью принятия врачебных решений, необходимо выполнять исследования в одной и той же лаборатории и одним и тем же методом.

¹ Гипотиреоз. Клинические рекомендации РАЭ, 2024 // <https://www.endocrincentr.ru>.

² Платонова Н.М. Гипотиреоз – новые аспекты диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (30): 38–45.

³ Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Тельнова М.Э. и др. Терапия гипотиреоза в особых группах пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (20): 38–41.

⁴ Surks M.I., Sievert R. Drugs and thyroid function. N. Engl. J. Med. 1995; 333 (25): 1688–1694.

⁵ Ross D.S. Treating hypothyroidism is not always easy: when to treat subclinical hypothyroidism, TSH goals in the elderly, and alternatives to levothyroxine monotherapy. J. Intern. Med. 2022; 291 (2): 128–140.

⁶ Timbrell N.E. The role and limitations of the reference interval within clinical chemistry and its reliability for disease detection. Br. J. Biomed. Sci. 2024; 81: 12339.

Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

Доказана также индивидуальная вариабельность концентрации ТТГ на протяжении четырех – шести недель, которая у лиц без нарушений функции щитовидной железы может достигать 43%. Возможна индивидуальная вариабельность уровней тиреоидных гормонов (свободных тироксина и трийодтиронина (Т₃)) между разными тестами у одного пациента в разные дни, которая может превышать 15%. Для исключения влияния индивидуальной вариабельности результатов на принятие врачебных решений необходимо анализировать данные определения уровней св. Т₃, св. Т₄ и ТТГ с учетом тенденции их изменений у пациента.

Секреция ТТГ подчиняется циркадным ритмам. Максимальная концентрация ТТГ отмечается в утренние часы. В дневные часы уровень ТТГ снижается как в норме, так и при гипотиреозе, включая пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином натрия (L-T₄). Вариабельность уровня ТТГ в течение суток может достигать 20–60%. Как следствие, забор крови для динамической оценки уровня ТТГ должен проводиться в 08.00 и 09.00⁷.

Изменения уровня ТТГ могут быть обусловлены индивидуальными особенностями пациента, в частности присутствием в его крови гетерофильных антител, наличием феномена макро-ТТГ, изменением концентрации транспортных белков для тиреоидных гормонов, приемом биотина и других лекарственных препаратов^{8,9}.

Кроме того, одной из причин возникновения сложных, разнонаправленных изменений концентраций

тиреоидных гормонов и ТТГ, не связанных с нарушением функции щитовидной железы, может быть синдром эутиреоидной патологии при острых хронических заболеваниях или их обострении. В связи с этим у пациентов без тиреоидной патологии в критических состояниях рекомендуется отложить рутинное определение уровней ТТГ, св. Т₄ и св. Т₃ на период выхода из этих состояний^{7,10}.

Таким образом, чтобы избежать принятия ошибочных врачебных решений при несоответствии результатов лабораторного анализа и клинической картины у данного пациента, необходимо исключить все аналитические и преаналитические факторы, способные повлиять на точность определения ТТГ.

По степени тяжести первичный гипотиреоз подразделяют на СГ (без явных клинических проявлений) и манифестный (клинически явный). Среди пациентов с СГ доля лиц с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л составляет около 10%, в остальных случаях ТТГ не превышает 10 мЕд/л. В ряде исследований показана возможность спонтанного восстановления эутиреоза в 20–60% случаев при уровне ТТГ, не превышающем 10 мЕд/л⁵. В связи с этим Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) рекомендует при впервые выявленном повышении уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем св. Т₄ повторное исследование концентраций ТТГ и св. Т₄ через два-три месяца, а также определение антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) для подтверждения

стойкого снижения функции щитовидной железы и установления этиологии гипотиреоза¹.

В настоящее время прослеживается тенденция к гипердиагностике гипотиреоза. Так, в крупном наблюдательном исследовании по диагностике и лечению первичного гипотиреоза у взрослых в реальной клинической практике было показано, что в последние годы гипотиреоз диагностируется при все более низких значениях ТТГ. Его медианное значение при установлении диагноза составляло 4,5 мЕд/л. Более того, среди пациентов с гипотиреозом у 39% на момент постановки диагноза имели место нормальные показатели ТТГ и св. Т₄ и только у 26% из них определены АТ-ТПО¹¹. Клиническая диагностика гипотиреоза связана с рядом проблем. Известно, что дефицит тиреоидных гормонов вызывает изменения во всех органах и системах. Это в свою очередь обуславливает полисистемность и многообразие клинических проявлений гипотиреоза, схожих с другими хроническими заболеваниями и имеющими низкую диагностическую чувствительность (2,9–24,5%)^{12,13}. Большая вариабельность клинической картины гипотиреоза зависит не только от полисистемности поражения, но и от других факторов, а именно:

- ✓ от скорости снижения функции щитовидной железы, что определяется этиологией заболевания, например медленное прогрессирование симптомов при аутоиммунном тиреоидите или быстрое развитие клиники после тиреоидэктомии;

⁷ Мельниченко Г.А., Рыбакова А.А. Как оценивать функциональное состояние щитовидной железы и что делать в ситуации, когда тесты оказываются неадекватными? Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018; 14 (2): 86–91.

⁸ Chin K.P., Pin Y.C. Heterophile antibody interference with thyroid assay. Internal Medicine. 2008; 47 (23): 2033–2037.

⁹ Hattori N., Ishihara T., Yamagami K., Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2015; 83 (6): 923–930.

¹⁰ Kim R.B., Kim M., Cho Y.Y., et al. Thyroid function tests in patients at the emergency department compared to a prior healthy setting. PLoS One. 2018; 13 (8): e0202422.

¹¹ Bengtsson E., Funkquist A., Agvall B. Observational study of diagnosis and management in adult primary hypothyroidism in southwest of Sweden. Scand. J. Prim. Health Care. 2023; 41 (3): 189–195.

¹² Jansen H.I., Boelen A., Heijboer A.C., et al. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2023; 14: 1130661.

¹³ Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019; 15 (1): 12–18.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

- ✓ степени выраженности дефицита тиреоидных гормонов;
- ✓ возраста на момент дебюта гипотиреоза (например, задержка роста, физического и умственного развития у детей или стертая клиника, схожая с проявлениями старения при возникновении гипотиреоза в пожилом возрасте);
- ✓ наличия сопутствующих заболеваний.

Клиническая практика также свидетельствует об отсутствии прямой зависимости между степенью повышения уровня ТТГ и выраженностью клинических проявлений гипотиреоза. Так, у лиц молодого возраста содержание ТТГ повышается более значительно в ответ на изменения уровня тиреоидных гормонов, чем у лиц пожилого возраста.

Именно поэтому диагностика гипотиреоза не может базироваться только на клинической картине. При подозрении на гипотиреоз перед назначением пожизненной заместительной терапии левотироксином натрия необходимо лабораторное подтверждение стойкого снижения функции щитовидной железы¹.

В клинических рекомендациях РАЭ 2024 г. указано, что всем пациентам с установленным диагнозом «явный гипотиреоз» показана заместительная терапия левотироксином натрия.

При манифестном гипотиреозе заместительная терапия L-T₄ назначается пожизненно, при этом доза препарата может изменяться в зависимости от клинической ситуации.

В соответствии с современными рекомендациями терапия L-T₄ при СГ проводится в группах риска – у беременных женщин, детей и подростков¹. В остальных ситуациях вопрос о назначении L-T₄ при СГ остается спорным.

Более старые руководства не рекомендуют назначать L-T₄ при СГ с уровнем ТТГ ниже 10 мМЕ/л,

за исключением особых обстоятельств¹⁴. Современные руководства рассматривают возможность назначения L-T₄, если уровень ТТГ превышает 10 мМЕ/л в нескольких анализах. При этом наличие повышенных титров АТ-ТПО служит дополнительным аргументом в пользу назначения препарата. Возможность назначения L-T₄ также может рассматриваться при стойком сохранении уровня ТТГ в диапазоне от 4 до 10 мМЕ/л при наличии симптомов, которые могут быть связаны с гипотиреозом¹⁵.

При ведении пожилых пациентов с СГ должны соблюдаться осторожность и учитываться возрастные особенности, а также наличие коморбидных заболеваний. Назначение L-T₄ пожилым пациентам с СГ со значениями ТТГ ниже 10 мМЕ/л может быть более вредным, чем отсутствие лечения, в связи с тем, что в популяции лиц пожилого возраста без патологии щитовидной железы 97,5 перцентиль ТТГ составляет 7,5 мЕд/л⁵.

Следует учитывать, что у пациентов с ожирением возможно повышение уровня ТТГ без нарушения функции щитовидной железы. В случае если ТТГ не превышает 10 мМЕ/л и является единственным лабораторным отклонением (без снижения уровня св. Т₄ и повышения уровня АТ-ТПО) в отсутствие клинических симптомов, то это можно расценить как гипертиреотропинемия, связанную с ожирением. В данной ситуации L-T₄ не рекомендуется, поскольку такая терапия может привести к развитию побочных эффектов, включая мышечную атрофию и слабость, а также сердечно-сосудистые осложнения^{16, 17}.

При проведении заместительной терапии L-T₄ необходимо учитывать, с одной стороны, циркадные ритмы секреции тиреоидных гормонов с максимальной концентрацией

в сыворотке крови с 07:00 до 13:00, с другой стороны, особенности всасывания активного вещества в желудочно-кишечном тракте. Диссоциация таблетированной формы препарата происходит в желудке при нормальном рН, а всасывание в двенадцатиперстной и тонкой кишке – в течение трех часов¹³. Поэтому препараты L-T₄ в таблетированной форме рекомендуется принимать в утренние часы натощак не менее чем за 30–40 минут до еды, оптимально – за 60 минут. Жидкую форму препарата L-T₄ можно принимать непосредственно перед едой в утренние часы. Пациенты с особым графиком работы, не имеющие возможности приема L-T₄ утром натощак, могут принимать L-T₄ вечером, минимум через два – четыре часа после ужина³. В рутинной клинической практике несоблюдение правил приема L-T₄ приводит к псевдомальабсорбции препарата и является одной из наиболее частых (52,7% случаев) причин декомпенсации гипотиреоза^{3, 13}.

Терапию L-T₄ начинают с полной или неполной заместительной дозы, в зависимости от причины гипотиреоза, возраста и наличия сопутствующих заболеваний (особенно сердечно-сосудистой патологии), с быстрым или постепенным повышением дозы до достижения целевого уровня ТТГ¹. Например, при послеоперационном гипотиреозе сразу назначается полная заместительная доза левотироксина, которая сравнительно выше, чем у пациентов с гипотиреозом, развившимся вследствие аутоиммунного тиреоидита.

Пациентам молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний можно сразу назначить полную заместительную дозу L-T₄, рассчитанную на массу тела, или начать прием с 25 мкг/сут с поэтапным увеличением на 25 мкг один раз в две – четыре недели до нормализации уровня ТТГ.

¹⁴ Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012; 22 (12): 1200–1235.

¹⁵ Peeters R.P., Brito J.P. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat? *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 183 (6): D15–24.

¹⁶ Kurylowicz A. Endocrine disorders accompanying obesity – effect or cause? // <https://www.intechopen.com/chapters/77401>.

¹⁷ Rao A., Rao L. Role of obesity in human health and disease // <https://www.intechopen.com/books/10223>.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

Лицам старшего возраста и большим с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией рекомендуется начинать прием L-T₄ с небольших (12,5–25,0 мкг/сут) доз с последующей пошаговой титрацией по 12,5 мкг один раз в один-два месяца под контролем ТТГ. В рекомендациях РАЭ подчеркивается, что у лиц старше 55 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями терапию L-T₄ следует проводить при хорошей переносимости и отсутствии декомпенсации этих заболеваний на фоне лечения. При ухудшении сердечной симптоматики дозу препарата уменьшают до предыдущей, которую пациент переносил хорошо, и проводят коррекцию сердечно-сосудистой терапии¹. Нужно помнить и о том, что полная заместительная доза левотироксина у лиц старшего возраста ниже, чем у молодых, что связано со снижением объема тощей мышечной массы. Лица старше 70 лет в четыре раза чаще подвергаются передозировке L-T₄. Каждое увеличение дозы препарата на 25 мкг связано с повышенным риском либо передозировки, либо недостаточности дозы¹⁸.

Цель заместительной терапии гипотиреоза заключается в достижении и поддержании эутиреоза, что определяется нормальными значениями ТТГ и св. Т₄ в сыворотке крови, нормализацией показателей, отражающих действие гормонов щитовидной железы, и отсутствием или регрессом симптомов и клинических признаков, связанных с гипотиреозом¹. Уровни св. Т₄ и ТТГ стабилизируются через шесть недель после начала заместительной терапии или очередного изменения дозы препарата, поэтому определение уровня ТТГ для контроля достаточности дозы следует проводить не ранее чем через шесть – восемь недель. После достижения целевого уровня ТТГ его определяют не реже одного раза в год¹.

Препараты L-T₄ разных производителей могут различаться по биодоступности, поскольку дополнительные компоненты в их составе по-разному влияют на процессы всасывания в тонкой кишке. В связи с этим во время проведения заместительной терапии предпочтительно использовать препарат L-T₄ одного производителя. В случае замены на препарат L-T₄ другого производителя необходим внеочередной контроль ТТГ через шесть – восемь недель для оценки эффективности терапии и исключения передозировки или недостаточности дозы^{1,19}.

На сегодняшний день известно множество лекарств, которые влияют на биодоступность L-T₄. Так, одновременный прием L-T₄ и препаратов, влияющих на его всасывание (антациды, сульфат железа, цинк, селен, карбонат кальция, ингибиторы протонной помпы, гидроксид алюминия и др.), снижает абсорбцию L-T₄ на 20–30%, что может сопровождаться подъемом уровня ТТГ выше референсного у 20% пациентов¹³. При назначении препаратов, влияющих на всасывание L-T₄, целесообразно отложить их прием примерно на четыре часа после приема L-T₄, а также проводить контроль ТТГ и при необходимости коррекцию дозы L-T₄ в начале и конце терапии этими лекарствами¹.

Следует также учитывать, что биодоступность L-T₄ может снижаться при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, совместном приеме с другими лекарствами и едой. Например, инфицирование *Helicobacter pylori* ассоциировано со снижением абсорбции L-T₄ вследствие гипохлоргидрии, что может увеличить потребность в препарате, а эрадикация *Helicobacter pylori* приводит к снижению потребности в L-T₄ с последующим снижением содержания ТТГ и развитием медикаментозного тиреотоксикоза в 21% случаев³.

Поэтому при невозможности достижения клинической и биохимической компенсации гипотиреоза на фоне приема больших (более 2 мкг на кг массы тела) доз L-T₄ необходимо исключить патологию желудочно-кишечного тракта с мальабсорбцией²⁰. Пациенты, страдающие гипотиреозом, нередко вынуждены принимать лекарственные препараты, влияющие на биосинтез и метаболизм тиреоидных гормонов, уровень транспортных белков для Т₃ и Т₄. Это требует дополнительного контроля ТТГ и при необходимости коррекции дозы L-T₄ в начале и конце терапии этими препаратами.

Узкий терапевтический диапазон L-T₄ требует тщательного подбора дозы, которая может варьироваться в зависимости от этиологии гипотиреоза, массы тела пациента, наличия сопутствующих заболеваний, приема других лекарственных средств и др. Согласно данным ряда исследований, от 20 до 60% пациентов, получающих заместительную терапию L-T₄, находятся в состоянии декомпенсации^{13, 18}. Опасны как передозировка L-T₄, ассоциированная с риском развития тиреотоксикоза, так и недостаточность дозы, связанная с декомпенсацией гипотиреоза. Таким образом, вопросы диагностики гипотиреоза и тем более вопросы целесообразности назначения и тактики подбора дозы левотироксина натрия, а также вопросы контроля заместительной терапии на протяжении всей жизни пациента при всей кажущейся простоте и проработанности профессиональными сообществами эндокринологов остаются очень сложными и требуют от врача тщательного анализа каждой клинической ситуации. Кроме того, врач должен принимать во внимание психологический статус больного и проводить его обучение, что позволит улучшить результаты лечения, повысить приверженность ему. ❁

¹⁸ Alaeddin N., Jongejan R.M.S., Stingl J.C., et al. Over- and undertreatment with levothyroxine. Dtsch. Arztebl. Int. 2023; 120 (42): 711–718.

¹⁹ Brito J.P., Deng Y., Ross J.S., et al. Association between generic-to-generic levothyroxine switching and thyrotropin levels among US adults. JAMA Intern. Med. 2022; 182 (4): 418–425.

²⁰ Castellana M., Castellana C., Giovannella 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): 281–290.



Anti-age медицина: фокус на здоровое долголетие

Основными направлениями антивозрастной медицины считаются профилактика и устранение проблем в организме, что способствует повышению продолжительности и качества жизни.

Значению состояния кишечного микробиома для предупреждения преждевременного старения, скрининга метанпродуцентов для персонификации рекомендаций по профилактике нездорового старения, а также диетических воздействий для поддержания метаболического здоровья и долголетия был посвящен симпозиум Anti-age. Данный симпозиум состоялся в рамках научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход к лечению эндокринных заболеваний. Время объединить усилия» (Москва, 16 ноября 2024 г.).

Микробиом кишечника как фактор, влияющий на преждевременное старение

Как отметил заведующий кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, д.м.н., профессор Олег Стефанович МЕДВЕДЕВ, микробиота кишечника, 95% которой находится в толстой кишке, представляет собой биореактор разнообразных микроорганизмов. В ней содержится на 30% больше микроорганизмов, чем клеток в организме хозяина.

С каждым годом интерес к физиологической роли микробиоты кишечника в регуляции работы разных органов и систем только возрастает. В настоящее время выявлено влияние кишечной микробиоты на функции мозга, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, метаболизм и другие процессы¹. Кроме того, установлены способы воздействия на нее. Так, модулировать состав и функцию микробиоты можно с помощью диеты, пищевых

волокон, пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков, постбиотиков и лекарственных средств².

Известно, что активность кишечной микробиоты и ее влияние на другие системы организма обусловлены биомаркерами, такими как короткоцепочечные жирные кислоты, производные аминокислот (триметиламин, триметиламиноксид, имидазола пропионат, крезолы), и маркерами ферментативной активности, такими как водород, метан и сероводород. Так, короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, пропионовая, масляная) поддерживают барьерную функцию кишечной стенки, а маркеры ферментативной активности оказывают системное антиоксидантное воздействие. В то же время избыток производных аминокислот может привести к развитию метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

Именно от состава микробиоты во многом зависит здоровое

и нездоровое старение. Чем разнообразнее состав микроорганизмов, тем выше адаптационные способности микробиоты³.

Здоровому старению способствует употребление растительных продуктов, богатых пищевыми волокнами. При этом возрастает продукция микробиотой водорода, являющегося антиоксидантом, а также короткоцепочечных жирных кислот. Установлено, что потребление пищевых волокон и цельнозерновых продуктов способно снизить риск смерти, развития сердечно-сосудистых заболеваний и значимо снизить риск возникновения сахарного диабета 2 типа (на 25–30%)⁴.

Нездоровое старение может быть обусловлено преобладанием в рационе продуктов животного происхождения, при потреблении которых возрастает продукция производных аминокислот (имидазола пропионата, крезолов, триметиламиноксида). Производные аминокислот ассоциированы со снижением чувствительности к инсулину и, следовательно, с повышенным риском развития

¹ Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, et al. Microbiota medicine: towards clinical revolution. J. Transl. Med. 2022; 20 (1): 111.

² Olofsson L.E., Bäckhed F. The metabolic role and therapeutic potential of the microbiome. Endocr. Rev. 2022; 43 (5): 907–926.

³ Bradley E., Haran J. The human gut microbiome and aging. Gut Microbes. 2024; 16 (1): 2359677.

⁴ Reynolds A., Mann J., Cummings J., et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. Lancet. 2019; 393 (10170): 434–445.



Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный подход к лечению эндокринных заболеваний. Время объединить усилия»

инсулинорезистентности и атеросклероза⁵.

Следует отметить, что продуцируемый микробиотой водород не только всасывается в кровь и оказывает антиоксидантный эффект, но и используется метаногенными археями для синтеза метана, при этом на синтез одной молекулы метана расходуется четыре молекулы водорода⁶. В американском исследовании при проведении дыхательного теста с лактулозой у пациентов были определены два типа реакции: при выдохе у одной части пациентов выделялся водород, у другой части – метан⁷. Установлено, что с возрастом вероятность генерации метана микробиотой повышается^{8, 9}. Так, более половины лиц пожилого и старческого возраста относятся к группе метаногенных. Избыточная генерация метана за счет уменьшения продукции водорода ухудшает антиоксидантную защиту.

В собственном экспериментальном исследовании оценивалось

влияние пищевых волокон разного типа (лактоулозы, инулина, гуаровой камеди) на образование водорода у крыс, различающихся по скорости образования метана. Использовали бодрствующих крыс, полученных из питомника Института биоорганической химии им. академиком М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, которые оказались малометаногенными, и крыс, полученных из питомника лабораторных животных – филиала «Столбовая» Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, оказавшихся высокометаногенными.

Эффекты пищевых волокон зависели от метаногенной активности микробиоты. У крыс с низкой метаногенной активностью (мало архей в микробиоте) пищевые волокна увеличивали образование водорода. У высокометаногенных крыс стимуляции выработки водорода микробиотой не наблюдалось.

Российские экспериментальные данные подтверждаются результатами европейского многоцентрового исследования¹⁰. В частности, показано, что при приеме пищевых волокон увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе отмечалось только у низкометаногенных лиц. Таковое отсутствовало у высокометаногенных участников исследования.

Таким образом, кишечная микробиота может предотвращать преждевременное старение. Эффективность диетических воздействий зависит от исходного состава микробиоты и соотношения между водород- и метангенерирующими микроорганизмами, поэтому рекомендуется проводить скрининг на выявление метанпродуцентов. «Скрининг на выявление метанпродуцентов позволит персонализировать рекомендации по профилактике преждевременного и нездорового старения», – констатировал профессор О.С. Медведев.

Идеальная диета для метаболического здоровья и долголетия

По словам руководителя отделения терапевтической эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, д.м.н. Ирины Владимировны МИСНИКОВОЙ, правильное питание может изменить жизнь человека, способствуя улучшению состава тела, состояния и функций разных органов и систем (мозга,

сердца и сосудов, иммунитета), когнитивных функций, а также продлению социальной активности. В многочисленных экспериментальных исследованиях определены возможные пути замедления старения на фоне использования разных диетических режимов. К таковым относятся гомеостаз глюкозы и энергетический гомеостаз, кетогенез, биогенез митохондрий, аутофагия, снижение воспаления¹¹.

Еще в начале XX в. была отмечена связь между ограничением калорийности пищи и увеличением продолжительности жизни. Не случайно все последующие диеты – интервальное голодание, кетодиета или диета, имитирующая голодание, – имеют ограничение калорийности.

В 2024 г. были опубликованы результаты экспериментального исследования по оценке влияния ограничения калорийности на продолжительность жизни мышей¹². В ходе исследования были сформированы пять групп: первая группа интервального

⁵ Araújo J.R., Marques C., Rodrigues C. The metabolic and endocrine impact of diet-derived gut microbiota metabolites on ageing and longevity. *Ageing Res. Rev.* 2024; 100: 102451.

⁶ Kalantar-Zadeh K., Borean K.J., Burgell R.E., et al. Intestinal gases: influence on gut disorders and the role of dietary manipulations. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 16 (12): 733–747.

⁷ Tansel A., Levinthal D.J. Understanding our tests: hydrogen-methane breath testing to diagnose small intestinal bacterial overgrowth. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2023; 14 (4): e00567.

⁸ Polag D., Leiß O., Keppler F. Age dependent breath methane in the German population. *Sci. Total Environ.* 2014; 481: 582–587.

⁹ Takakura W., Oh S.J., Singer-Englar T., et al. Comparing the rates of methane production in patients with and without appendectomy: results from a large-scale cohort. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 867.

¹⁰ Meiller L., Sauvinet V., Breyton A.-E., et al. Metabolic signature of 13C-labeled wheat bran consumption related to gut fermentation in humans: a pilot study. *Eur. J. Nutr.* 2023; 62 (6): 2633–2648.

¹¹ Lee M.B., Hill C.M., Bitto A., Kaeblerlein M. Antiaging diets: separating fact from fiction. *Science.* 2021; 374 (6570): eabe7365.

¹² Di Francesco A., Deighan A.G., Litichevskiy L., et al. Dietary restriction impacts health and lifespan of genetically diverse mice. *Nature.* 2024; 634 (8034): 684–692.



голодания не принимала пищу один раз в неделю со свободным рационом в остальные дни, вторая группа интервального голодания не принимала пищу два раза в неделю со свободным рационом в остальные дни, третья группа получала пищу с 20%-ным ограничением калорийности от обычного рациона, четвертая группа – с 40%-ным ограничением калорийности от обычного рациона, пятая группа получала любое количество пищи в любое время суток. Результаты исследования продемонстрировали парадокс диеты с ограничением калорий – чем меньше снижение веса, тем больше продолжительность жизни. Физиологическая устойчивость в виде поддержания веса, состава тела и ключевых популяций иммунных клеток оказалась основным биомаркером долголетия. Иммунный ответ, скорее всего, был предопределен генетикой. Поэтому, несмотря на мощный эффект ограничения калорий, генетический фон стал более важным фактором, определяющим продолжительность жизни.

Безусловно, из-за различий в скорости метаболизма полная экстраполяция результатов ограничения калорий у животных моделей на человека невозможна. Тем не менее ответ организма на ограничение калорийности в значительной мере может быть индивидуализирован в зависимости от генетики.

В другом исследовании на животных моделях оценивалась эффективность диеты, имитирующей голодание (Fasting Mimicking Diet – FMD)¹³. Периоды гипокалорийной диеты с ограничением белков и углеводов чередовались с периодами обычной диеты. У мышей двухмесячные

циклы FMD способствовали увеличению продолжительности жизни, уменьшению висцерального жира, заболеваемости раком и поражений кожи, омоложению иммунной системы, замедлению потери минеральной плотности кости. У старых мышей FMD ассоциировалась с нейрогенезом гиппокампа и улучшением когнитивных функций.

Авторы исследования продолжили изучать влияние диеты, имитирующей голодание, на ряд маркеров метаболизма у здоровых молодых добровольцев. Пациенты из группы FMD соблюдали гипокалорийную диету с ограничением белков и углеводов пять дней подряд каждый месяц в течение трех месяцев и возвращались к обычному питанию в промежутках между периодами кетогенной диеты. У пациентов группы FMD по сравнению с пациентами контрольной группы такой тип питания привел к достоверному уменьшению жировой массы, уровня С-реактивного белка и веса.

В ряде исследований была продемонстрирована важность клетчатки и резистентного крахмала для поддержания здоровья кишечной микробиоты^{14, 15}. Их благоприятное влияние на кишечную микробиоту было обусловлено уменьшением висцерального жира, улучшением чувствительности к инсулину, липидного профиля, моторики кишечника, снижением хронического воспаления, а также риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца и риска смерти от всех причин на 11% на каждые 10 г пищевых волокон в день.

Положительно воздействуют на организм и каротиноиды. Это природные органические пигменты, придающие яркий цвет растениям, водорослям, оперению птиц, коже животных. Установлено, что благодаря антиоксидантным свойствам каротиноиды могут быть использованы для замедления процессов старения и профилактики развития связанных с ним заболеваний¹⁶. Флавоноиды и другие полифенолы, являющиеся вторичными метаболитами растений и грибов, представляют собой гетерогенную группу фитохимических веществ. Использование флавоноидов в пище снижает риск развития ожирения, препятствуя метаболическому старению¹⁷.

К полезным жирам относятся полиненасыщенные жирные кислоты омега-3: альфа-липовая кислота, эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота. Они оказывают противовоспалительное воздействие, способствуют снижению уровня триглицеридов, улучшению липидного профиля, кровообращения мозга, поддержанию когнитивных функций. Пища, богатая полиненасыщенными жирными кислотами, способствует уменьшению уровня грелина и повышению скорости насыщения¹⁸.

Завершая выступление, И.В. Мисникова сделала акцент на необходимости учета циркадных ритмов, что предусматривает распределение калорийности пищи на завтрак, обед и ужин, оптимальное временное окно приема пищи, оптимальное распределение макронутриентов на завтрак, обед и ужин и регулярность приема пищи. 🌐

¹³ Brandhorst S., Choi I.Y., Wei M., et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab.* 2015; 22 (1): 86–99.

¹⁴ Barber T.M., Kabisch S., Pfeiffer A.F.H., Weickert M.O. The health benefits of dietary fibre. *Nutrients.* 2020; 12 (10): 3209.

¹⁵ Threapleton D.E., Greenwood D.C., Evans C.E.L., et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347: f6879.

¹⁶ Bakac E.R., Percin E., Gunes-Bayir A., Dadak A. A narrative review: the effect and importance of carotenoids on aging and aging-related diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (20): 15199.

¹⁷ Montalbano G., Mhalhel K., Briglia M., et al. Zebrafish and flavonoids: adjuvants against obesity. *Molecules.* 2021; 26 (10): 3014.

¹⁸ Salman H.B., Salman M.A., Akal E.Y. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on weight loss and cognitive function in overweight or obese individuals on weight-loss diet. *Nutr. Hosp.* 2022; 39 (4): 803–813.

10-12
ФЕВРАЛЯ 2025
МОСКВА



Приглашаем на самое масштабное
неврологическое мероприятие года!

Конгресс посвящен памяти выдающегося российского невролога, академика РАМН, заслуженного деятеля науки, лауреата Государственной премии СССР, профессора Александра Моисеевича Вейна. Вот уже на протяжении более 20 лет успешно объединяет ведущих специалистов и ученых стран ближнего и дальнего зарубежья для обсуждения актуальных вопросов неврологии.

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ **XXI**

**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
КОНГРЕСС
С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ**

- СИМПОЗИУМЫ**
- ИНТЕРАКТИВНЫЕ ФОРМАТЫ
И НАУЧНЫЕ ДИСКУССИИ**
- НОВОСТИ МИРОВОЙ НАУКИ
И МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКИ**
- КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ**
- КУРСЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ**

Место проведения: Москва, Площадь Евразии, д. 2
(Отель Radisson Slavyanskaya Hotel & Business Center)

**Мероприятие бесплатное. Необходима
предварительная регистрация на сайте проекта**



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУКА О ЖИЗНИ



ИНСТИТУТ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

ИСКУССТВО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО

СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ
МОСКОВСКОЙ И КАЗАНСКОЙ
ШКОЛ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Реклама

25 МАЯ 2025



ТРАНСЛЯЦИЯ НА САЙТЕ
UMEDP.RU

МОСКВА–КАЗАНЬ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ИСКУССТВО
ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНОГО



L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия

Точность дозирования и надёжная стабильность^{1,3}

Компания ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» информирует Вас об обновлении:

- дизайна упаковок
- состава вспомогательных веществ



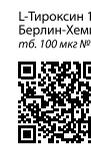
Качество поставляемых препаратов остается неизменным²
Срок годности 3 года при температуре не выше 30 °С¹

Базовая информация о препарате L-тироксин Берлин-Хеми от 09.08.2024. Международное непатентованное наименование: левотироксин натрия, дозировка 50, 75, 100, 125, 150 мкг. **Показания к применению:** гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузном токсическом зобе; после достижения эутиреоидного состояния антигипертензивными средствами (в виде комбинированной или монотерапии), а также диагностического средства при проведении теста тиреотридной супрессии. **Режим дозирования и способ применения:** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяют в суточной дозе 1,6-1,8 мкг на 1 кг массы тела, у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени – на 12,5 мкг каждые 2 недели и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия принимают в комплексной терапии с антигипертензивными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. **Способ применения.** Суточную дозу левотироксина натрия принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. Деление таблетки. Таблетку можно разделить на две равные части. Если положить таблетку на твердую ровную поверхность риской вверх и надавить на нее пальцем, то получится две половинки таблетки. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу левотироксина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде (10-15 мл) до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата и дают запивать дополнительно небольшим количеством жидкости (5-10 мл). **Противопоказания:** гиперчувствительность к левотироксину натрия или любому из вспомогательных веществ; печеночный тиреотоксикоз; печеночная недостаточность; надпочечников; печеночная гиподиназия; недостаточность; применение в период беременности в комбинации с антигипертензивными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

1. Общая характеристика лекарственного препарата L-тироксин Берлин-Хеми (50, 75, 100, 125, 150 мкг). 2. Сертификат NPGMP/EAEU/8Y/00251-2023. 3. Chun J. Stability of levothyroxine tablets in blister packaging versus bottles and vials under simulated in-use conditions. AAPS Open. 2022;8(1). doi:10.1186/s41120-022-00062-5.

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственных препаратах L-тироксин Берлин-Хеми (50, 75, 100, 125 или 150 мкг блистеры), используя QR-код:



ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01, http://www.berlin-chemie.ru

RU_LITH_09_2024_V02_print_Data_Утверждения 03.09.2024.



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта¹

КСЕЛЕВИЯ® (ситаглиптин) Противопоказания. Гиперчувствительность к ситаглиптину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата; беременность, период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; возраст до 18 лет. **С осторожностью.** Нарушение функции почек, панкреатит. **Особые указания.** В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Кселевия®; для снижения риска развития инсулин- или сульфонилиндуцированной гипогликемии при применении ситаглиптина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины дозу инсулина или производного сульфонилмочевины следует уменьшить; если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Кселевия®, оценить другие возможные причины развития нежелательной реакции и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета; пожилые пациенты чаще склонны к развитию нарушения функции почек, соответственно, как и в других возрастных группах, необходима коррекция дозы у пациентов с выраженным нарушением функции почек, при этом отсутствие риска на таблетке препарата Кселевия® и отсутствие дозировок 25 мг и 50 мг не позволяют обеспечить режим дозирования Кселевия® у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени; в случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Кселевия® и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения. **Побочное действие.** Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемию регистрировали при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевинной (4,7%-13,8%) и инсулином (9,6%). В монотерапии и при пострегистрационном наблюдении отмечались следующие нежелательные явления: редко – тромбоцитопения; часто – гипогликемия, головная боль, нечасто – головокружение, запор, кожный зуд; частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в спине, артропатия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Также независимо от наличия связи с приемом ситаглиптина как минимум у 5% и более пациентов, получавших ситаглиптин, развивались инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит; нежелательные явления, развивавшиеся менее чем у 5%, но частота которых была более чем на 0,5% выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой: остеоартроз и боль в конечностях. В исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других антидиабетических препаратов чаще, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптином, развивались: гипогликемия, грипп, тошнота и рвота, вздутие живота, запор, периферические отеки, сонливость и диарея, сухость во рту. **Показания.** Препарат показан для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: в монотерапии, как дополнение к диете и физическим нагрузкам; в комбинации с метформином в качестве стартовой терапии; в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины, агонистами PPAR-γ, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю; в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины или в комбинации с метформином и агонистами PPAR-γ, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю; в качестве дополнения к инсулину (с или без метформина) в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. Реклама

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

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456. Дата последнего утверждения/пересмотра: 18.06.2024. Информация для специалистов здравоохранения.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

000 «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123112, Москва,
Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 http://www.berlin-chemie.ru

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста,
сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com