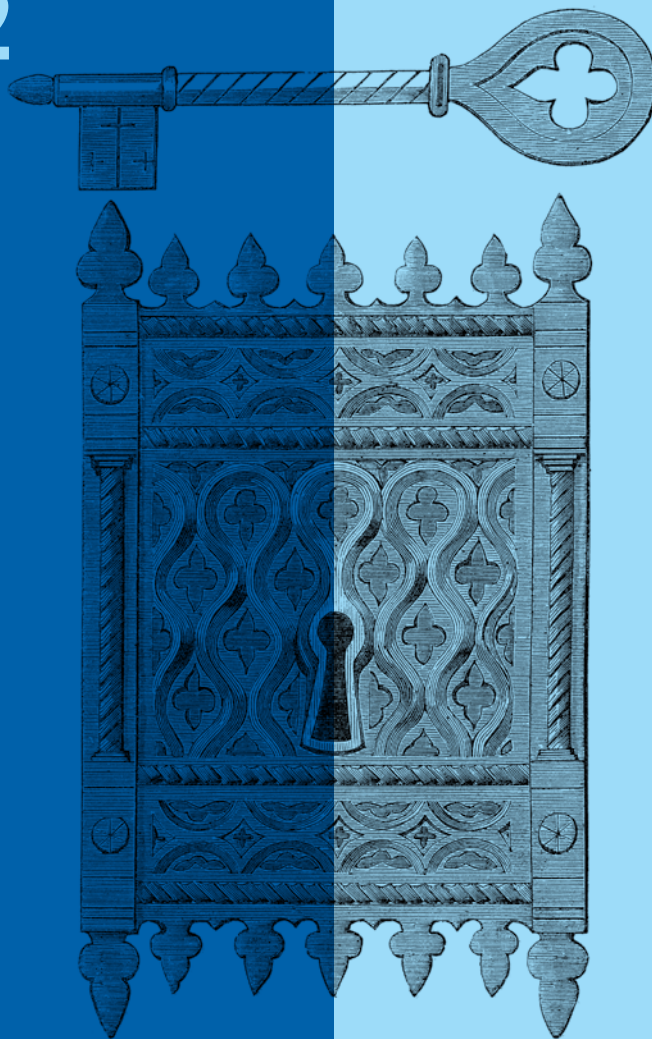


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

6

ТОМ 18
2022

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №2

Принципы сахароснижающей терапии в условиях пандемии COVID-19

10

Выбор оптимального препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

20

Перспективы применения ипраглифлозина при метаболически-ассоциированной жировой болезни печени

32



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2022



29 СЕНТЯБРЯ – 1 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА | КАЗАНЬ

Реклама

117

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru





2022

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

- 31 марта – 1 апреля, **Казань**, V Съезд терапевтов Республики Татарстан (ПФО)
- 7–8 апреля, **Благовещенск**, 86-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 13–14 апреля, **Новосибирск**, VIII Съезд терапевтов СФО
- 28–29 апреля, **Ставрополь**, VI Съезд терапевтов СКФО
- 26–27 мая, **Санкт–Петербург**, V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», V Всероссийская конференция молодых терапевтов
- 9–10 июня, **Владивосток**, IV Съезд терапевтов ДВФО
- 23–24 июня, **Екатеринбург**, VI Съезд терапевтов УФО
- 8–9 сентября, **Сочи**, 87-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 12–14 октября, **Москва**, 17-й Национальный конгресс терапевтов
- 10–11 ноября, **Уфа**, 88-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 24–25 ноября, **Вологда**, 89-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 1–2 декабря, **Кемерово**, 90-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 15–16 декабря, **Ульяновск**, 91-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ

Зарегистрироваться на сайте rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 6.
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)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 6.
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

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)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (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, 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)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, 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)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

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)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, 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)
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. KNAYZEV, 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)
Lyudmila V. LUSS, Prof., 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)
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. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, 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, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, Г.Х. ВИКУЛОВ, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
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.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

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)
Vasily F. UCHAYKIN, 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, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, G.Kh. VIKULOV, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, 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. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

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. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, 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. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

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, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, 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. 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, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

Люди. События. Даты

Итоги конгресса, посвященного Всемирному дню борьбы с ожирением 8

Обзор

Ю.А. СОРОКИНА, С.А. СУХАНОВ, А.А. НИКОЛАЕВА, А.С. САВИНЧЕВА, А.С. РУДАКОВ, О.В. ЗАНОЗИНА
Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа и COVID-19 10

Лекции для врачей

Е.В. БИРЮКОВА, М.В. ШИНКИН
Практика сахароснижающей терапии: выбор оптимального препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 20

А.О. БУЕВЕРОВ, К.М. РОЩИНА, П.О. БОГОМОЛОВ
Неалкогольная жировая болезнь печени: новый взгляд на аспекты коморбидности 32

Contents

People. Events. Dates

Results of the Congress Dedicated to the World Obesity Day

Review

Yu.A. SOROKINA, S.A. SUKHANOV, A.A. NIKOLAEVA, A.S. SAVINCHEVA, A.S. RUDAKOV, O.V. ZANOSINA
Antidiabetic Drugs in Patients with Diabetes Mellitus 2 with COVID-19

Clinical Lectures

Ye.V. BIRYUKOVA, M.V. SHINKIN
The Practice of Hypoglycemic Therapy: Choosing the Optimal Drug from the Group of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors

A.O. BUYEVEROV, K.M. ROSHCHINA, P.O. BOGOMOLOV
Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a New Look at Aspects of Comorbidity

НЕЙРОУРИДИН®

СПЕЦИАЛЬНО ПОДОБРАННАЯ
КОМБИНАЦИЯ
НЕЙРОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ



СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ:

- ↑ восстановительных процессов в повреждённых нервных волокнах
- ↑ нервной проводимости
- ↑ метаболических процессов в мозговой ткани и периферических нервах



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Итоги конгресса, посвященного Всемирному дню борьбы с ожирением

С 28 февраля по 2 марта 2022 г. в онлайн-формате состоялось уникальное научно-образовательное мероприятие для медицинского сообщества – конгресс, посвященный Всемирному дню борьбы с ожирением. Ведущие российские специалисты различных направлений медицины обсудили современные методы диагностики, лечения, реабилитации и профилактики ожирения. Конгресс объединил около 15 тыс. врачей более чем из 20 стран.

Согласно оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, с 1980 г. распространенность ожирения в популяции практически удвоилась. В 2014 г. более чем у 1,9 млрд взрослых (почти 40%) был зафиксирован избыточный вес, свыше 650 млн – ожирение¹.

Ожирение влияет на общую продолжительность жизни и часто сопровождается развитием тяжелых заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертония, атеросклероз, репродуктивная дисфункция, метаболический синдром и др.

«Помимо медицинских проблем ожирение индуцирует социальное неблагополучие, нередко становясь причиной потери работы, распада семьи и утраты социального статуса. Неслучайно проблема ожирения также находится в поле зрения социальных и гуманитарных программ ЮНЕСКО как проблема образовательная, научная, культурная и информационная», – отметил заведующий кафедрой ЮНЕСКО по изучению глобальных проблем и возникающих социальных и этических вызовов для больших городов и их населения, профессор Юрий Николаевич САЯМОВ.

В связи с актуальностью темы ко Всемирному дню борьбы с ожирением в России был при-

урочен целый ряд мероприятий, наиболее знаковым из которых стал конгресс, посвященный этому дню. Конгресс, посвященный Всемирному дню борьбы с ожирением, проходил с 28 февраля по 2 марта в онлайн-формате.

С 28 февраля по 1 марта работали секции по метаболическому синдрому, эндокринологии, терапии, кардиологии, педиатрии, ревматологии, диетологии, мужскому здоровью, бариатрической хирургии. Особое внимание было уделено возможностям нейрогуморальной регуляции аппетита, рационального питания, витаминотерапии, коррекции специфичности пищевого поведения, а также новейшим разработкам фармакотерапии в качестве мер предупреждения развития и прогрессирования метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний.

Широкое обсуждение получила тема детского ожирения. Эксперты отметили, что ожирение в детском возрасте имеет выраженную тенденцию к прогрессированию и трансформируется в тяжелые соматические заболевания. Участникам конгресса были представлены последние клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Оценка физического развития детей и подростков» 2021 г. по использо-

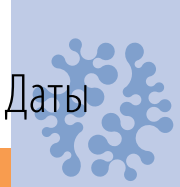
ванию фармакотерапии у детей с ожирением.

Были также рассмотрены особенности развития ожирения у пациентов разных возрастных групп и из разных регионов проживания, влияние ожирения на тяжесть течения инфекционных заболеваний, в том числе COVID-19, период восстановления у перенесших бариатрические и иные типы хирургических вмешательств, новые возможности управления метаболическим здоровьем, а также проблемы глюкозотоксичности, инсулинорезистентности и кардиоренального метаболического синдрома, влияния различных подходов к терапии ожирения на фертильность и течение урологических и гинекологических заболеваний, лекарственной и витаминной поддержки.

В рамках конгресса 2 марта прошла Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение».

«Ожирение повышает риски неблагоприятных исходов беременности и родов, а также имеет отдаленные последствия для ребенка, такие как развитие метаболического синдрома, сахарного диабета, задержка речевого развития. Сегодня мы уже оперируем таким термином, как „ожирение поколений“, так как вероятность

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.



Здравоохранение сегодня

передачи заболевания от одного родителя составляет 50%, от обоих – 80%», – подчеркнула ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, д.м.н. Светлана Владимировна ЮРЕНЕВА.

В работе конференции приняли участие акушеры-гинекологи, эндокринологи, онкологи, диетологи, психологи, психиатры и йога-терапевты.

Эксперты коснулись актуальных тем бариатрической хирургии, причинно-следственной связи ожирения с психологическими и психическими расстройствами, развития гормонально-зависимых и он-

кологических заболеваний. Были предложены правила выбора контрацепции, менопаузальной гормональной терапии у пациенток с избыточным весом, алгоритмы ведения пациенток с метаболическим синдромом, а также рационального питания.

Специалисты высказались за необходимость проведения подобных просветительских мероприятий и неоспоримой важности междисциплинарного подхода в лечении ожирения. По словам заведующего кафедрой эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, руководителя сетевой кафедры ЮНЕСКО «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема», заслуженного деятеля науки РФ,

д.м.н., профессора Александра Сергеевича АМЕТОВА, проблема ожирения давно вышла за рамки одной специальности – эндокринологии. Только объединив усилия врачей самых разных специальностей, можно повлиять на качество жизни и здоровье пациентов.

Конгресс, посвященный Всемирному дню борьбы с ожирением, вовлекает все большее количество участников. В этом году он объединил около 15 тыс. врачей более чем из 20 стран.

В работе конгресса приняли участие более 30 научно-образовательных учреждений России. За три дня были открыты 16 секций, проведены 11 симпозиумов, выступили 120 лекторов с 125 докладами. ☼

Источник: конгресс-оператор РУСМЕДИКАЛ



• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru

Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа и COVID-19

Ю.А. Сорокина, к.б.н., С.А. Суханов, А.А. Николаева, А.С. Савинчева,
А.С. Рудаков, О.В. Занозина, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Сорокина Ю.А., Суханов С.А., Николаева А.А. и др. Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа и COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (6): 10–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-6-10-19

Больные сахарным диабетом (СД) относятся к группе риска тяжелого течения и смертельного исхода COVID-19. Согласно разным источникам, доля смертельных исходов среди таких пациентов составляет от 7,8% (в Китае) до 28% (в США) и 31,4% (в Англии). В России, согласно данным национального регистра, она достигает 15,2%, что в два раза больше, чем в Китае, но в два раза меньше, чем в США и Англии.

У пациентов с СД 2 типа сахароснижающая фармакотерапия может служить как фактором риска инфицирования коронавирусом, так и фактором менее тяжелого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, о чем свидетельствует проведенный анализ отечественных и зарубежных источников, представленных в eLIBRARY.ru, PubMed, Embase, Кокрановской библиотеке.

В статье рассмотрены эффективность и безопасность многих классов сахароснижающих препаратов, применяемых у больных СД во время заражения новой коронавирусной инфекцией. Подчеркивается, что на сегодняшний день данные об использовании препаратов в современной практике ограничены, поэтому выбор пероральных и инъекционных сахароснижающих препаратов, кроме инсулинов, для контроля гликемии при коронавирусной инфекции представляет трудноразрешимую задачу. Тем не менее многие из них могут внести свой вклад в подавление системного воспаления и даже потенциально снизить риск инфицирования SARS-CoV-2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, COVID-19, сахароснижающие препараты, безопасность

Введение

В 2019 г. была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции – COVID-19. Вследствие молниеносного распространения она приобрела масштаб мировой трагедии.

На данный момент времени, согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, зарегистрировано свыше 248 млн случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией, в том числе более 5 млн смертельных исходов [1].

В группу повышенного риска и неблагоприятного прогноза течения COVID-19 входят пациенты с хроническими заболеваниями, метаболическими нарушениями, в том числе ожирением и сахарным диабетом (СД), а также лица мужского пола с андрогенодефицитом.

Высокая степень вирулентности SARS-CoV-2 у больных СД обусловлена глубиной изменений биохимических процессов, а также строением вируса и его взаимодействием с клетками организма. Потенциальными общими звеньями патогенеза COVID-19 и СД могут быть воспаление, декомпенсация углеводного обмена, дезок-

сигенация гемоглобина, измененный иммунный ответ и системное воспаление, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Особенности патогенеза инфекции, вызванной SARS-CoV-2

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус. К особенностям строения вируса следует отнести наличие гликопротеина – S-белка, что и придает ему форму короны. S-белок располагается на поверхности билипидной оболочки вируса в виде булавоподобных отростков, поэтому называется «спайковый белок» (от англ. spike – шип). По своей структуре S-белок имитирует ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2). АПФ2 – трансмембранный белок, который широко представлен в органах и тканях: в мембранах пневмоцитов 2, энтероцитов тонкой кишки, эндотелии артерий и вен, кардиомиоцитах, клетках поджелудочной железы и печени, центральной нервной системе. АПФ2 участвует в превращении ангиотензина I в ангиотензин 1–9, а ангиотензина II в ангиотензин 1–7, ослабляя задержку натрия, фиброз и вазоконстрикцию,



следовательно оказывая вазодилатационные, противовоспалительные, антиоксидантные, антипролиферативные и антифибротические эффекты в организме. АПФ2 участвует не только в регуляции артериального давления, но и в подавлении активности РААС [3].

SARS-CoV-2 использует рецепторы АПФ2 как один из путей проникновения в клетку, после чего запускается процесс репликации вируса. Далее SARS-CoV-2 собирается, сливается с плазматической мембраной и выделяется из клетки, инициируя апоптоз, активацию макрофагов и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8, а также фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Повышается уровень лейкоцитов, нейтрофилов, прокальцитонина, С-реактивного белка (СРБ), ферритина и D-димера. Развивается генерализованный иммунный ответ, так называемый цитокиновый шторм, который приводит к массивному поражению клеток органов-мишеней. В большинстве случаев происходит поражение легочной ткани, что является причиной как отягощенного течения заболевания, так и смертельных исходов. Проникая в организм, вирус приводит к снижению экспрессии АПФ2, что обуславливает дефицит ангиотензинов 1–7 и 1–9. Повышение концентрации ангиотензина II ассоциируется с развитием воспалительной реакции в легочной ткани [2].

Рецепторы АПФ2 располагаются не только в легочной, но и в других тканях организма, что обуславливает развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), молниеносного миокардита, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), острой почечной недостаточности, гематурии, протеинурии, нарушения сознания и цереброваскулярных расстройств, снижение вкусовой и обонятельной чувствительности, возникновение головных болей, бессонницы, COVID-ассоциированной диареи. В островковых клетках поджелудочной железы SARS-CoV-2 не только ингибирует синтез АПФ2, но и специфически повреждает β -клетки, приводя к снижению секреции инсулина и декомпенсации углеводного обмена [2, 3].

Сахарный диабет как фактор риска заражения и тяжелого течения COVID-19

Среди причин повышенного риска заражения и тяжелого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов с СД 2 типа следует выделить следующие [2–6].

1. Хроническая гипергликемия. Она способствует снижению экспрессии АПФ2, в связи с чем увеличивается уровень ангиотензина II, который оказывает сосудосуживающее, провоспалительное и протромботическое действие.
2. Повышенная масса тела (индекс массы тела > 35 кг/м²). Ожирение ассоциируется с увеличением риска развития тромбэмболических осложнений и ДВС-синдрома, хронически высоким уровнем лептина (провоспалительного адипокина) и более низкими концентрациями адипонектина (противовоспалительного адипокина).
3. Повышенная активность дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). Она характерна для пациентов с повышенной массой тела и сахарным диабетом. ДПП-4, во-первых, является «воротами» для проникновения SARS-CoV-2 в клетки, во-вторых, играет важную роль в метаболизме глюкозы и инсулина, повышает скорость распада инкретинов, спо-

собствуя развитию гипергликемии. В-третьих, ДПП-4 стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, участвуя в чрезмерной активации иммунного ответа. Поэтому у таких пациентов изначально наблюдается смещение баланса про- и противовоспалительных факторов в сторону первых и при заражении SARS-CoV-2 будет развиваться стремительный иммунный ответ, приводящий к более быстрому возникновению цитокинового шторма.

4. Повышенный уровень гликированного гемоглобина. Гликированный гемоглобин легче атакуется поверхностными белками SARS-CoV-2. Следовательно, при повышенном уровне гликированного гемоглобина риск развития COVID-19 увеличивается. Белки вируса связываются с 1- β -цепью гема в гемоглобине эритроцитов. Как следствие, железо диссоциирует с образованием порфирина. Это вызывает потерю функции эритроцитов в переносе кислорода и углекислого газа, что приводит к развитию ОРДС.

5. Нарушенный гуморальный и клеточный иммунитет (первичное нарушение иммунитета). Это способствует не только повышенному риску инфицирования, но и более тяжелому течению инфекции.

6. Прямая связь между уровнем глюкозы в крови и концентрацией лактатдегидрогеназы. Кроме того, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией часто наблюдается гипоксия, что активизирует выработку HIF-1 α , который способствует формированию адаптации клетки к гипоксии и стимулирует ферменты гликолиза (лактатдегидрогеназу). Все перечисленные механизмы повышают образование лактата, который ослабляет сигнализацию, участвующую во внутриклеточном распознавании вирусных РНК, что приводит к задержке распознавания и ограничению репликации SARS-CoV-2.

Эффективность и безопасность различных классов сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом и COVID-19

Мы обобщили и структурировали данные отечественных и зарубежных научных источников, представленных в базах eLIBRARY.ru, PubMed, Embase, Кохрановской библиотеке, в отношении эффективности и безопасности различных классов сахароснижающих препаратов, применяемых при лечении больных СД, заразившихся новой коронавирусной инфекцией.

Метформин

Основное фармакологическое действие метформина направлено на снижение уровня глюкозы в крови за счет угнетения глюконеогенеза в печени, снижения абсорбции глюкозы в желудочно-кишечном тракте и повышения ее утилизации периферическими тканями за счет увеличения их чувствительности к инсулину. Доказано, что метформин обладает не только антидиабетическим, но и противовоспалительным, противовирусным, антитромботическим и антипролиферативным действием при хорошем профиле безопасности.

Метформин активизирует АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФК), увеличивая тем самым периферическую утилизацию глюкозы в скелетных мышцах, приводя к инсулиннезависимой регуляции уровня глюкозы. Под действием АМФК происходит фосфорилирование

АПФ2, то есть изменяется конформация рецептора, что препятствует проникновению вируса в клетки организма. Противовоспалительное действие метформина также осуществляется за счет АМФК, которая в свою очередь активирует АПФ2, обладающий антитромботическим, противовоспалительным и антиоксидантным действием. Таким образом снижается экспрессия провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α). Молекулы метформина оказывают протективный эффект в отношении эндотелия сосудов, препятствуя чрезмерной активации тромбоцитов.

Плейотропные свойства метформина могут быть полезны для болеющих или уже переболевших коронавирусной инфекцией.

Противовоспалительный, антиоксидантный и иммуномодулирующий эффекты метформина включают индукцию аутофагии, образование макрофагов M2 и T-регуляторных клеток памяти CD8, снижение экспрессии генов, кодирующих хемокины и цитокины, и изменение активности каталазы и супероксиддисмутазы, а также состава кишечной микробиоты [7–10].

В совокупности потенциальные положительные свойства метформина свидетельствуют о его способности влиять на поражения, вызванные цитокиновым штормом, у пациентов с диабетом и COVID-19. Это стало основанием предложить метформин в качестве лекарственного средства для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией [11].

Однако в клинических исследованиях метформина были получены неоднозначные результаты.

В частности, в ретроспективном исследовании, проведенном Y. Gao и соавт., сообщалось о значительном увеличении частоты развития опасных для жизни осложнений у принимавших метформин по сравнению с не получавшими данный препарат – 28,6 против 7,4% ($p = 0,004$) [12]. В подавляющем большинстве ретроспективных исследований показан положительный эффект метформина при СД 2 типа и COVID-19. Так, P. Luo и соавт. сравнили лечение метформином и отсутствие такового у пациентов с СД. Было установлено, что среди принимавших данный препарат количество смертей в стационаре было значительно меньшим – 2,9 против 12,3% [13]. Таким образом, при использовании метформина отмечалось четырехкратное снижение смертности [13].

A. V. Crouse и соавт. выявили трехкратное снижение смертности при использовании метформина [14].

N. Jiang и соавт. отметили снижение относительного риска развития ОРДС на 84% у получавших метформин по сравнению с не принимавшими данный препарат, при этом указанный эффект был значим только у женщин. Однако между принимавшими и не принимавшими метформин отсутствовало значимое снижение 30-дневной смертности от всех причин [15].

В другом ретроспективном исследовании, включившем 1213 пациентов с СД 2 типа, было установлено снижение относительного риска развития сердечной недостаточности на 41% в группе метформина по сравнению с контрольной группой, однако различия между группами в количестве смертельных исходов не продемонстрировано [16]. Следует отметить, что в данном исследова-

нии у получавших метформин наблюдалось увеличение случаев развития лактатацидоза в четыре раза ($p = 0,04$). При этом в исследование включались пациенты с хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²). Усиление лактатацидоза было ожидаемо при наличии сопутствующей тканевой гипоксии, гипоксемии и гипоперфузии (особенно у более тяжелых пациентов с COVID-19) [17–18].

A. J. Scheen и соавт. провели метаанализ результатов четырех исследований, включивших 7976 пациентов, и отметили 25%-ное снижение смертности у принимавших метформин [19].

C. S. Kow и соавт. проанализировали результаты пяти исследований с общим количеством участников 8121. Ученые установили 38%-ное снижение смертности среди пациентов с СД и COVID-19, принимавших метформин [20].

A. A. Lukito и соавт., исходя из анализов результатов шести исследований, в которые были включены более 10 000 лиц с СД, заболевших новой коронавирусной инфекцией, указали на снижение риска смерти в группе метформина на 36% [21].

Промежуточные результаты общенационального многоцентрового observationalного исследования CORONADO в отношении 2794 пациентов с СД, госпитализированных по поводу COVID-19 в 53 центра с 10 по 31 марта 2020 г., не продемонстрировали различий между группами пациентов, принимавших различные группы сахароснижающих препаратов. Тем не менее среди получавших метформин до госпитализации был более низкий уровень смертности по сравнению с не получавшими данный препарат – разница составила 41%. При последующем анализе данных исследования CORONADO (исходы – выписки или смерть в течение 28 дней) отмечено значительное снижение риска смерти в группе метформина – на 37% [22].

Таким образом, было проанализировано 28 исследований с 2 910 462 участниками. Метаанализ 19 исследований показал, что метформин снижает смертность от COVID-19 на 34%. Однако для подтверждения связи между исходами COVID-19 и использованием метформина в различных подгруппах больных СД 2 типа необходимо проведение рандомизированных контролируемых испытаний. Необходимо отметить, что в настоящее время проводится клиническое исследование CRD42021238722P. Оно было зарегистрировано на PROSPERO 23 февраля 2021 г. [23]. С учетом российских рекомендаций по ведению больных с эндокринопатиями во время пандемии при легком и среднетяжелом течении COVID-19 и лечении в домашних условиях терапия метформином остается прежней в случае нормогликемии (6–10 ммоль/л), прекращается в случае нестабильной гемодинамики [24].

Согласно данным регистра сахарного диабета Российской Федерации, смертность пациентов на фоне терапии метформином регистрировалась в 2,7 раза реже, чем у больных, не получавших метформин, – 8,7 против 23,3% ($p < 0,001$). Кроме того, смертность в подгруппе метформина была наименьшей среди других подгрупп терапии: все инсулины – 10,2%, производные сульфонилмочевины (ПСМ) – 11,6%, ингибиторы ДПП-4 (иДПП-4) – 15,4%, инсулины – 23,7% [25].



Инсулин

В настоящее время для контроля гликемии у больных СД и COVID-19 активно используется инсулин. В соответствии с клиническими рекомендациями 2021 г. это единственный препарат, который может применяться при тяжелом течении болезни [7, 8, 24].

В одном из исследований продемонстрировано влияние инсулина на снижение регуляции рецепторов АПФ2, что гипотетически может способствовать уменьшению риска заражения COVID-19 у пациентов с СД, применяющих его как базовую терапию.

Канадские ученые установили наличие специфического инсулинового сигнального пути, который при активации модулирует работу иммунной системы, заставляя Т-лимфоциты быстрее делиться и выделять цитокины, что, с одной стороны, является положительным фактором при лечении разных патологий, с другой стороны, у тяжелых больных коронавирусной инфекцией наблюдается избыточная выработка провоспалительных цитокинов, следовательно, применение инсулина может привести к усилению цитокинового шторма, являющегося прогностически неблагоприятным маркером течения инфекционного заболевания [25, 26].

Согласно данным китайских исследователей, которые провели ретроспективный анализ в отношении 904 пациентов, 120 из которых страдали СД 2 типа, инсулинотерапия ассоциировалась со значимо более тяжелым или критическим течением COVID-19 (81,7 против 44,9%; $p < 0,001$) и большей госпитальной смертностью (22,5 против 6,1%; $p = 0,021$) [25].

Данные регистра сахарного диабета Российской Федерации свидетельствуют о том, что смертность среди пациентов на инсулинотерапии была в два раза выше, чем у не получавших инсулин, – 23,7 против 10,3% [25]. Однако, по мнению экспертов, это было связано не с проведением инсулинотерапии, а с отсутствием должного контроля гликемии. Поэтому очень важно в процессе лечения контролировать и корректировать дозы инсулина для эффективного управления гликемией в этой экстремальной для организма ситуации.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4

Ингибиторы ДПП-4, или глиптины, эффективно снижают уровень глюкозы в крови у пациентов с СД, не влияют на массу тела и редко приводят к развитию гипогликемии. Кроме того, препараты данной группы хорошо переносятся. В последних исследованиях был продемонстрирован противовоспалительный эффект иДПП-4, основанный на снижении концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови, что может являться прогностически благоприятным фактором течения COVID-19 у больных СД. Кроме того, полагают, что иДПП-4, снижая активность фермента, способны препятствовать дальнейшему проникновению вируса в клетки хозяина, тем самым минимизируя риск развития осложнений.

Французские и итальянские ученые установили, что применение иДПП-4 у пациентов с COVID-19 и СД, с одной стороны, повышало риск госпитализаций в отделение интенсивной терапии, то есть приводило к тяжелому течению болезни, с другой – снижало риск смерти.

На сегодняшний день влияние иДПП-4 на течение COVID-19 не до конца изучено, поэтому необходимы дальнейшие исследования [27–30].

ДПП-4 представляет собой серинэкзопептидазу, экспрессирующуюся в различных клетках, таких как легочные, сердечные, печеночные, почечные, желудочно-кишечные и иммунные.

Как было отмечено ранее, этот фермент играет ведущую роль в метаболизме глюкозы и инсулина.

Подавляя этот фермент, иДПП-4 реализуют свои противовоспалительные, антифиброзные и антиадипогенные свойства, что может быть важно для замедления прогрессирования гипервоспаления при тяжелом течении COVID-19 [31–33].

Ранее рецептор к ДПП-4 был признан основным для проникновения коронавируса (ближневосточный респираторный синдром). Однако не исключалась вероятность мутации, приводящей к вовлечению ДПП-4 в процесс проникновения вируса в клетку.

На сегодняшний день опубликованы результаты ряда исследований, в которых не было обнаружено вреда или пользы от применения иДПП-4 при СД 2 типа и COVID-19 [34–38].

При оценке влияния антидиабетических препаратов на РААС при коронавирусной инфекции было показано, что у пациентов, принимавших иДПП-4, риск госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий был значительно повышен (отношение шансов 4,07 при 95%-ном доверительном интервале 1,42–11,66) [39].

Необходимо отметить, что исследований, в которых было продемонстрировано преимущество применения данных препаратов, гораздо больше.

Так, S.Y. Rhee и соавт. доказали, что при использовании иДПП-4 новая коронавирусная инфекция протекала значительно легче [40].

В ходе многоцентрового исследования, проведенного S.B. Solerte и соавт., установлено, что терапия иДПП-4 ассоциировалась с более низкими показателями смертности [41]. Так, назначение иДПП-4 снижало смертность у пациентов с COVID-19 на 24% [41]. При этом лучший эффект наблюдался в случае комбинации иДПП-4 с метформинном и ингибиторами АПФ.

Таким образом, измененная экспрессия ДПП-4, наблюдаемая у пациентов с сопутствующими заболеваниями, может способствовать инфицированию SARS-CoV-2 и вызывать тяжелые симптомы с осложнениями [42].

Ингибирование ДПП-4 с помощью глиптина способно значимо снизить риск смерти у пациентов с СД и COVID-19.

Для назначения иДПП-4 в целях лечения COVID-19 необходимы дополнительные исследования.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) – относительно новая группа сахароснижающих препаратов.

ГПП-1 секретируются клетками дистальных отделов желудка в ответ на прием пищи. Свое действие они оказывают опосредованно – с помощью трансмембранных рецепторов. Активация рецепторов ГПП-1 приводит к за-

пуску различных внутриклеточных сигнальных каскадов, в результате чего реализуются эффекты ГПП-1. Агонисты рецепторов ГПП-1 способствуют повышению выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также воздействуют на α -клетки, ингибируя синтез глюкагона. Кроме того, арГПП-1 снижают моторику желудка, что увеличивает время его опорожнения и уменьшает вариабельность постпрандиальной гликемии. Этими механизмами может объясняться снижение массы тела, отмечаемое у пациентов, принимающих арГПП-1.

ГПП-1 также обладает системным противовоспалительным действием, что в свою очередь влияет на иммунитет. Данный эффект может быть как непосредственным, так и опосредованным, за счет влияния на обмен веществ и снижение массы тела. Доклинические и клинические исследования показали, что ГПП-1 ингибирует высвобождение цитокинов Т-лимфоцитами и снижает инфильтрацию тканей иммунными клетками. Все перечисленные процессы обуславливают снижение воспалительных процессов, а следовательно, ослабление COVID-ассоциированной пневмонии. Более того, арГПП-1 характеризуются положительным влиянием на сердечно-сосудистую систему. Они улучшают функцию сердца после ишемии, оказывают кардиопротективное действие. Часть этих эффектов может быть опосредована модуляцией жировой ткани внутри и вокруг сердца и его сосудов, при которой жир приобретает фенотип бурой жировой ткани, которая ослабляет местное воспаление и атерогенез.

На сегодняшний день арГПП-1 рассматриваются как потенциальные препараты выбора для лечения больных СД 2 типа с нетяжелым течением инфекционного процесса, так как достоверных результатов клинических испытаний, которые указывали бы на благоприятное влияние арГПП-1 на течение COVID-19, пока не получено [43–47]. В экспериментальных исследованиях арГПП-1 увеличивали экспрессию АПФ2 в легких и сердце, улучшали функцию правого желудочка и оказывали противовоспалительный эффект во время острого повреждения легких [48, 49]. Эти данные о модуляции легочной РААС позволили предположить, что арГПП-1 могут быть перспективными при COVID-19 [50]. Однако наличие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта приостановило использование препаратов [51].

Прекращение приема арГПП-1 также не всегда оправданно, поскольку они обеспечивают кардиопротекцию у пациентов с СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском. В разрозненных отчетах отмечен хороший результат терапии арГПП-1 у пациентов с СД 2 типа и COVID-19 [52]. В ретроспективном исследовании, проведенном С. Izzi-Engbeaya и соавт., не отмечено различий в первичных исходах госпитализаций или смертей в течение 30 дней в однофакторном анализе [36].

В окончательном отчете по результатам исследования CORONADO не было обнаружено какого-либо отрицательного или положительного влияния арГПП-1 [22].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), или глифлозины, – еще одна новая группа сахароснижающих препаратов.

Ингибиторы НГЛТ-2 реализуют свое действие за счет снижения реабсорбции глюкозы в проксимальных извитых канальцах почек путем ингибирования специфических транспортных систем.

Данная группа препаратов обладает кардио- и нефропротективным действием, что снижает риск развития соответствующих осложнений.

Кроме того, иНГЛТ-2 характеризуются противовоспалительной активностью за счет снижения экспрессии ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ.

Более того, имеются данные об их влиянии на кислотно-щелочной баланс внутри клетки и уменьшении лактацидоза.

Однако на фоне приема иНГЛТ-2 могут развиваться дегидратация и зугликемический диабетический кетоацидоз. Необходимость оценки почечной функции является одним из важных аспектов при использовании данных препаратов, так как существует высокий риск развития почечной недостаточности [53–61].

Как в доклинических, так и в клинических исследованиях доказано, что иНГЛТ-2 не только обладают противовоспалительным эффектом, но и ограничивают окислительный стресс, аутофагию, положительно влияют на энергетический метаболизм, а значит, гипотетически могут ограничить цитокиновый шторм, связанный с COVID-19. Кроме того, установлено, что дапаглифлозин значительно снижал лактатацидоз и уменьшал гипоксию тканей [62–66].

Лишь в нескольких исследованиях сообщалось об исходах у пациентов с СД 2 типа и COVID-19 при применении иНГЛТ-2. Так, М.К. Kim и соавт. указали на отсутствие различий в исходах у получавших и не получавших препараты этой группы [35]. В ходе одномоментного анализа, проведенного С. Izzi-Engbeaya и соавт., также не обнаружена разница в первичных исходах госпитализаций или смертей в течение 30 дней у получавших и не получавших иНГЛТ-2 [36].

При многомерном анализе результатов ретроспективного исследования R. Dalan и соавт. выявили номинальное снижение потребности в проведении искусственной вентиляции легких у применявших иНГЛТ-2 (16/26) по сравнению с не применявшими данные препараты [39].

Результаты проспективного исследования CORONADO в отношении пациентов, получавших иНГЛТ-2, пока не опубликованы [22].

Неоднозначность сведений о безопасности и пользе от применения того или иного перорального сахароснижающего препарата отражается на интерпретации результатов. Так, в одном из исследований показано, что у пациентов с СД 2 типа, которые до инфицирования SARS-CoV-2 принимали арГПП-1 и иНГЛТ-2, наблюдался более благоприятный исход COVID-19, чем у принимавших иДПП-4 [67]. Принимавшие арГПП-1 или иНГЛТ-2 одновременно с иДПП-4 в исследование не включались.

С учетом имеющихся на сегодняшний день клинических данных инкретин-направленная терапия гипотетически обладает высоким противовоспалительным потенциалом [68].

В то же время применение инкретинотропов у лиц с СД и тяжелым острым респираторным синдромом,



вызванным SARS-CoV-2, не было связано с улучшением клинических исходов [69].

В арсенале врачей есть большое количество потенциально безопасных и эффективных препаратов для контроля гликемии у больных с СД 2 типа и COVID-19 [70]. Проходящие в настоящее время рандомизированные многоцентровые исследования могут дать ответ на все интересующие вопросы о безопасности их применения в данной популяции.

Производные сульфонилмочевины

Производные сульфонилмочевины – достаточно давно и широко известный класс сахароснижающих препаратов. Связываясь с SUR1-рецепторами АТФ-чувствительных калиевых ионных каналов, данные лекарственные средства увеличивают продукцию гормона независимо от концентрации уровня глюкозы в крови, тем самым провоцируя развитие гипогликемического состояния. ПСМ второго поколения продемонстрировали способность улучшать микроциркуляцию, что снижает риск развития микрососудистых осложнений, обеспечивает кардио- и нефропротекцию и антиагрегантный эффект.

Следовательно, можно предположить, что это универсальные препараты, с помощью которых можно не только контролировать гипергликемию у больных SARS-CoV-2, но и снижать риск развития осложнений. В пользу этого свидетельствует работа К. Khunti и соавт. Исследователи обобщили данные в отношении национальной когорты Англии. Из 2,85 млн пациентов с СД 2 типа более 560 тыс. (19,7%) принимали ПСМ. Установлено, что среди получавших ПСМ риск тяжелого течения COVID-19 был более низким. Однако в ретроспективных исследованиях не было доказано преимуществ ПСМ [71].

R. Dalan и соавт. не обнаружили разницы в количестве госпитализаций в отделение интенсивной терапии или механической вентиляции у получавших и не получавших препараты этой группы [39].

М.К. Kim и соавт. также не выявили преимуществ ПСМ [35]. С. Izzi-Engbeaya и соавт. сообщили об отсутствии разницы в первичных исходах госпитализаций или смертей в течение 30 дней в однофакторном анализе [36].

В проспективном исследовании CORONADO не было обнаружено ни отрицательного, ни положительного воздействия на первичный или вторичный исход в комбинированных группах ПСМ и глинидов (n = 367) как в промежуточном отчете на седьмой день, так и в заключительном отчете на 28-й день [37].

Пиоглитазон

Одним из классов пероральных сахароснижающих препаратов, используемых с особой осторожностью, являются глитазоны. Селективно стимулируя ядерные γ -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, они снижают инсулинорезистентность периферических тканей.

Глитазоны, которые повышают экспрессию АПФ2 в тканях, например пиоглитазон, могут играть двойную роль при COVID-19. Во-первых, они могут увеличить риск заражения, поскольку SARS-CoV-2 использует АПФ2 в качестве корецептора для проникновения в альвеолярные клетки. Во-вторых, снижая уровни ангиотензина II, они могут защитить от острого повреждения легких.

На данный момент времени нет доказательств того, что пиоглитазон усиливает регуляцию АПФ2 в альвеолярных клетках. В исследованиях на животных получены данные об усилении регуляции АПФ2 в тканях, чувствительных к инсулину, что может оказывать защитное воздействие при повреждении легких. Более того, пиоглитазон потенциально способен уменьшать гипертрофию, вызванное SARS-CoV-2 [72]. В экспериментальных исследованиях обнаружен защитный эффект тиазолидиндионов на маркеры воспаления легких. При применении пиоглитазона отмечается снижение воспалительных маркеров, таких как ферритин, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α [73]. Приведенные выше данные легли в основу гипотезы о возможности применения пиоглитазона у пациентов с СД и новой коронавирусной инфекцией [74].

Однако ни в одном из исследований, включая исследование CORONADO, не сообщалось об исходах у пациентов с СД 2 типа и COVID-19, принимавших пиоглитазон.

Принципы сахароснижающей терапии в условиях пандемии COVID-19

В связи с пандемией COVID-19 перед медицинским сообществом встал ряд вопросов в отношении ведения пациентов с СД 2 типа: как корректировать сахароснижающую терапию во время инфекции и как обеспечить возврат к обычному лечению после выздоровления?

Принципы сахароснижающей терапии при СД 2 типа, предлагаемые в условиях COVID-19 и отражающие экспертное мнение, представлены в табл. 1. Авторы подчеркивают, что эти предложения основаны на экспертном клиническом мнении и получены не в результате рандомизированных клинических исследований, чего требует доказательная медицина [45].

Таблица 1. Рекомендации экспертов в отношении препаратов для контроля гликемии при риске инфицирования и инфицировании SARS-CoV-2

Уровень рекомендации	Нет инфекции, но риск инфицирования высок	Легкое течение COVID-19 без госпитализации	Средняя тяжесть течения COVID-19, госпитализация	Тяжелое течение COVID-19, госпитализация
Первая линия	В соответствии с рекомендациями	Метформин иНГЛТ-2 арГПП-1	Метформин иНГЛТ-2	Инфузия инсулина
Вторая линия		иДПП-4 ПСМ Инсулин	ПСМ арГПП-1 Инсулин	
Использование с осторожностью		Глитазоны	иДПП-4	

Таблица 2. Препараты, рекомендованные для контроля гликемии при риске инфицирования и инфицировании SARS-CoV-2

Уровень рекомендации	Нет инфекции	Легкое течение COVID-19 (амбулаторное лечение)	Средняя тяжесть COVID-19 (госпитализация в стационар)	Тяжелое течение COVID-19 (интенсивная терапия)
Рекомендовано	Метформин иДПП-4 иНГЛТ-2 арГПП-1 ПСМ Ингибиторы α-глюкозидазы Глитазоны Инсулин	Метформин иДПП-4 иНГЛТ-2 арГПП-1 ПСМ Ингибиторы α-глюкозидазы Инсулин	иДПП-4 иНГЛТ-2 арГПП-1 Инсулин	иДПП-4, кроме саксаглиптина Инсулин
С осторожностью	Не применимо	Глитазоны	Метформин Ингибиторы α-глюкозидазы иНГЛТ-2	Не применимо
Противопоказано			Глитазоны ПСМ	Метформин Ингибиторы α-глюкозидазы иНГЛТ-2 Глитазоны

Таблица 3. Рекомендации российских экспертов в отношении препаратов для контроля гликемии при риске инфицирования и инфицировании SARS-CoV-2

Уровень рекомендации	Нет инфекции	Легкое течение COVID-19 (амбулаторное лечение)	Средняя тяжесть COVID-19 (госпитализация в стационар)	Тяжелое течение COVID-19 (интенсивная терапия)
Рекомендовано	Согласно рекомендациям	Продолжить ранее назначенную сахароснижающую терапию	иДПП-4, кроме саксаглиптина ПСМ, кроме глибенкламида Инсулин, базис-болюсный режим	Инсулин через инфузomat или внутривенно капельно

По результатам некоторых наблюдений, при госпитализации обоснованна отмена ПСМ, а при тяжелом течении COVID-19 наряду с инсулином возможно назначение иДПП-4, кроме саксаглиптина (табл. 2) [75, 76].

На основании данных регистра сахарного диабета Российской Федерации, в котором насчитывается 4 903 568 пациентов с СД, из них 4 509 129 – с СД 2 типа [77], был проведен анализ эффективности

проводимого лечения [25] и разработан алгоритм назначения сахароснижающих препаратов при новой коронавирусной инфекции (табл. 3) [78].

Заключение

Пандемия COVID-19 показала, насколько важны контроль гликемии и выработка общей стратегии лечения больных СД, при этом оно должно быть максимально персонализированным [24, 25, 71, 79, 80].

Литература

1. Yang L., Wang Q., Cui T., et al. Reporting of coronavirus disease 2019 prognostic models: the transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis statement. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9 (5): 421.
2. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы. *Артериальная гипертензия.* 2020; 26 (3): 304–311.
3. Конради А.О., Недошивин А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (4): 3861.
4. Галстян Г.Р., Каратаева Е.А., Юдович Е.А. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет.* 2017; 20 (4): 286–298.
5. Аметов А.С., Мишарова А.П. Сложность выбора сахароснижающей терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020; 9 (2): 9–14.
6. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика.* 2020; 11 (1): 7–20.



7. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения. *Сахарный диабет*. 2020; 23 (2): 132–139.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (1S1): 1–144.
9. Schuiveling M., Vazirpanah N., Radstake T.R.D.J., et al. Metformin, a new era for an old drug in the treatment of immune mediated disease? *Curr. Drug Targets*. 2018; 19 (8): 945–959.
10. Ouyang J., Isnard S., Lin J., et al. Metformin effect on gut microbiota: insights for HIV-related inflammation. *AIDS Res. Ther.* 2020; 17: 10.
11. Cameron A.R., Morrison V.L., Levin D., et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ. Res.* 2016; 119 (5): 652–665.
12. Gao Y., Liu T., Zhong W., et al. Risk of metformin in patients with type 2 diabetes with COVID-19: a preliminary retrospective report. *Clin. Transl. Sci.* 2020; 13 (6): 1055–1059.
13. Luo P., Qiu L., Liu Y., et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020; 103 (1): 69–72.
14. Crouse A., Grimes T., Li P., et al. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *medRxiv*. 2020; 2020.07.29.20164020.
15. Jiang N., Chen Z., Liu L., et al. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021; 173: 108619.
16. Cheng X., Liu Y.M., Li H., et al. Metformin is associated with higher incidence of acidosis, but not mortality, in individuals with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell. Metab.* 2020; 32 (4): 537–547.e3.
17. Pernicova I., Kelly S., Ajodha S., et al. Metformin to reduce metabolic complications and inflammation in patients on systemic glucocorticoid therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (4): 278–291.
18. Penlioglou T., Papachristou S., Papanas N. COVID-19 and diabetes mellitus: may old anti-diabetic agents become the new philosopher's stone? *Diabetes Ther.* 2020; 11 (6): 1–3.
19. Scheen A.J. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab.* 2020; 46 (6): 423–426.
20. Kow C.S., Hasan S.S. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: a meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (2): 695–697.
21. Lukito A.A., Pranata R., Henrina J., et al. The effect of metformin consumption on mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (6): 2177–2183.
22. Wargny M., Potier L., Gourdy P., et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia.* 2021; 64 (4): 778–794.
23. Li Y., Yang X., Yan P., et al. Metformin in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 704666.
24. Гринева Е.Н., Халимов Ю.Ш., Бабенко А.Ю. и др. Рекомендации по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями в период пандемии. М.: ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», 2020.
25. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2020; 66 (1): 35–46.
26. Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М. COVID-19 и сахарный диабет: что мы знаем об этом. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (17): 26–33.
27. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю. и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2020; 48: 1–10.
28. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021; 5 (5): 237–244.
29. Коваленко Ю.С., Иванова Л.А., Король И.В., Бижева Т.В. Сахарный диабет и COVID-19. Особенности взаимного влияния двух пандемий. *Вестник современной клинической медицины*. 2021; 14 (4): 58–66.
30. Katsiki N., Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: a "promised land" in the COVID-19 era? *J. Diabetes Complications*. 2020; 34 (12): 107723.
31. Strollo R., Pozzilli P. DPP4 inhibition: preventing SARS-CoV-2 infection and/or progression of COVID-19? *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020; 36 (8): e3330.
32. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 162: 108125.
33. Valencia I., Peiró C., Lorenzo Ó., et al. DPP4 and ACE2 in diabetes and COVID-19: therapeutic targets for cardiovascular complications? *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 1161.
34. Chen Y., Yang D., Cheng B., et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care*. 2020; 43 (7): 1399–1407.
35. Kim M.K., Jeon J.H., Kim S.W. The clinical characteristics and outcomes of patients with moderate-to-severe coronavirus disease 2019 infection and diabetes in daegu, South Korea. *Diabetes Metab. J.* 2020; 44 (4): 602–613.

36. Izzi-Engbeaya C., Distaso W., Amin A., et al. Adverse outcomes in COVID-19 and diabetes: a retrospective cohort study from three London teaching hospitals. *BMJ Open. Diabetes Res. Care.* 2021; 9 (1): e001858.
37. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020; 63 (8): 1500–1515.
38. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., et al. Exposure to DPP-4 inhibitors and COVID-19 among people with type 2 diabetes. A case-control study. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22 (10): 1946–1950.
39. Dalan R., Ang L.W., Tan W., et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2021; 7 (3): e48–e51.
40. Rhee S.Y., Lee J., Nam H., et al. Effects of a DPP-4 inhibitor and RAS blockade on clinical outcomes of patients with diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab. J.* 2021; 45 (2): 251–259.
41. Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R., et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter case-control retrospective observational study. *Diabetes Care.* 2020; 43 (12): 2999–3006.
42. Bassendine M.F., Bridge S.H., McCaughan G.W., Gorrell M.D. COVID-19 and comorbidities: a role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J. Diabetes.* 2020; 12 (9): 649–658.
43. Bielka W., Przekaz A., Pawlik A. Therapy of type 2 diabetes in patients with SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (14): 7605.
44. Singh A.K., Singh R., Saboo B., Misra A. Non-insulin anti-diabetic agents in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a critical appraisal of literature. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021; 15 (1): 159–167.
45. Czupryniak L., Dicker D., Lehmann R., et al. The management of type 2 diabetes before, during and after COVID-19 infection: what is the evidence? *Cardiovasc. Diabetol.* 2021; 20 (1): 198.
46. Scheen A.J. DPP-4 inhibition and COVID-19: from initial concerns to recent expectations. *Diabetes Metab.* 2021; 47 (2): 101213.
47. Stoian A.P., Papanas N., Prazny M., et al. Incretin-based therapies role in COVID-19 era: evolving insights. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2020; 25 (6): 494–496.
48. Romani-Perez M., Outeirino-Iglesias V., Moya C.M., et al. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology.* 2015; 156 (10): 3559–3569.
49. Feng Y., Wang L., Ma X., et al. Effect of hCMSCs and liraglutide combination in ALI through cAMP/PKA β -catenin signaling pathway. *Stem Cell Res. Ther.* 2020; 11 (1): 2.
50. Elkabily A.G., Sebaiy M.M. A suggestion of using Ang-(1-7) and/orGLP-1 receptor agonists in high mortality patients with COVID-19. *Trends Med.* 2020 // <https://www.oatext.com/a-suggestion-of-using-ang-1-7-and-or-glp-1-receptor-agonists-in-high-mortality-patients-with-covid-19.php#Article>.
51. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K., et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (6): 546–550.
52. Chen S., Lin W., Weng J., et al. Is GLP-1R agonists effective and safe in severe COVID-19 patients with type 2 diabetes? – a case report and literature review. *SSRN.* 2020 // https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3654086.
53. Filardi T., Morano S. COVID-19: is there a link between the course of infection and pharmacological agents in diabetes? *J. Endocrinol. Invest.* 2020; 43 (8): 1053–1060.
54. Sun B., Huang S., Zhou J. Perspectives of antidiabetic drugs in diabetes with coronavirus infections. *Front. Pharmacol.* 2021; 11: 592439.
55. Hasan S.S., Kow C.S., Bain A., et al. Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients. *Expert Opin. Pharmacother.* 2021; 22 (2): 229–240.
56. Avogaro A., Bonora B., Fadini G.P. Managing diabetes in diabetic patients with COVID: where do we start from? *Acta Diabetol.* 2021; 58 (11): 1441–1450.
57. Berlie H.D., Kale-Pradhan P.B., Orzechowski T., Jaber L.A. Mechanisms and potential roles of glucose-lowering agents in COVID-19: a review. *Ann. Pharmacother.* 2021; 55 (11): 1386–1396.
58. Samuel S.M., Varghese E., Büsselberg D. Therapeutic potential of metformin in COVID-19: reasoning for its protective role. *Trends Microbiol.* 2021; 29 (10): 894–907.
59. Chawla U., Kashyap M.K., Husain A. Aging and diabetes drive the COVID-19 forwards; unveiling nature and existing therapies for the treatment. *Mol. Cell Biochem.* 2021; 476 (11): 3911–3922.
60. Hashemi P., Pezeshki S. Repurposing metformin for covid-19 complications in patients with type 2 diabetes and insulin resistance. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2021; 43 (3): 265–270.
61. Varghese E., Samuel S.M., Liskova A., et al. Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): molecular mechanism of metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLoS Pathog.* 2021; 17 (6): e1009634.
62. Cure E., Cure M.C. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (4): 405–406.
63. Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (4): 395–403.



64. Li S., Wang J., Zhang B., et al. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study. *Diabetes Metab. J.* 2019; 43 (3): 319–341.
65. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91–95.
66. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (3): 247–250.
67. Kahkoska A.R., Abrahamsen T.J., Alexander G.C., et al. Association between glucagon-like peptide 1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and COVID-19 outcomes. *Diabetes Care.* 2021; 44 (7): 1564–1572.
68. Sazgarnejad S., Yazdanpanah N., Rezaei N. Anti-inflammatory effects of GLP-1 in patients with COVID-19. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2022; 20 (3): 373–381.
69. Israelsen S.B., Pottegård A., Sandholdt H., et al. Comparable COVID-19 outcomes with current use of GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors or SGLT-2 inhibitors among patients with diabetes who tested positive for SARS-CoV-2. *Diabetes Obes. Metab.* 2021; 23 (6): 1397–1401.
70. Popovic D.S., Papanas N., Stoian A.P., et al. Use of novel antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a critical review. *Diabetes Ther.* 2021; 12 (12): 3037–3054.
71. Khunti K., Knighton P., Zaccardi F., et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (5): 293–303.
72. Jagat J.M., Kalyan K.G., Subir R. Use of pioglitazone in people with type 2 diabetes mellitus with coronavirus disease 2019 (COVID-19): boon or bane? *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (5): 829–831.
73. Kutsukake M., Matsutani T., Tamura K., et al. Pioglitazone attenuates lung injury by modulating adipose inflammation. *J. Surg. Res.* 2014; 189 (2): 295–303.
74. Carboni E., Carta A.R., Carboni E. Can pioglitazone be potentially useful therapeutically in treating patients with COVID-19? *Med. Hypotheses.* 2020; 140: 109776.
75. Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2020; 41 (3): bnaa011.
76. Steenblock C., Schwarz P., Ludwig B., et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (11): 786–798.
77. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (3): 204–221.
78. Анциферов М.Б., Андреева А.В., Маркова Т.Н. Организация специализированной медицинской помощи взрослому населению с сахарным диабетом в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Методические рекомендации.* № 87. М., 2020.
79. Zhu L., She Z.G., Cheng X., et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020; 31 (6): 1068–1077.e3.
80. Bode B., Garrett V., Messler J., et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2020; 14 (4): 813–821.

Antidiabetic Drugs in Patients with Diabetes Mellitus 2 with COVID-19

Yu.A. Sorokina, PhD, S.A. Sukhanov, A.A. Nikolaeva, A.S. Savincheva, A.S. Rudakov, O.V. Zanozina, MD, PhD, Prof.
Privolzhsky Research Medical University

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

Patients with diabetes mellitus (DM) are at high risk of severe course and fatal outcome of COVID-19. The death rate among such patients varies from 7.8% (in China) to 28% (in the USA) and 31.4% (in England). In Russia, according to the national register, the rate reaches 15.2%, which is twice as much as in China, but half as much as in the USA and England.

On the one hand antidiabetic pharmacotherapy can increase the risk of coronavirus infection on the other hand it can alleviate the course of infection caused by SARS-CoV-2. We found such evidences by the analysis of domestic and foreign scientific sources, presented in eLIBRARY.ru, PubMed, Embase, The Cochrane Library.

The article reflects the efficacy and safety of many classes of antidiabetic drugs used in patients with diabetes and new coronavirus infection. The use of oral and injectable antidiabetic drugs except insulins is limited in these patients thus the data is limited as well. Nevertheless, there is evidence that some of them can suppress the systemic inflammation and even reduce the risk of infection with SARS-CoV-2.

Key words: diabetes mellitus type 2, COVID-19, antidiabetic drugs, safety profile



¹ Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логанова

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Практика сахароснижающей терапии: выбор оптимального препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4

Е.В. Бирюкова, д.м.н., проф.^{1, 2}, М.В. Шинкин¹

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

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Практика сахароснижающей терапии: выбор оптимального препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (6): 20–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-6-20-30

Эффективное лечение сахарного диабета 2 типа – важная задача современной медицины. За последнее время возможности сахароснижающей терапии значительно расширились, что обусловлено непрерывным развитием диабетологии, углублением представлений о патофизиологии заболевания. В частности, обсуждается значение инкретиновой системы в гомеостазе глюкозы, инкретин-направленной терапии. К препаратам с инкретиновой активностью относятся ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4). В Российской Федерации зарегистрировано несколько иДПП-4: алоглиптин, вилдаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, эвоглиптин. В статье представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности иДПП-4. Особый акцент сделан на выборе оптимального препарата из группы иДПП-4. Вывод на фармацевтический рынок нового российского препарата из группы иДПП-4 позволит обеспечить пациентов с сахарным диабетом 2 типа современным, эффективным и доступным лечением.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сахароснижающая терапия, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, гликированный гемоглобин, гипогликемия, гозоглиптин

Эпидемия сахарного диабета (СД) 2 типа – глобальная медико-социальная проблема. Именно поэтому на сегодняшний день так актуальны вопросы эффективного и доступного лечения данного заболевания [1].

Согласно результатам исследования NATION, количество больных СД в России составляет 5,4% населения [2].

Актуальность проблемы обусловлена не только эпидемическими темпами роста заболеваемости СД, но и его хроническими осложнениями, ведущими к инвалидизации, снижению качества жизни и преждевременной смерти [3–5].

Благодаря крупномасштабным клиническим исследованиям стало понятно, что основой улучшения прогноза и профилактики развития хронических осложнений является оптимальная сахароснижающая терапия с достижением целевых метаболических показателей начиная с дебюта СД 2 типа и сохранением их в течение всей жизни пациента [6–8].

За последние годы возможности эффективного лечения СД 2 типа существенно расширились, что обусловлено непрерывным развитием диабетоло-

гии, углублением представлений о патофизиологии заболевания, разработкой новых сахароснижающих препаратов.

Благодаря исследованиям, в том числе сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов, выстроилась четкая доказательная база о воздействии различных терапевтических стратегий на развитие и темпы прогрессирования осложнений СД 2 типа, на их исходы, что отражено в современных клинических рекомендациях [9–11].

Индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения. Наличие сердечно-сосудистых факторов риска, макрососудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), ожирения, риска гипогликемий вносит свой вклад в схему терапии заболевания [10].

Лечение СД 2 типа начинается с изменения образа жизни и приема одного или нескольких сахароснижающих препаратов. Сложный патогенетический механизм развития СД 2 типа – веское основание для фармакотерапии, влияющей на различные нарушения. Это обеспечит лучший сахароснижающий



потенциал и поддержание гликемического контроля по мере прогрессирования заболевания [10–12].

В настоящее время в распоряжении клиницистов достаточно широкий арсенал сахароснижающих препаратов с различной эффективностью и переносимостью (рис. 1).

Одна из перспективных опций – препараты с инкретиновой активностью [12–14].

Роль инкретиновой системы в гомеостазе глюкозы

Для метаболизма глюкозы особое значение имеет энтероинсулярная ось. Ее основными компонентами являются гормоны инкретинового ряда, такие как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), которые синтезируются в энтероэндокринных клетках желудочно-кишечного тракта в ответ на поступление пищевых нутриентов [15, 16].

У лиц без нарушений углеводного обмена эффектом инкретинов обусловлено порядка 70% прандиальной секреции инсулина. Эти пептиды глюкозозависимым механизмом стимулируют секрецию инсулина и одновременно подавляют секрецию глюкагона, обеспечивая быструю инсулинопосредованную утилизацию глюкозы в постпрандиальный период. Инсулинотроп-

ные эффекты ГПП-1 и ГИП дополняют друг друга, что опосредуется сложными нейрогуморальными механизмами [15, 16]. Особый интерес представляет потенциальная способность ГПП-1 подавлять апоптоз, стимулировать неогенез и пролиферацию β -клеток поджелудочной железы. Это не исключает воздействия на снижение β -клеточной массы, которое характеризует прогрессирующее течение СД 2 типа и требует интенсификации сахароснижающей терапии [16, 17]. У ГИП также установлен антиапоптотический эффект в отношении β -клеток, что включает активацию CREB, транскрипционного фактора, способного связывать CRE-последовательности ДНК и регулировать экспрессию генов, и протеинкиназы В [18].

Инкретины, особенно ГПП-1 (рис. 2), воздействуют на многие патофизиологические нарушения, присущие СД 2 типа, такие как дисфункция β -клеток, гиперсекреция глюкагона, сниженный инкретиновый эффект, ускоренное опорожнение желудка, избыточная масса тела [14, 15].

Метаболизм ГПП-1 и ГИП отличает короткий период полужизни из-за быстрой деградации под воздействием дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), после чего они теряют способность стимулировать секрецию инсулина [12, 13].

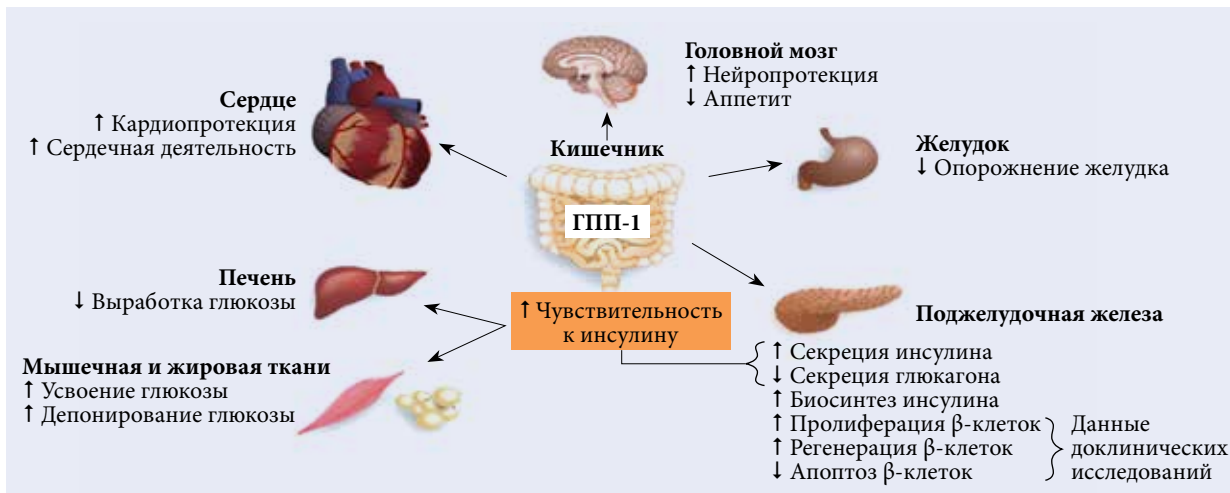


Рис. 1. Физиологическое действие ГПП-1

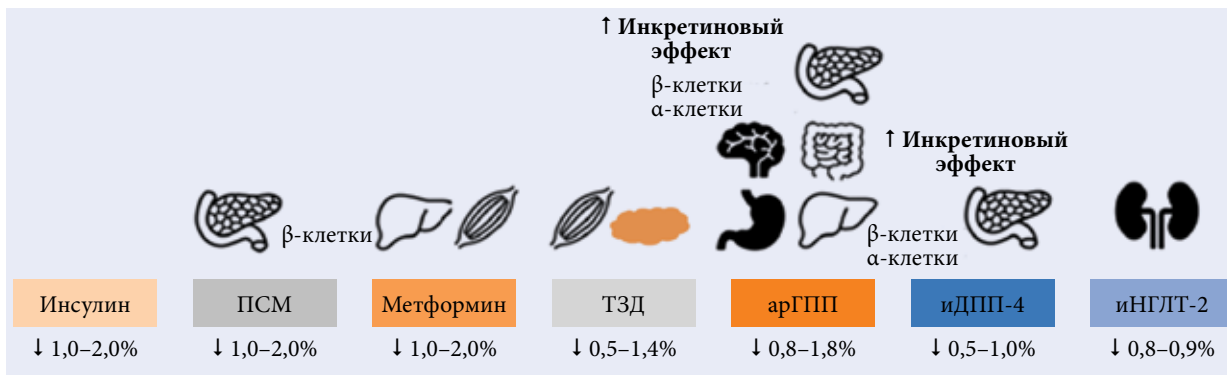


Рис. 2. Сравнительная эффективность различных групп сахароснижающих препаратов, применяемых в виде монотерапии, в снижении уровня HbA1c



Препараты с инкретиновой активностью

Агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) не имеют пероральных форм и требуют обязательного подкожного введения. Подобного недостатка лишены ингибиторы ДПП-4 (иДПП-4), или глиптины.

Дипептидилпептидаза 4 является основной точкой приложения иДПП-4.

Ингибирование каталитической активности фермента замедляет деградацию эндогенных ГПП-1 и ГИП, за счет чего продлевается их биологическая активность. Так, период полужизни ГПП-1 увеличивается до 5 минут. В результате пролонгируется взаимодействие ГПП-1 и ГИП с собственными рецепторами. Соответственно усиливаются описанные выше эффекты, а главное, нормализуется и поддерживается постпрандиальная секреция инсулина, снижается выработка глюкозы печенью за счет снижения секреции глюкагона [13, 19, 20].

Дипептидилпептидаза 4 относится к семейству серинпептидаз, которое также включает ДПП-8, ДПП-9 и ДПП-2, белок активации фибробластов α (FAP- α). Высокая селективность иДПП-4 в отношении ДПП-4 рассматривается с точки зрения безопасности и минимизации риска побочных эффектов лечения [19–21]. Молекула ДПП-4 существует в мембраносвязанной и растворимой формах, последняя циркулирует

в плазме крови и образуется из мембраносвязанной формы. Сахароснижающий эффект иДПП-4 обусловлен воздействием на растворимую форму фермента. Мембраносвязанная форма ДПП-4 экспрессируется на поверхности многих клеток (эндотелия, почек, легких, дыхательных путей, Т-лимфоцитов, гладких мышц и др.). Поэтому воздействие на эту форму ДПП-4 обеспечивает плейотропные эффекты [22–24]. За последние годы представление о роли ДПП-4 существенно расширилось. Установлено, что к ее субстратам относятся и другие регуляторные пептиды, цитокины, хемокины, в частности мозговой натрий-уретический пептид (BNP), нейропептид Y (NPY), стромальный клеточный фактор 1 α (SDF-1 α), вовлеченные во многие физиологические процессы в организме (рис. 3) [20, 22, 23]. На сегодняшний день ДПП-4 рассматривается в качестве адипокина, локального маркера метавоспаления и инсулинорезистентности, который может быть одним из связующих звеньев между накоплением массы жировой ткани и ассоциированных с ожирением заболеваний. Ингибирование ДПП может предотвращать воспаление жировой ткани [25].

Ингибиторы ДПП-4 воздействуют на неадекватную секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, при этом данный механизм зависит от уровня глюкозы, что обеспечивает высокую степень безопасности в отношении гипогликемий [19, 20, 23].

Действие иДПП-4 направлено и в отношении α -клеток. Дефект α -клеток устраняется за счет уменьшения гиперглюкагонемии, что опосредовано повышением секреции инсулина и соматостатина. Однако не исключается и прямое воздействие ГПП-1 через собственные рецепторы [26, 27]. Описанный эффект также является глюкозозависимым [28].

Среди преимуществ иДПП-4 указывается потенциальный протективный эффект в отношении β -клеток поджелудочной железы, что важно для сохранения их инсулиносекреторного потенциала и длительного контроля гликемии [20, 23, 29].

Широко обсуждается возможность воздействия глиптинов на негликемические механизмы развития осложнений СД, то есть их кардиопротективные, нейропротективные и противовоспалительные свойства [20, 23]. В частности, в эксперименте обнаружено, что повышение концентрации SDF-1 α , который участвует в регенерации сосудов, неоангиогенезе, способствует привлечению клеток-предшественниц и стволовых клеток к очагам повреждения миокарда, сосудов и последующей регенерации [23, 24]. Подобное влияние со временем может реализоваться в различных метаболических эффектах, в целом улучшающих прогноз СД 2 типа [20, 23, 30].

Клинические возможности и место ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в современных рекомендациях

В российских алгоритмах специализированной медицинской помощи допускается использование иДПП-4 на всех этапах лечения СД 2 типа как в виде монотерапии (при наличии непереносимости или

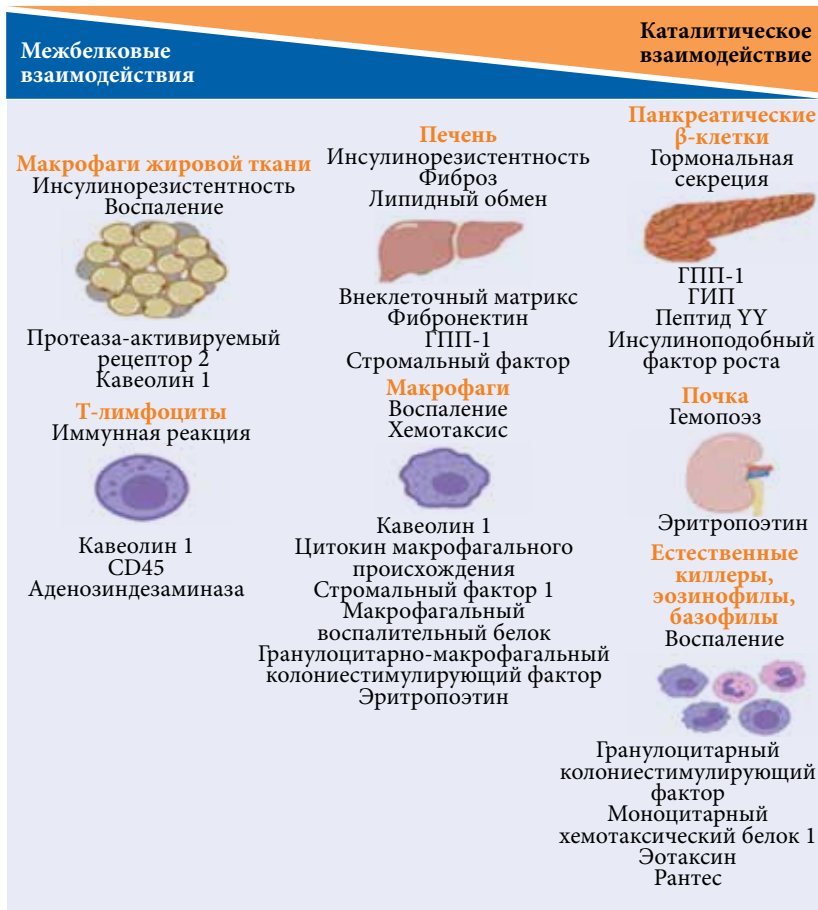
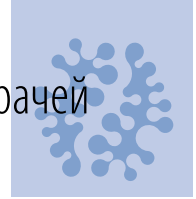


Рис. 3. Метаболические эффекты ДПП-4



противопоказаний для применения метформина), так и в составе комбинированной терапии (в том числе с инсулином) в зависимости от уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [10]. Кроме того, при выборе оптимальной индивидуальной схемы сахароснижающей терапии необходимо ориентироваться на доминирующую клиническую проблему пациента (указание на высокий риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), наличие АССЗ, ХСН, ХБП, ожирения, риска гипогликемий), наличие противопоказаний для назначения тех или иных сахароснижающих препаратов.

Ингибиторы ДПП-4 отличаются удобством применения – перорально независимо от приема пищи, умеренная эффективность – снижение уровня HbA1c на 0,5–1,0% и хорошая переносимость, сопоставимая с переносимостью плацебо, в том числе у пациентов с нарушенной функцией почек и находящихся на гемодиализе [20, 26, 31]. Преимуществом этой группы препаратов является нейтральный эффект в отношении массы тела, поскольку ее контроль при СД 2 типа – второй по важности параметр после HbA1c. Профиль безопасности глиптинов сопоставим с таковым плацебо [32]. Так, применение иДПП-4 не сопровождается развитием нежелательных явлений, обычно ассоциирующихся с другими сахароснижающими препаратами, а именно: увеличение массы тела (тиазолидиндионы (ТЗД), производные сульфонилмочевины (ПСМ), меглитиниды, инсулин), развитие гипогликемии (ПСМ, меглитиниды, инсулин), воздействие на желудочно-кишечный тракт (метформин, аРГПП-1), развитие урогенитальных инфекций (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2)) [26, 31].

В России зарегистрировано несколько иДПП-4: алоглиптин, вилдаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, эвоглиптин [10, 33–40]. Поэтому перед врачами нередко встает вопрос выбора оптимального препарата внутри группы с целью обеспечения пациентов с СД 2 современным, эффективным и доступным лечением.

Несмотря на единый механизм действия и большое количество класс-специфических эффектов, иДПП-4 различаются по химико-фармакологическим свойствам, что оказывает непосредственное влияние на особенности их применения (табл. 1) [26, 31, 32]. Для достижения наилучшего эффекта терапии не-

обходимо сопоставлять преимущества и недостатки не всей группы иДПП-4, а отдельно взятого ее представителя в конкретной клинической ситуации.

Основными характеристиками иДПП-4 можно считать биодоступность, селективность в отношении ДПП-4, период полувыведения, особенности метаболизма, экскреции, ограничения по применению у пациентов с нарушением функции почек и печени, потенциал лекарственных взаимодействий (табл. 2). Большинство иДПП-4 обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь независимо от приема пищи. Наибольшей биодоступностью характеризуются алоглиптин, гозоглиптин и ситаглиптин [26, 32–39].

Алоглиптин и ситаглиптин практически не подвергаются метаболизму [33, 39], а линаглиптин вообще не метаболизируется в организме. Поэтому данные препараты преимущественно выводятся в неизменном виде [37]. Около половины гемиглиптина подвергается метаболизму в печени, в основном с участием цитохрома Р450 3А4/5 (СУР3А4/5) [35, 41]. Остальные иДПП-4 подвергаются более интенсивному метаболизму в печени [42, 43]. Гозоглиптин и эвоглиптин метаболизируются в печени с участием СУР3А4 и образованием неактивных метаболитов [36, 40]. Метаболизм саксаглиптина в основном опосредован СУР3А4/5, что требует внимания при одновременном приеме с ингибиторами СУР3А4 (итраконазолом, кетоконазолом, циметидином, кларитромицином, ингибиторами ВИЧ-протеазы). Во избежание развития нежелательных эффектов дозу саксаглиптина следует ограничить до 2,5 мг/сут [38, 42].

Ингибиторы ДПП-4 существенно различаются по периоду полувыведения, который важен для поддержания эффекта в течение суток. С учетом периода полувыведения алоглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, линаглиптин, ситаглиптин и эвоглиптин рекомендовано принимать один раз в день. Существенно меньший период полувыведения у саксаглиптина и вилдаглиптина, которые связываются с ДПП-4 прочной ковалентной связью, что обеспечивает продолжительное ингибирование ДПП-4, выходящее за ожидаемый интервал времени [42]. Для поддержания стабильного эффекта саксаглиптин можно принимать один раз в день, вилдаглиптин необходимо принимать два раза в день [37, 38].

Таблица 1. Сходство и различие ингибиторов дипептидилпептидазы 4

Различие	Сходство
Химическая структура	Эффективность
Селективность <i>in vitro</i>	
Метаболизм (в неизменном/изменном виде, СУР3А4/5, с образованием активных/неактивных метаболитов)	Переносимость
Выведение (печень/почки)	Безопасность (гипогликемии)
Терапевтическая доза, режим применения (один-два раза в день)	Безопасны/нейтральны при АССЗ, ХСН*
Применение в особых популяциях (печеночная/почечная недостаточность)	Нейтральное влияние на массу тела
Индивидуальный подход к выбору препарата при поражении печени и почек	

* Саксаглиптин не рекомендован при ХСН.



Преимущественный путь выведения линаглиптина – через желудочно-кишечный тракт (экскретируется с желчью). Приблизительно 5% препарата выводится почками [36]. Эвоглиптин выводится почками и печенью практически в равном соотношении – 46,1 и 42,8% соответственно [39]. Другие рассматриваемые иДПП-4 преимущественно выводятся почками посредством фильтрации и канальцевой секреции [22, 44]. В частности, приблизительно 87% ситаглиптина выводится с мочой, 79% – в виде активного препарата. Большинство иДПП-4 являются высокоселективными в отношении ДПП-4 (алоглиптин, ситаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин и эвоглиптин). К умеренно селективным (селективность в отношении ДПП-4 и одной из гомологичных дипептидаз менее 100) относятся вилдаглиптин, линаглиптин и саксаглиптин [21–23]. Несмотря на различие в селективности иДПП-4 *in vitro*, до настоящего времени не получено данных о возникновении у пациентов нежелательных эффектов, связанных с неселективным ингибированием дипептидаз [43, 44].

Применение при нарушении функции почек, печени, в пожилом возрасте

Ингибиторы ДПП-4 можно назначать лицам со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ), включая находящихся на диализе, с сокращением дозы в зависимости от стадии ХБП (табл. 3) [10, 40, 43], что отражено в инструкции по применению соответствующего препарата [33–40]. Необходимо отметить, что доза линаглип-

тина не снижается, так как препарат экскретируется преимущественно с желчью.

Пациентам с тяжелым нарушением функции почек, включая лиц с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, в связи с ограниченным опытом применения алоглиптина и гозоглиптина не рекомендуются [33, 36].

Большинство иДПП-4, за исключением алоглиптина, вилдаглиптина и гозоглиптина, могут назначаться при нарушении функции печени разной степени тяжести без дополнительных ограничений и мониторинга печеночной функции. Алоглиптин и гозоглиптин противопоказаны при тяжелом нарушении функции печени [33, 36].

При лечении лиц с СД 2 типа пожилого возраста перед клиницистами встает вопрос выбора не только эффективного, но и наиболее безопасного в отношении риска развития гипогликемий препарата. Ингибиторы ДПП-4 могут применяться в данной популяции, так как ассоциируются с низким риском гипогликемий [10, 33, 36].

Эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность иДПП-4 как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами доказаны в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, метаанализах и подтверждены в условиях реальной клинической практики [21, 44–49]. Согласно данным А. Maloney и соавт., проанализировавших 229 рандомизированных

Таблица 2. Фармакокинетические и фармакодинамические параметры ингибиторов дипептидилпептидазы 4, зарегистрированных в России*

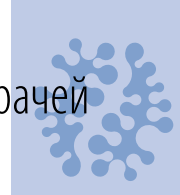
Показатель	Алоглиптин	Вилдаглиптин	Гемиглиптин	Гозоглиптин
Химическая природа	Пиримидинион	Цианопирролидин	β -аминокислота (пиримидинопиперидин)	Дифторпирролидин
Биодоступность <i>per os</i> , %	~ 100	~ 85	~ 63	~ 99
Связь с белками плазмы крови, %	20	9,3	29 (И), 24–48 (М)	11
Период полувыведения, ч	21	2,8	17 (И), 24 (М)	20
Метаболизм	Минимальный: СYP3A4/5, СYP2D6	Гидролиз	СYP3A4/5	СYP3A4/5, СYP2D6, конъюгация
Активные метаболиты	1% количества, 3% активности***	Нет	10% количества, 200% активности***	Нет
Экскреция с мочой, %	63–76	85,4	63	77
Экскреция с калом, %	10–13	14,8	27	10,5
Экскреция в исходном виде, %	95	22,6	50	48,5
IC50 для ДПП-4*, нмоль/л	24	62	6,3	13
Максимальное ингибирование ДПП-4, %	~ 90	~ 95	НД	НД
Ингибирование ДПП-4 через 24 часа после одной дозы**, %	~ 75	< 40 (\approx 80 через 12 часов)	~ 70	> 80
Увеличение уровня ГПП-1 в плазме***, раз	3–4	2–3	НД	НД
Селективность к ДПП-4 в целом	Высокая	Умеренная	Высокая	Высокая
Селективность к ДПП-4/ДПП-8, раз	> 14 000	270	10 560	620
Селективность к ДПП-4/ДПП-9, раз	> 14 000	32	2940	530
Селективность к ДПП-4/ДПП-2, раз	> 14 000	> 100 000	> 25 000	256

* Растворимая ДПП-4 человека (*in vitro*).

** ДПП-4 в плазме крови человека (*ex vivo*).

*** Усиливаемый препаратом прирост концентрации активного ГПП-1 в плазме после приема пищи.

Примечание. И – исходное вещество; М – активный метаболит; НД – нет данных о величине параметра у человека.



клинических исследований с участием 121 914 пациентов, монотерапия иДПП-4 обеспечивала снижение уровня HbA1c в пределах 0,5–1,0% при низком риске гипогликемий, уступая по сахароснижающему эффекту метформину, ТЗД, иНГЛТ-2 и аГПП-1 [47]. При применении иДПП-4 по сравнению с использованием ПСМ снижение уровня HbA1c в краткосрочных исследованиях было менее выраженным, хотя в исследованиях продолжительностью 52 недели и более сахароснижающий эффект этих препаратов был схожим [21, 44, 50].

В крупном метаанализе сравнительной эффективности таких иДПП-4, как алоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин и вилдаглиптин, P. Craddy и соавт. было продемонстрировано сопоставимое снижение уровня HbA1c (монотерапия – на 0,45–0,59%, комбинация с метформинном – на 1,02–1,10%) при аналогичном риске развития гипогликемий (табл. 4) [45, 51, 52]. Однако необходимо с осторожностью интерпретировать результаты сравнения приведенных исследований в связи с различиями в их дизайне, выборках и методологии.

Сочетание различных иДПП-4 с метформинном по эффективности оказалось сопоставимым.

В целом показаны эквивалентные эффекты иДПП-4 по ключевым показателям эффективности и безопасности (среднее изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем, доля пациентов, достигших уровня HbA1c < 7%, среднее изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем и число пациентов с гипогликемиями):

- ✓ между алоглиптином, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином, применяемыми в качестве монотерапии или двойной терапии (комбинация с метформинном или ПСМ);
 - ✓ алоглиптином, линаглиптином, ситаглиптином и вилдаглиптином в качестве двойной терапии (комбинация с пиоглитазоном);
 - ✓ ситаглиптином и вилдаглиптином в качестве двойной терапии (комбинация с инсулином) / линаглиптином, ситаглиптином и вилдаглиптином в качестве тройной терапии (комбинация с метформинном или ПСМ);
 - ✓ гозоглиптином и вилдаглиптином, применяемыми в виде монотерапии или в комбинации с метформинном.
- С целью уменьшения риска развития гипогликемий при одновременном применении иДПП-4 с препаратами, потенциально увеличивающими риск гипогликемий, рекомендуется снижение дозы ПСМ и инсулина. В ходе долгосрочных клинических исследований, в том числе в отношении сердечно-сосудистой безопасности, а также в клинической практике не выявлено серьезных нежелательных явлений и непредвиденных рисков применения иДПП-4 [9, 10, 45–48]. В настоящее время завершены многоцентровые международные исследования по оценке сердечно-сосудистых эффектов иДПП-4 (CARMELINA, CAROLINA, EXAMINE, SAVOR-TIMI, TECOS), которые в целом доказали сердечно-сосудистую безопасность линаглиптина, алоглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина. Однако на фоне применения саксаглиптина отмечался более высокий риск госпитализаций по поводу

Линаглиптин	Саксаглиптин	Ситаглиптин	Эвоглиптин
Метилксантин	Цианопирролидин	β-аминокислота (триазолопиперазин)	Пиперазин
~ 30	~ 67	~ 87	~ 50
70	< 10	38	46
120–184	2,5 (И), 3,0 (М)	12,5	33
Нет	СYP3A4/5	Минимальный: СYP3A4/5, СYP2C8	СYP3A4/5, гидролиз
Нет	50% количества, 50% активности***	Нет	Нет
5	75	75–87	46
85	22	13–21	43
90	24	79	НД (< 50)
1	50	19	0,98
~ 80	~ 80	~ 97	~ 91
~ 70	~ 70	> 80	> 80
2–3	1,5–2,0	2–3	1,5–2,1
Умеренная	Умеренная	Высокая	Высокая
40 000	390	> 2660	6000
> 10 000	77	> 5550	6000
> 100 000	> 50 000	> 5550	> 20 000



Таблица 3. Рекомендации по применению доступных в России ингибиторов дипептидилпептидазы 4 у пациентов с нарушением функции почек и печени и одновременно получающих другие препараты

Препарат	Стадия ХБП, при которой допустимо применение*	Контроль функции печени	Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени**		Лекарственное взаимодействие
			легкая/средняя степень	тяжелая степень	
Алоглиптин	1–5***	Не требуется	Не требуется	Прием противопоказан	Отсутствует
Вилдаглиптин	1–5***	Требуется	Прием противопоказан****	Прием противопоказан****	Отсутствует
Линаглиптин	1–5	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Модуляторы Сур3А4 и Р-гликопротеина могут изменить эффект препарата*****
Саксаглиптин	1–5***	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Снизить дозу до 2,5 мг/сут при приеме с сильным индуктором Сур3А4
Ситаглиптин	1–5***	Не требуется	Не требуется	Не исследовано	Отсутствует
Гемиглиптин	1–5	Не указано	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	Не рекомендован совместный прием с сильным индуктором Сур3А4*****
Гозоглиптин	1–3а	Требуется	Не рекомендуется****	Прием противопоказан ****	Отсутствует
Эвоглиптин	1–4***	Не указано	Не требуется, с осторожностью*****	Не требуется, с осторожностью*****	С осторожностью при совместном приеме с сильным ингибитором Сур3А4*****

* Стадии ХБП в зависимости от рСКФ: ≥ 90 мл/мин/1,73 м² – С1, высокая и оптимальная, 60–89 мл/мин/1,73 м² – С2, незначительно сниженная, 45–59 мл/мин/1,73 м² – С3а, умеренно сниженная, 30–44 мл/мин/1,73 м² – С3б, существенно сниженная, 15–29 мл/мин/1,73 м² – С4, резко сниженная, < 15 мл/мин/1,73 м² – С5, терминальная почечная недостаточность [10].

** Классификация нарушений функции печени (тяжести цирроза по шкале Чайлда – Пью): легкая степень (класс А) – 5–6 баллов, средняя (класс В) – 7–9 баллов, тяжелая (класс С) – 10–15 баллов (значения показателей указаны в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственных препаратов).

*** При ХБП С3б–5 необходима коррекция дозы препарата.

**** Включая пациентов с уровнями аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы как минимум в 3 (вилдаглиптин) или 2,5 (гозоглиптин) раза выше верхней референсной границы.

***** Рекомендовано соблюдение мер предосторожности при применении из-за недостаточности исследований.

***** К сильным индукторам Сур3А4 относятся рифампицин, рифабутин, дексаметазон, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, к индукторам Р-гликопротеина – рифампицин, дексаметазон, морфин, зверобой продырявленный, к сильным ингибиторам Сур3А4 – итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, к ингибиторам Р-гликопротеина – амиодарон, аторвастатин, верапамил, дипиридамол, итраконазол, кетоконазол, карведилол, кларитромицин, никардипин, спиринолактон, сертралин, флуоксетин и др.

Таблица 4. Сравнительный анализ эффективности отдельных ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в моно- и комбинированной терапии, среднее взвешенное значение

Показатель	Алоглиптин 25 мг	Вилдаглиптин 50 мг 2 раза	Линаглиптин 5 мг	Саксаглиптин 5 мг	Ситаглиптин 100 мг	Гозоглиптин 30 мг*	Эвоглиптин 5 мг
<i>В виде монотерапии</i>							
Исходный HbA1c, %	8,00	8,49	8,13	8,59	7,96	8,61	7,20
Снижение HbA1c, %	0,58	0,52	0,58	0,45	0,59	0,93	0,23
Количество пациентов, достигших HbA1c < 7%, %	40,0	39,0	34,0	25,0	37,0	41,0	33,3**
<i>В комбинации с метформином</i>							
Исходный HbA1c, %	7,93	7,86	8,00	8,43	8,34	8,20	7,44
Снижение HbA1c, %	1,10	1,02	0,99	1,03	1,06	1,29	0,59
Количество пациентов, достигших HbA1c < 7%, %	56,00	35,00	41,00	31,00	38,00	55,80	29,73**

* Открытое исследование [54].

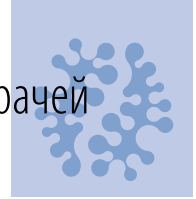
** Количество пациентов, достигших HbA1c < 6,9% [55].

сердечной недостаточности [9, 48]. Данные в отношении сердечно-сосудистой безопасности вилдаглиптина доступны благодаря проведению ретроспективного анализа результатов ряда исследований [48].

Гозоглиптин

Ингибиторы ДПП-4 являются активно развивающимся классом сахароснижающих препаратов. В 2016 г. российская компания «Сатерекс» зарегистрировала гозоглиптин (Сатерекс®), включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Благодаря эффективным современным технологиям полный цикл производства гозоглиптина организован в России, включая производство необходимой субстанции, что является значимым для инновационного развития российской фармакологии в области диабетологии (табл. 5) [53, 54]. К преимуществам гозоглиптина также следует отнести доступность лечения СД 2 типа [54]. Гозоглиптин – высокоселективный нековалентный иДПП-4, по химической структуре – дифторпирролидин. Избирательность гозоглиптина в отношении ДПП-4 превосходит его действие в отношении других родст-



венных ферментов, включая ДПП-2, ДПП-8 и ДПП-9 (см. табл. 2) [55].

Данный препарат выводится из организма преимущественно почками. Так, после приема около 77% дозы экскретируется почками, причем 48,5% – в неизменном виде, 10,5% – через кишечник, при этом значительная доля приходится на метаболиты гозоглиптина [36, 55].

Гозоглиптин отличается длительным периодом полувыведения (около 20 часов), что обеспечивает стойкое ингибирование ДПП-4 при приеме один раз в сутки. В исследованиях *in vitro* с использованием микросомальных ферментов печени человека отмечались низкие константы связывания и ингибирования гозоглиптином CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Гозоглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Поскольку гозоглиптин не является субстратом микросомальных ферментов печени, а также не ингибирует и не индуцирует эти ферменты, взаимодействие его с лекарственными средствами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами микросомальных печеночных ферментов, маловероятно [36, 53].

Эффективность и безопасность гозоглиптина были подтверждены результатами клинических исследований, проведенных в России. Установлены хорошая эффективность, переносимость и безопасность препарата. Примечательно, что по эффективности и безопасности гозоглиптин сравним с зарегистрированными ранее на территории РФ зарубежными препаратами из группы иДПП-4.

Для клинической практики особый интерес могут представлять результаты многоцентрового (27 российских клинических центров) открытого рандомизированного сравнительного исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности гозоглиптина и вилдаглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с метформином у пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших лекарственной терапии [51]. Необходимо отметить, что вилдаглиптин является наиболее изученным и широко применяемым иДПП-4.

Продолжительность клинического исследования составила 36 недель.

Из 299 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, включенных в исследование, 149 были рандомизированы в группу гозоглиптина, 150 – в группу вилдаглиптина.

Исследование предусматривало два этапа – монотерапия иДПП-4 и их комбинация с метформином.

Через 12 недель монотерапии уровень HbA1c достоверно снизился на 0,93% в группе гозоглиптина и на 1,03% в группе вилдаглиптина. После назначения комбинированной терапии снижение уровня HbA1c продолжилось и составило -1,29% в группе гозоглиптина и метформина и -1,35% в группе вилдаглиптина и метформина по сравнению с исходными значениями (рис. 4). Разница в снижении HbA1c между группами на обоих этапах составила $\leq 0,1\%$ (верхняя граница доверительного интервала (ДИ) $< 0,4\%$), что позволило сделать вывод о сопоставимой эффектив-

ности гозоглиптина и вилдаглиптина в моно- и комбинированной терапии. Целевого уровня HbA1c $\leq 7\%$ по окончании 36-недельного периода достигли 56,4% пациентов в группе гозоглиптина и 55,4% в группе вилдаглиптина (статистически значимые различия между терапевтическими группами не обнаружены, $p = 0,74$). Таким образом, вилдаглиптин и гозоглиптин продемонстрировали значимое снижение HbA1c. По эффективности они оказались эквивалентными. Кроме того, отмечено сопоставимое снижение глюкозы плазмы натощак (ГПН), постпрандиальной гликемии (ППГ) на этапе монотерапии. По выраженности эффекта в отношении ГПН, ППГ комбинация гозоглиптина и метформина не уступала комбинации вилдаглиптина и метформина (табл. 6).

Таблица 5. Страны производства и происхождения субстанции различных ингибиторов дипептидилпептидазы 4

Торговое название препарата	Страна производства	Страна происхождения субстанции
Випидия	Ирландия	США
Галвус	Испания Россия (Санкт-Петербург)	Италия Швейцария Великобритания
Кселевия	Россия (Калуга)	Италия
Онглиза	Великобритания США	Ирландия
Сатерекс	Россия (Тюмень)	Россия (Братск)
Тражента	Германия США	Германия
Эводин	Россия (Санкт-Петербург)	Республика Корея
Янувия	Россия Нидерланды Великобритания	Италия

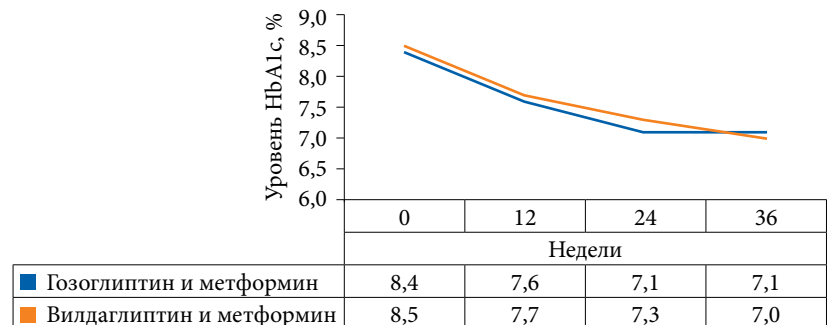


Рис. 4. Сравнительная динамика HbA1c на фоне терапии гозоглиптином и вилдаглиптином

Таблица 6. Динамики средних значений ГПН, ППГ, массы тела

Вид терапии	Динамика ГПН, ммоль/л	Динамика ППГ, ммоль/л	Динамика массы тела, кг
Монотерапия гозоглиптином	-0,70 (95% ДИ -1,044 – -0,356)	-1,05 (95% ДИ -1,335 – -0,757)	0,54 (95% ДИ -0,978 – -0,100)
Монотерапия вилдаглиптином	-0,89 (95% ДИ -1,230 – -0,549)	-1,40 (95% ДИ -1,681 – -1,116)	-0,78 (95% ДИ -1,206 – -0,355)
Комбинированная терапия гозоглиптином и метформином	-1,64 (95% ДИ -2,020 – -1,262)	-2,30 (95% ДИ -2,628 – -1,972)	-1,02 (95% ДИ -1,669 – -0,366)
Комбинированная терапия вилдаглиптином и метформином	-1,62 (95% ДИ -2,004 – -1,226)	-2,51 (95% ДИ -2,846 – -2,175)	-1,35 (95% ДИ -2,022 – -0,685)

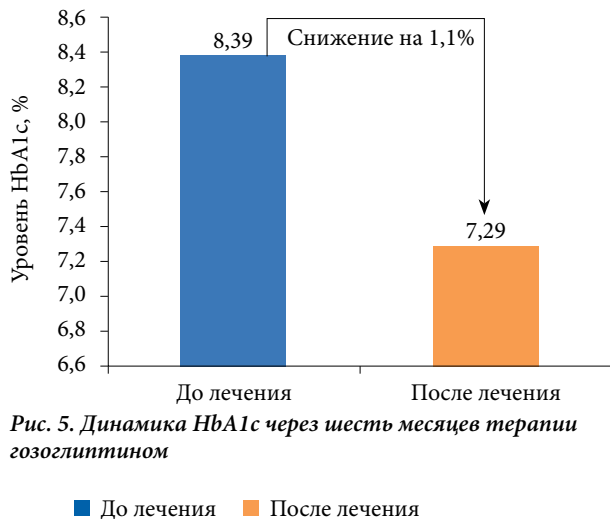


Рис. 5. Динамика HbA1c через шесть месяцев терапии гозоглиптином

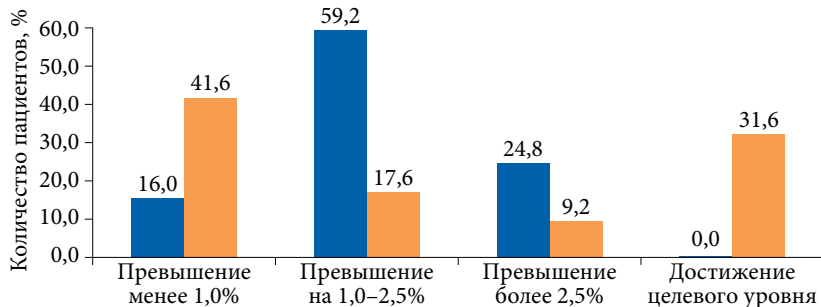


Рис. 6. Распределение пациентов по группам в зависимости от достижения или недостижения целевого уровня HbA1c до и через шесть месяцев терапии гозоглиптином

Помимо достижения гликемического контроля лечение должно быть направлено на предупреждение прогрессирования СД 2 типа за счет коррекции других нарушений, в частности избыточного веса. В группах гозоглиптина и вилдаглиптина наблюдалось сопоставимое снижение массы тела на всех этапах исследования (см. табл. 6). В обеих группах фармакотерапии отмечена низкая частота возникновения гипогликемий. Случаев тяжелой гипогликемии не наблюдалось. Гозоглиптин и вилдаглиптин характеризовались сопоставимыми профилями безопасности и переносимости.

Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th ed., 2019 // <https://diabetesatlas.org/en/resources>.
2. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M., et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). Diabetes Res. Clin. Pract. 2016; 115: 90–95.
3. Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia. 2019; 62 (1): 3–16.
4. Papatheodorou K., Papanas N., Banach M., et al. Complications of diabetes 2016. J. Diabetes Res. 2016; 2016: 6989453.
5. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes, 2020. Diabetes Care. 2020; 43 (Suppl. 1): S111–S134.
6. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 359 (15): 1577–1589.

В наблюдательном российском исследовании ОНИКС препарат Сатерекс® назначали пациентам с СД 2 типа, не достигшим целевых показателей на фоне терапии метформином [49]. К шестому месяцу в целом улучшился гликемический контроль: ГПН снизилась на 1,63 ммоль/л, ППГ – на 2,68 ммоль/л, HbA1c – на 1,1% (рис. 5).

Результаты российского исследования ОНИКС подтвердили высокую эффективность гозоглиптина у пациентов с СД 2 типа, ранее получавших монотерапию метформином (рис. 6).

Преимуществами гозоглиптина являются удобство применения, сахароснижающая эффективность, нейтральное влияние на массу тела, низкая частота гипогликемий, хороший профиль безопасности и переносимости и невысокая стоимость по сравнению с другими иДПП-4.

Гозоглиптин можно применять при ХБП С1–3а. Однако он не рекомендуется пациентам с выраженным нарушением функции печени (аланинаминотрансфераза или аспартатаминотрансфераза выше верхней границы нормы более чем в 2,5 раза) в связи с ограниченным опытом применения в данной популяции.

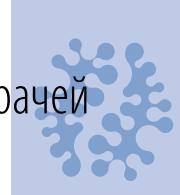
В отсутствие данных о безопасности применение гозоглиптина во время беременности противопоказано.

У пожилых пациентов не требуется коррекции дозы гозоглиптина [36].

Заключение

Диabetология – постоянно развивающаяся область медицины, что дает возможность решить главные задачи лечения СД 2 типа – достижение и поддержание безопасного долгосрочного гликемического контроля, снижение риска прогрессирования осложнений. Ингибиторы ДПП-4 – относительно новая группа сахароснижающих препаратов, на которую возлагаются определенные надежды.

Гозоглиптин является высокоэффективным и безопасным иДПП-4, что подтверждают результаты клинических исследований и данные клинической практики. Более широкое использование гозоглиптина на разных этапах терапии СД 2 типа позволит снизить затраты на лечение заболевания и его осложнений. ☼



7. Kengne A.P. The ADVANCE cardiovascular risk model and current strategies for cardiovascular disease risk evaluation in people with diabetes. *Cardiovasc. J. Afr.* 2013; 24 (9–10): 376–381.
8. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016; 59 (11): 2298–2307.
9. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Анализ сердечно-сосудистой безопасности современных сахароснижающих препаратов. *Кардиология.* 2019; 59 (7): 76–83.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021.
11. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022; 45 (Suppl. 1): S125–S143.
12. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007; 132 (6): 2131–2157.
13. Carr R.D. Drug development from the bench to the pharmacy: with special reference to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor development. *Diabet. Med.* 2016; 33 (6): 718–722.
14. Cantini G., Mannucci E., Luconi M. Perspectives in GLP-1 research: new targets, new receptors. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016; 27 (6): 427–438.
15. Vilsboll T., Holst J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2004; 47 (3): 357–366.
16. Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018; 27 (4): 740–756.
17. Lee Y.S., Lee C.C., Choung J.S., et al. Glucagon-like peptide 1 increases β -cell regeneration by promoting α - to β -cell transdifferentiation. *Diabetes.* 2018; 67 (12): 2601–2614.
18. Wideman R.D., Kieffer T.J. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide as a regulator of beta cell function and fate. *Horm. Metab. Res.* 2004; 36 (11–12): 782–786.
19. Holst J.J., Deacon C.F. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes.* 1998; 47 (11): 1663–1170.
20. Deacon C.F. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019; 10: 80.
21. Sesti G., Avogaro A., Belcastro S., et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2019; 56 (6): 605–617.
22. Patel B.D., Ghate M.D. Recent approaches to medicinal chemistry and therapeutic potential of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2014; 74: 574–605.
23. Mulvihill E.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr. Rev.* 2014; 35 (6): 992–1019.
24. Trzaskalski N.A., Fadzeyeva E., Mulvihill E.E. Dipeptidyl peptidase-4 at the interface between inflammation and metabolism. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes.* 2020; 13: 1179551420912972.
25. Zilleßen P., Celner J., Kretschmann A., et al. Metabolic role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in primary human (pre) adipocytes. *Sci. Rep.* 2016; 17 (6): 23074.
26. Johns E., McKay G., Fisher M. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Br. J. Cardiol.* 2017; 24 (1).
27. Godinho R., Mega C., Teixeira-de-Lemos E., et al. The place of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapeutics: a «me too» or «the special one» antidiabetic class? *J. Diabetes Res.* 2015; 2015: 806979.
28. Lim S.W., Jin J.Z., Jin L., et al. Role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in new-onset diabetes after transplantation. *Korean J. Intern. Med.* 2015; 30 (6): 759–770.
29. Pospisilik J.A., Martin J., Doty T., et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes.* 2003; 52 (3): 741–750.
30. Chrysant S.G., Chrysant G.S. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am. J. Cardiol.* 2012; 109 (11): 1681–1685.
31. Davis T.M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety in renal impairment. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16 (10): 891–899.
32. Ceriello A., Sportiello L., Rafaniello C., Rossi F. DPP-4 inhibitors: pharmacological differences and their clinical implications. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2014; 13 (1): S57–S68.
33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Випидия. ЛП-002644 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
34. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Галвус. ЛП-008119/08 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
35. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Земигло. ЛП-005247-111218 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сатерекс. ЛП-003598-191118 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
37. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента. ЛП-001430 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
38. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Онглиза. ЛП-008697/10 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.



39. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Янувия. ЛПИ-003200/07 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
40. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эводин. ЛПИ-005584-130619 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 20.08.2020.
41. Kim S.H., Yoo J.H., Lee W.J., Park C.Y. Gemigliptin: an update of its clinical use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. J.* 2016; 40 (5): 339–353.
42. Chen X.W., He Z.X., Zhou Z.W., et al. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2015; 42 (10): 999–1024.
43. Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор. *Эффективная фармакотерапия.* 2020; 16 (25): 24–48.
44. Deacon C.F., Lebovitz H.E. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18 (4): 333–347.
45. Craddy P., Palin H.J., Johnson K.I. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther.* 2014; 5 (1): 1–41.
46. Kay S., Strickson A., Puelles J., et al. Comparative effectiveness of adding alogliptin to metformin plus sulfonylurea with other DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2017; 8 (2): 251–273.
47. Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 105 (5): 1213–1223.
48. Subrahmanyam N.A., Koshy R.M., Jacob K., Pappachan J.M. Efficacy and cardiovascular safety of DPP-4 inhibitors. *Curr. Drug Saf.* 2021; 16 (2): 154–164.
49. Черникова Н.А., Аметов А.С. Опыт применения российского ингибитора дипептидилпептидазы-4 гозоглиптина. Результаты исследования ОНИКС. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2021; 10 (1): 62–69.
50. Tahrani A.A., Barnett A.H., Bailey C.J. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016; 12 (10): 566–592.
51. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. и др. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гозоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2016; 19 (1): 89–96.
52. Hong S.M., Park C.Y., Hwang D.M., et al. Efficacy and safety of adding evogliptin versus sitagliptin for metformin-treated patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, controlled trial with open label extension. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19 (5): 654–663.
53. Аметов А.С. Инструментом импортозамещения должен стать государственный регистр сахарного диабета. *Ремедиум.* 2018; 11: 25–28.
54. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
55. Kushwaha R.N., Haq W., Katti S.B. Sixteen-years of clinically relevant dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors for treatment of type-2 diabetes: a perspective. *Curr. Med. Chem.* 2014; 21 (35): 4013–4045.

The Practice of Hypoglycemic Therapy: Choosing the Optimal Drug from the Group of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors

Ye.V. Biryukova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, M.V. Shinkin¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

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

Effective treatment of type 2 diabetes mellitus is an important task of modern medicine. Recently, the possibilities of hypoglycemic therapy have significantly expanded, due to the continuous development of diabetology, the deepening of ideas about the pathophysiology of the disease. In particular, the importance of the incretin system in glucose homeostasis and incretin-directed therapy is discussed. Drugs with incretin activity include dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (iDPP-4). Several DPP-4 inhibitors have been registered in the Russian Federation: alogliptin, vildagliptin, hemigliptin, gozogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, evogliptin.

The article presents the results of clinical studies of the efficacy and safety of iDPP-4. Special emphasis is placed on choosing the optimal drug from the iDPP-4 group.

The introduction of a new Russian drug from the iDPP-4 group to the pharmaceutical market will provide patients with type 2 diabetes with modern, effective and affordable treatment.

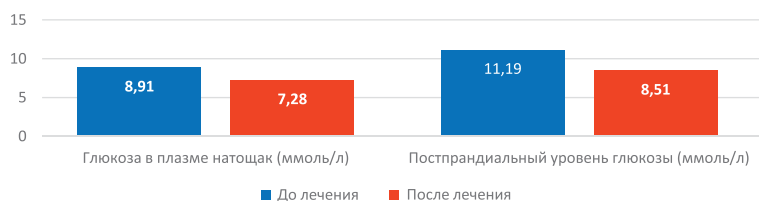
Key words: type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, glycated hemoglobin, hypoglycemia, gosogliptin

ОТКРЫТОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ САТЕРЕКСА (ОНИКС)*

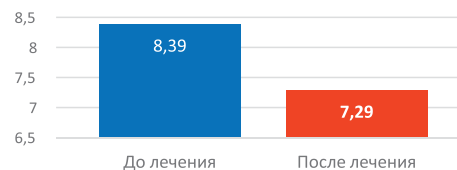


КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ САТЕРЕКСОМ 30 МГ И МЕТФОРМИНОМ В ДОЗИРОВКЕ ДО 3000 МГ/СУТ

Уровень глюкозы в крови (ммоль/л)



Гликированный гемоглобин %



ВЫВОДЫ:

Использование Сатерекса позволило достичь снижения уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН) на **1,63 ммоль/л**, постприандиального уровня глюкозы на **2,68 ммоль/л** и значения гликированного гемоглобина на **1,1%**.

Добавление Сатерекса к терапии метформинотом хорошо переносится и несет минимальный риск развития гипогликемии.

По итогам 6 месячной терапии **31,6%** пациентов достигли целевого уровня гликированного гемоглобина, у **41,6%** превышение было менее **1%**.

Сатерекс может быть рекомендован в комбинированной терапии СД2 совместно с метформинотом.

*Опыт применения российского ингибитора ДПП-4 гозоглиптина. Результаты исследования ОНИКС. Черникова Н.А., Аметов А.С. Эндокринология: новости, мнения, обучение. Том 10, №1, 2021

Адрес завода:

ООО «Фармасинтез-Тюмень» 625059, Россия, г. Тюмень, 7 км. Велижанского Тракта, д. 2. Тел.: +7 (3452) 550-145, 694-510, info-pst@pharmasyntez.com

Официальный дистрибьютор:

ООО «Примафарм» 123182, Россия, г. Москва, ул. Авиационная, д. 77, корп. 2, эт. 4. Тел.: +7 (495) 136-42-90, info@primapharm.ru



¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Московский
областной
научно-
исследовательский
клинический
институт
им. М.Ф. Владимирского

Неалкогольная жировая болезнь печени: новый взгляд на аспекты коморбидности

А.О. Буеверов, д.м.н., проф.^{1, 2}, К.М. Рощина², П.О. Богомолов, к.м.н.²

Адрес для переписки: Алексей Олегович Буеверов, bcl72@yandex.ru

Для цитирования: Буеверов А.О., Рощина К.М., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: новый взгляд на аспекты коморбидности. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (6): 32–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-6-32-38

В последние десять лет неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является предметом пристального внимания врачей разных специальностей. НАЖБП признана основным компонентом метаболического синдрома и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа НАЖБП встречается намного чаще, чем в общей популяции. Ключевые патогенетические звенья этих нозологических форм во многом идентичны, в частности инсулинорезистентность и липотоксичность.

Ассоциация метаболической НАЖБП и СД 2 типа обоюдная. Не только СД 2 типа способствует развитию НАЖБП, но и стеатоз печени, особенно в сочетании с воспалением, влияет на прогрессирующее ухудшение функции β -клеток поджелудочной железы.

Немедикаментозные методы лечения метаболической НАЖБП, включающие гипокалорийную диету и динамические физические нагрузки, не всегда оказываются эффективными. Ипраглифлозин, представитель ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, может рассматриваться в качестве многообещающего препарата для терапии метаболической НАЖБП. Помимо уменьшения выраженности стеатоза печени и активности воспаления он способствует редукации печеночного фиброза, что подтверждается парными биопсиями.

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

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и сахарный диабет (СД) 2 типа – патологические состояния, ассоциированные друг с другом. В настоящее время их распространенность достигает размеров эпидемии. Являясь компонентами метаболического синдрома, оба заболевания имеют схожие механизмы развития и в равной мере повышают риск неблагоприятных исходов.

На сегодняшний день с учетом накопленных знаний НАЖБП рассматривается как наднозологическая группа, характеризующаяся гистологическими изменениями печени, аналогичными изменениям при алкогольной болезни печени, в отсутствие прямых либо косвенных указаний на употребление алкоголя в гепатотоксических дозах [1–3].

НАЖБП классифицируется по этиопатогенетическим факторам и по стадиям. По этиологии выделяют метаболическую, генетически детерминированную и вторичную НАЖБП, по стадиям – стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) без фиброза и с фиброзом и цирроз печени. Целесообразно выделение метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (метаболической НАЖБП, МАЖБП) в качестве отдельной нозологической формы [4–6].

Далее преимущественно будет представлена характеристика МАЖБП как наиболее часто встречающейся и клинически значимой формы НАЖБП.

НАЖБП – широко распространенное заболевание. В большинстве экономически развитых стран она диагностируется чаще, чем алкогольная болезнь печени



и хронические вирусные гепатиты. В общей популяции распространенность НАЖБП достигает 23–40%, НАСГ – 3–10%. У пациентов с ожирением и СД 2 типа НАЖБП наблюдается в 50–100% случаев [7–9]. Наиболее характерна связь НАЖБП с ожирением – 39–100% случаев, причем вероятность развития стеатоза возрастает по мере увеличения индекса массы тела (критерий МАЖБП). Признаки стеатоза по результатам инструментальных методов исследования обнаруживаются более чем у 75% больных с ожирением, около половины из них имеют гистологические изменения, представленные воспалением или фиброзом. Сахарный диабет 2 типа и предиабет выявляются в 34–75% случаев, дислипидемия – в 20–80%. У 10–30% больных НАЖБП масса тела, уровень глюкозы и липидов в крови в пределах нормы, однако у них выше риск развития метаболического синдрома, чем в популяции [2, 10, 11]. Плейоморфность НАЖБП проявляется многообразием сопутствующих патологических состояний, которые объединены общими патофизиологическими механизмами – инсулинорезистентностью и избыточным накоплением липидов в печени [12–15].

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах, что является следствием нарушения баланса синтеза и утилизации этих органических молекул. Потенциальные патофизиологические механизмы липотоксичности при НАЖБП включают [16, 17]:

- ✓ повреждение митохондрий продуктами β -пероксисомного окисления свободных жирных кислот (СЖК);
- ✓ повышение синтеза эндогенных СЖК;
- ✓ снижение интенсивности утилизации СЖК в печени;
- ✓ нарушение высвобождения триглицеридов из клеток печени в форме липопротеинов очень низкой плотности.

Единого механизма развития НАЖБП не существует. Ее патогенез сложный и многофакториальный. В качестве ключевых звеньев рассматриваются инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов – регуляторов жирового обмена: лептина, адипонектина, грелина и др. Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно за счет проникновения липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий в портальный кровоток активирует через Толл-подобный рецептор 4 иннатный иммунный ответ, что приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса. В последние годы активно изучается проблема наследственной предрасположенности к формированию НАСГ у пациентов с НАЖБП, а также к ускоренным темпам прогрессирования фиброза печени. В частности, показано значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3), рецепторов пероксисомального пролифератора (PPAR), а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, в реакциях окислительного стресса (например, циклооксигеназы 2) [9, 10, 17, 18].

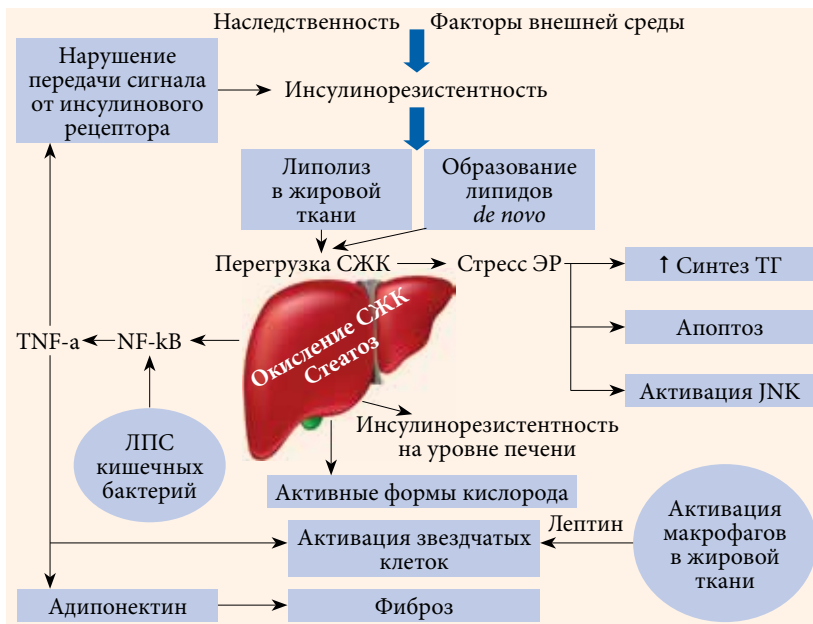
Периферическая инсулинорезистентность сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия и часто наблюдаемая

при ожирении активация симпатoadренальной системы усиливают липолиз в жировой ткани с высвобождением повышенного количества СЖК, в то время как в печени снижается скорость их окисления. Повышенный приток СЖК к печени и замедленное их окисление приводят к избыточному накоплению триглицеридов в гепатоцитах и секреции большего количества липопротеинов очень низкой плотности. В условиях повышенного притока СЖК к печени возрастает роль β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления, что сопровождается накоплением активных радикалов кислорода. Роль митохондриального окисления снижается, что способствует дефициту аденозинтрифосфата (АТФ) в клетке. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к перекисному окислению липидов, накоплению высокотоксичного малонового диальдегида и развитию окислительного стресса. Дефицит АТФ, перекисное окисление, выработка Fas-лиганда, гиперпродукция фактора некроза опухоли α в печени и жировой ткани, высокая активность трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и интерлейкина 8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, нейтрофильной воспалительной инфильтрацией и ускоренным фиброгенезом [17, 19, 20].

Активация звездчатых клеток печени происходит под воздействием интерлейкинов 12 и 21, TGF- $\beta 1$, хемокинов (моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1), сосудистого эндотелиального фактора роста, тромбоцитарного фактора роста, рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, белков острой фазы, каспаз, а также компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности ангиотензина II. Активированные звездчатые клетки трансформируются в миофибробласты, и запускается процесс печеночного фиброгенеза. Более того, перечисленные процессы играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, риск развития и прогрессирования которой достоверно повышается у больных НАСГ, прямо коррелируя со стадией фиброза печени [21–23].

К середине 2010-х гг. стало понятно, что ассоциация метаболической НАЖБП и СД 2 типа обоюдная. Так, СД 2 типа способствует развитию НАЖБП, а стеатоз печени, особенно в сочетании с воспалением, может предшествовать развитию СД 2 типа, а также тесно связан с прогрессирующим ухудшением функции β -клеток поджелудочной железы [24, 25]. Высказано также предположение, что дисфункция β -клеток может рассматриваться в качестве нового предиктора НАЖБП [26]. Основные патогенетические звенья метаболической НАЖБП, во многом совпадающие с таковыми СД 2 типа, представлены на рис. 1.

Заболевание, как правило, развивается в возрасте 40–60 лет. Однако оно может диагностироваться и у молодых пациентов без явных факторов риска. У мужчин НАЖБП наблюдается чаще, при этом распределение заболеваемости в разных возрастных категориях приблизительно одинаковое. У женщин она нарастает с возрастом. У детей вне зависимости от пола встречае-



Примечание. ТГ – тиреотропный гормон; ЭР – эндоплазматический ретикулум; JNK (c-Jun N-terminal kinase-N) – концевые киназы c-Jun.

Рис. 1. Основные патогенетические звенья НАЖБП

мость НАЖБП прогрессивно увеличивается с возрастом – 0,7% в 2–4 года и 17,3% в 15–19 лет, что во многом обусловлено избыточным потреблением легкоусвояемой фруктозы и насыщенных жиров [8, 27, 28].

У большинства больных НАЖБП симптоматика отсутствует. Некоторые отмечают абдоминальный дискомфорт, тупую боль в правом верхнем квадранте живота, а также повышенную утомляемость. Последнюю жалобу пациенты предъявляют редко, однако при целенаправленном обследовании астенические проявления обнаруживаются у 30–50%. Обычно больные обращаются к врачам по другим поводам, таким как артериальная гипертензия, желчнокаменная болезнь, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, гипотиреоз, подагра, гинекологические заболевания. Патология печени обнаруживается у них случайно. Во многих случаях изменения ультразвуковой картины печени и/или биохимических параметров впервые выявляются при обращении по поводу СД 2 типа [7]. Чаще всего отмечается увеличение печени. Физикально определяемая спленомегалия обычно указывает на сформированный цирроз печени [1, 6, 7].

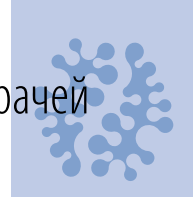
Установление диагноза НАЖБП требует сбора алкогольного анамнеза, однако следует учитывать возможность надежной (> 90%) диагностики алкогольной болезни печени на основании совокупности лабораторных признаков [29]. Не меньшее значение отводится оценке факторов риска первичной и вторичной НАЖБП. Необходимо также принимать во внимание возможность наличия у одного пациента нескольких этиопатогенетических факторов (метаболические плюс этанол, лекарства, гепатотропные вирусы), совокупность которых диктует проведение диагностики стеатогепатита

смешанной этиологии. У пациентов с СД 2 типа и избыточной массой тела отклонение печеночных биохимических показателей в сочетании с ультразвуковыми признаками стеатоза печени с очень высокой степенью вероятности позволяет предположить МАЖБП.

Лабораторные признаки цитолиза выявляются у большинства больных НАСГ. Как правило, уровень сывороточных трансаминаз повышен незначительно – не более четырех норм, хотя наблюдаются и более высокие показатели. Соотношение активности аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ) < 1 (допускается < 1,3), значимое преобладание активности АСТ при исключении алкогольного фактора чаще всего указывают на выраженный фиброз ткани печени. Повышение уровня γ -глутамилтранспептидазы (ГТПП) до трех, реже до шести норм может быть изолированным. Возможно незначительное повышение уровней билирубина, щелочной фосфатазы, γ -глобулинов, антинуклеарных антител. Признаки снижения белково-синтетической функции печени развиваются лишь при формировании цирроза. У 90–98% пациентов с НАЖБП по данным различных тестов выявляется инсулинорезистентность [12, 13, 30].

С клинической позиции среди гистологических компонентов НАЖБП наиболее важным представляется фиброз, поэтому разработано несколько сывороточных диагностических панелей для определения активности фиброгенеза: FibroMax, FIB-4, шкала фиброза НАЖБП (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score, NAFLD fibrosis score) и др. Несмотря на простой набор исследуемых параметров, FIB-4 и NAFLD fibrosis score в контролируемых исследованиях продемонстрировали высокую точность в подтверждении либо исключении септального фиброза/цирроза печени [31, 32].

Ультразвуковое исследование и компьютерная томография позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить наличие стеатоза печени, выявить признаки формирования портальной гипертензии. Ультразвуковое исследование обладает высокой (> 80%) чувствительностью и почти абсолютной специфичностью в отношении диагностики стеатоза печени, однако не позволяет дифференцировать стеатоз и стеатогепатит, а также установить стадию фиброза. Эзофагогастродуоденоскопия позволяет обнаружить варикозное расширение вен пищевода при трансформации НАСГ в цирроз, реже – как проявление внепеченочной портальной гипертензии [33]. Инструментальные неинвазивные методы определения степени фиброза представлены ультразвуковой и магнитно-резонансной фиброэластографией. Следует отметить, что у пациентов с НАЖБП без ожирения их точность может быть выше, поскольку при индексе массы тела более 30 кг/м² в 20% случаев ультразвуковая фиброэластография не позволяет получить валидный результат. С целью повышения точности инструментальных методов предложены методики контролируемого параметра затухания (CAP) и магнитно-резонансного определения протонной плотности фракции жира [34].



Гистологическая картина НАЖБП характеризуется наличием крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов преимущественно в третьей зоне ацинуса, а также баллонной дистрофии. Воспалительная реакция при НАСГ преимущественно представлена внутريدольковыми инфильтратами, состоящими из полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов (рис. 2). Тельца Маллори обнаруживаются не во всех случаях и в меньшем количестве, чем при алкогольном гепатите. Перисинусоидальный и перичеселлюлярный фиброз на ранней стадии выявляется в третьей зоне ацинуса и может прогрессировать с формированием септ и цирроза. Менее значимые для диагностики морфологические особенности НАСГ включают жировые кисты, оптически пустые ядра гепатоцитов, липогранулемы, мегамитохондрии в гепатоцитах, небольшое отложение железа в первой зоне ацинуса [1, 33].

Цирротическая трансформация сопровождается значительным уменьшением содержания жира в гепатоцитах при сохранении баллонной дистрофии (рис. 3). Кроме того, возможно изменение соотношения «лобулярное/портальное воспаление», что затрудняет диагностику. В ряде исследований показано, что пациенты с СД 2 типа и НАЖБП подвержены более высокому риску развития НАСГ и цирроза печени. Данные перекрестных исследований и продольных ретроспективных исследований с повторными биопсиями печени четко указывают на то, что СД 2 типа в значительной степени предопределяет тяжесть и прогрессирование фиброза у пациентов с НАЖБП, так же как плохой контроль гликемии связан с повышенным риском фиброза при НАСГ. В нескольких исследованиях сообщалось, что СД 2 типа является установленным фактором риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. К факторам риска прогрессирования НАЖБП относятся:

- ✓ возраст старше 45 лет;
- ✓ ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²);
- ✓ сахарный диабет 2 типа;
- ✓ артериальная гипертензия;
- ✓ гипертриглицеридемия;
- ✓ АСТ/АЛТ более 1,3;
- ✓ гиперферритинемия;
- ✓ инфекция, вызванная вирусом гепатита С;
- ✓ холецистэктомия в анамнезе.

Чем больше факторов, тем выше вероятность прогрессирования воспалительных и фибротических изменений печени [1, 2, 17, 35]. Важно отметить, что наличие СД 2 типа более чем в два раза повышает вероятность развития тяжелых форм НАСГ [35].

Согласно современным рекомендациям, для предупреждения развития неблагоприятных исходов, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, необходимо своевременное выявление и лечение НАЖБП с использованием препаратов с доказанным профилем безопасности, в том числе в отношении печени, а также с благоприятными эффектами как на печень, так и на факторы риска и патогенез сердечно-сосудистых осложнений [36].

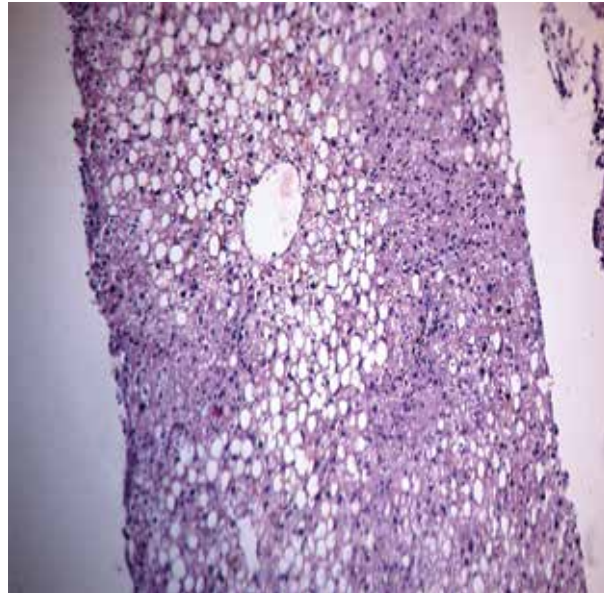


Рис. 2. Гистологическая картина НАЖБП: жировая и баллонная дистрофия гепатоцитов, преимущественно в третьей зоне ацинуса, рассеянная смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация (окраска гематоксилином и эозином, 200-кратное увеличение)

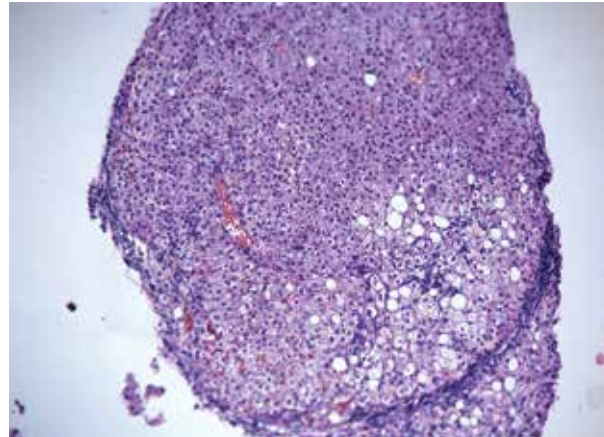


Рис. 3. Гистологическая картина НАЖБП: жировая и баллонная дистрофия гепатоцитов, смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация, септальный фиброз с формированием ложной дольки (окраска гематоксилином и эозином, 200-кратное увеличение)

С учетом прогностического эффекта как на печеночные, так и непеченочные неблагоприятные исходы фиброза и цирроза печени основной целью терапии НАЖБП является предупреждение развития и прогрессирования фиброза, а также уменьшение выраженности стеатоза печени.

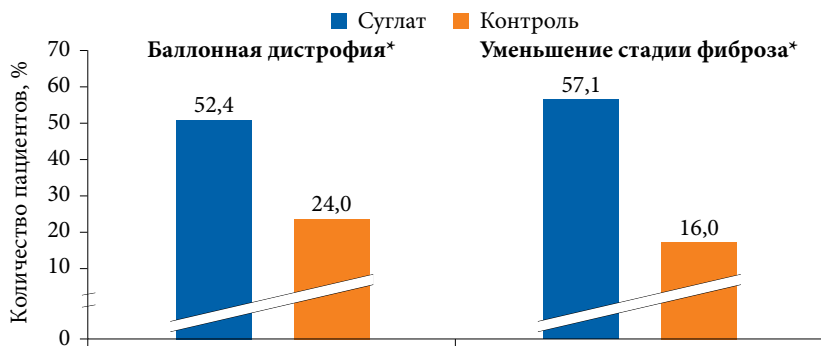
Немедикаментозные методы лечения НАЖБП включают постепенное снижение массы тела, достигаемое гипокалорийной диетой и умеренными физическими нагрузками продолжительностью 30–60 минут в день. Уменьшение массы тела на 0,5–1,0 кг в неделю и нормализация углеводного обмена сопровожда-



ются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и снижением индекса гистологической активности, а также степени фиброза печени [1, 37]. Вместе с тем эффективность диет ограничена, что во многом обусловлено трудностью постоянного их соблюдения [38]. У пациентов с морбидным ожирением рассматривается возможность выполнения бариатрических операций, хотя их отдаленные последствия требуют изучения [9, 37].

С учетом многокомпонентности патогенеза при лечении НАЖБП необходимо использовать междисциплинарный подход и препараты, действие которых потенциально может быть направлено на коррекцию множественных метаболических нарушений, характерных для НАЖБП, – уменьшение инсулинорезистентности, коррекцию атерогенной дислипидемии, уменьшение жира и восстановление морфологии и функции печени. При этом лишь в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях при оценке основных эффектов лечения использовали суррогатную конечную точку, включающую уменьшение/разрешение морфологических признаков, определяющих НАСГ (воспаление и/или фиброз).

Учитывая накопленные доказательства ведущей роли инсулинорезистентности в патогенезе НАЖБП, логичным представляется применение лекарственных средств, повышающих чувствительность клеток к инсулину, таких как метформин и тиазолидиндионы. Однако в рандомизированных клинических исследованиях не было продемонстрировано значимого влияния метформина на прогрессирование воспаления и фиброза. Вместе с тем целесообразность его назначения может определяться снижением массы тела за счет обозначенных выше механизмов, лечением и профилактикой СД 2 типа, канцеропреентивным эффектом в отношении гепатоцеллюлярного рака и других опухолей [39]. Применение пиоглитазона обуславливает достоверное снижение уровня трансаминаз, степени стеатоза и лобулярного воспаления без значимого влияния на фиброз. Витамин E в дозе 800 мг/сут также оказывает положительное влияние на цитолиз, стеатоз и воспаление, несколько менее значимое по сравнению с пиоглитазоном [40].



* $p < 0,05$.

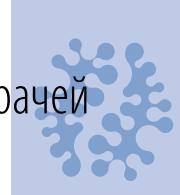
Рис. 4. Изменение гистоморфологических признаков поражения печени на фоне терапии ипраглифлозином у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) за счет ингибирующего действия на транзит нутриентов в пищеварительном тракте и ускорения наступления чувства насыщения продемонстрировали эффективность у пациентов с НАЖБП в отношении редукации веса, содержания жира в печени и активности трансаминаз, а также печеночной плотности [30, 41, 42]. В последние годы возрастает интерес ученых и практикующих врачей к ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2). Помимо влияния на углеводный обмен, сердечно-сосудистую систему и почки накоплены данные об их возможности способствовать регрессу МАЖБП [43–47].

В метаанализе результатов 12 рандомизированных клинических исследований, включивших в общей сложности 850 получавших иНГЛТ-2 пациентов с НАЖБП, продемонстрировано достоверное снижение активности АЛТ, ГГТП и содержания жира в печени по данным магнитно-резонансной томографии [46].

С учетом ряда класс-специфических эффектов иНГЛТ-2 имеются основания обратить особое внимание на ипраглифлозин. Так, в исследовании T. Ohki и соавт. у 130 больных СД 2 типа и НАЖБП на фоне терапии ипраглифлозином отмечены значимое снижение массы тела, улучшение липидного профиля, уменьшение активности АЛТ, АСТ и ГГТП, а также значения индекса FIB-4 [45].

В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании в параллельных группах длительностью 72 недели H. Takahashi и соавт. оценили влияние ипраглифлозина на массу тела, гликемию и динамику состояния печени у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП. В основную группу были включены 72 пациента, получавших ипраглифлозин, в контрольную – 28, соблюдавших рекомендации по диете и режим физической активности, а также принимавших сахароснижающие препараты, за исключением иНГЛТ-2, арГПП-1 и пиоглитазона. В группе ипраглифлозина констатировано достоверное снижение уровней глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина, индекса массы тела, подкожного и висцерального жира. У пациентов основной группы значимо снились сывороточная активность АЛТ, АСТ и ГГТП, а также уровень неинвазивного маркера фиброгенеза – гликозилированного изомера Мас-2-связывающего белка. С гепатологической точки зрения наиболее значимым результатом применения ипраглифлозина стало уменьшение фиброза печени в 57,1% случаев и баллонной дистрофии гепатоцитов в 52,4% случаев (по данным парных биопсий печени), а также уменьшение количества пациентов с признаками НАСГ и предупреждение новых случаев развития НАСГ (рис. 4) [47]. К другим препаратам, проходящим заключительные фазы клинических испытаний при МАЖБП, относятся субстанции с противовоспалительными, антифибротическими и инсулин-сенситизирующими свойствами, в частности агонисты фарнезоидного X-рецептора, двойные агонисты рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, двойные антагонисты хемокиновых рецепторов CCR2/CCR5, конъюгаты жирных кислот/желчных кислот.



Таким образом, за последние годы спектр лекарственных средств для лечения МАЖБП и СД 2 типа не только расширился, но и пополнился принципиально новым классом препаратов – иНГЛТ-2, которые достоверно улучшают системный жизненный прогноз пациентов. Вероятно, ряд эффектов иНГЛТ-2 относятся к класс-специфическим. С точки зрения гепатолога наиболее интересным представляется влияние ипраглифлозина на регресс фиброза печени, доказанное парными биопсиями печени. Безусловно, эти многообещающие данные требуют подтверждения в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях. Однако накопленный к настоящему времени материал уже позволяет рекомендовать применение ипраглифлозина в гепатологической практике. ❁

Литература

1. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol.* 2015; 62 (1 Suppl.): S47–64.
2. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15 (1): 11–20.
3. Mundi M.S., Velapati S., Patel J., et al. Evolution of NAFLD and its management. *Nutr. Clin. Pract.* 2020; 35 (1): 72–84.
4. Eslam M., Sanyal A.J., George J., International Consensus Panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020; 158 (7): 1999–2014.e1.
5. Gatzios A., Rombaut M., Buyl K., et al. From NAFLD to MAFLD: aligning translational in vitro research to clinical insights. *Biomedicines.* 2022; 10 (1): 161.
6. Lee C.H. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease – how relevant is this to primary care physicians and diabetologists? *Prim. Care Diabetes.* 2022; S1751–9918(22)00021-3.
7. Hazlehurst J.M., Woods C., Marjot T., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism.* 2016; 65 (8): 1096–1108.
8. Tilg H., Moschen A.R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14 (1): 32–42.
9. Targher G., Corey K.E., Byrne C.D., Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus – mechanisms and treatments. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 18 (9): 599–612.
10. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat. Med.* 2018; 24 (7): 908–922.
11. Stefan N., Häring H.U., Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (4): 313–324.
12. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О. и др. Ассоциация инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени. *Сахарный диабет.* 2020; 23 (5): 412–423.
13. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа. *Медицинский совет.* 2016; 4: 92–95.
14. Deprince A., Haas J.T., Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Mol. Metab.* 2020; 42: 101092.
15. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021; 397 (10290): 2212–2224.
16. Yazıcı D., Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 960: 277–304.
17. Pierantonelli I., Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic fatty liver disease: basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to NASH. *Transplantation.* 2019; 103 (1): e1–e13.
18. Sodum N., Kumar G., Bojja S.L., et al. Epigenetics in NAFLD/NASH: targets and therapy. *Pharmacol. Res.* 2021; 167: 105484.
19. Watt M.J., Miotto P.M., de Nardo W., Montgomery M.K. The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (5): 1367–1393.
20. Marušić M., Paić M., Knobloch M., Liberati Pršo A.M. NAFLD, insulin resistance, and diabetes mellitus type 2. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 2021: 6613827.
21. Higashi T., Friedman S.L., Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017; 121: 27–42.
22. Neuschwander-Tetri B.A. Therapeutic landscape for NAFLD in 2020. *Gastroenterology.* 2020; 158 (7): 1984–1998.e3.
23. Armandi A., Schattenberg J.M. NAFLD between genes and environment: what drives fibrogenesis? *Gut.* 2021; 70 (5): 815–816.
24. Mitsuhashi K., Hashimoto Y., Hamaguchi M., et al. Impact of fatty liver disease and metabolic syndrome on incident type 2 diabetes; a population based cohort study. *Endocr. J.* 2017; 64: 1105–1114.
25. Olubamwo O.O., Virtanen J.K., Pihlajamaki J., Tuomainen T.P. Association of fatty liver index with risk of incident type 2 diabetes by metabolic syndrome status in an Eastern Finland male cohort: a prospective study. *BMJ Open.* 2019; 9: e026949.
26. Chen X., Xiao J., Pang J., et al. Pancreatic beta-cell dysfunction is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2021; 13 (9): 3139.
27. Ribeiro A., Igual-Perez M.J., Santos Silva E., Sokal E.M. Childhood fructoholism and fructoholic liver disease. *Hepatol. Commun.* 2018; 3 (1): 44–51.
28. DiStefano J.K., Shaibi G.Q. The relationship between excessive dietary fructose consumption and paediatric fatty liver disease. *Pediatr. Obes.* 2021; 16 (6): e12759.
29. Seitz H.K., Bataller R., Cortez-Pinto H., et al. Alcoholic liver disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018; 4 (1): 16.
30. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Древаль А.В. и др. Предварительные результаты применения дулаглутида у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (исследование ДЕМОС). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019; 169 (9): 4–10.



31. Lee J., Vali Y., Boursier J., et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: a systematic review. *Liver Int.* 2021; 41 (2): 261–270.
32. Vilar-Gomez E., Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J. Hepatol.* 2018; 68 (2): 305–315.
33. Papatheodoridi M., Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): current concepts. *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24 (38): 4574–4586.
34. Piazzolla V.A., Mangia A. Noninvasive diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells.* 2020; 9 (4): 1005.
35. Jarvis H., Craig D., Barker R., et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med.* 2020; 17 (4): e1003100.
36. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021; 185 (1): 4–52.
37. Raza S., Rajak S., Upadhyay A., et al. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2021; 26: 206–237.
38. Moore M.P., Cunningham R.P., Dashek R.J., et al. A fad too far? Dietary strategies for the prevention and treatment of NAFLD. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28 (10): 1843–1852.
39. Mazza A., Fruci B., Garinis G.A., et al. The role of metformin in the management of NAFLD. *Exp. Diabetes Res.* 2012; 2012: 716404.
40. Chalasani N.P., Sanyal A.J., Kowdley K.V., et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp. Clin. Trials.* 2009; 30 (1): 88–96.
41. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (12): 1113–1124.
42. Pradhan R., Yin H., Yu O., Azoulay L. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of nonalcoholic fatty liver disease among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2022; dc211953.
43. Демидова Т.Ю., Алексеева Я.Г. Метаболические и гемодинамические эффекты нового ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа ипраглифлозина при лечении сахарного диабета 2-го типа. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2020; 1: 38–47.
44. Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Духарева О.В., Демидов Н.А. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени: две проблемы – одно решение. *Лечебное дело.* 2021; 1: 6–17.
45. Ohki T., Isogawa A., Toda N., Tagawa K. Effectiveness of ipragliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as a second-line treatment for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus who do not respond to incretin-based therapies including glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin. Drug Investig.* 2016; 36 (4): 313–319.
46. Mantovani A., Petracca G., Csermely A., et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolites.* 2020; 11 (1): 22.
47. Takahashi H., Kessoku T., Kawanaka M., et al. Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD. *Hepatol. Commun.* 2022; 6 (1): 120–132.

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a New Look at Aspects of Comorbidity

A.O. Buyeverov, MD, PhD, Prof.¹, K.M. Roshchina², P.O. Bogomolov, PhD²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Aleksey O. Buyeverov, bcl72@yandex.ru

In the last ten years, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been the subject of close attention of doctors of various specialties. NAFLD is recognized as the main component of the metabolic syndrome and an independent risk factor for the development of cardiovascular complications.

In patients with type 2 diabetes mellitus (DM), NAFLD is much more common than in the general population. The key pathogenetic links of these nosological forms are largely identical, in particular insulin resistance and lipotoxicity. The association of metabolic NAFLD and type 2 diabetes is mutual. Not only type 2 diabetes contributes to the development of NAFLD, but also liver steatosis, especially in combination with inflammation, affects the progressive deterioration of the function of beta cells of the pancreas.

Non-drug methods of treatment of metabolic NAFLD, including a hypocaloric diet and dynamic physical activity, are not always effective. Ipragliflozin, a representative of the class of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, can be considered as a promising drug for the treatment of metabolic NAFLD. In addition to reducing the severity of liver steatosis and the activity of inflammation, it contributes to the reduction of hepatic fibrosis, which is confirmed by paired biopsies.

Key words: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, treatment, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, ipragliflozin



Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2022»

и 62-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

7–9 июня 2022 г.

Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

На конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID-19. Участниками конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Конференция будет проводиться при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Часть мероприятий конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Ожидаемое число участников конференции – 2000 человек.

Основные научно-практические направления

- Фундаментальные аспекты кардиологии
- Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организационные подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний
- Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертония
- Легочная артериальная гипертензия
- Дислипидемии
- Острые коронарные синдромы
- Атеротромбоз
- Кардиореанимация
- Кардиохирургия: открытая, гибридная, микрохирургия
- Интервенционные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Визуализация в кардиологии
- Хронические коронарные синдромы
- Фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма и проводимости сердца
- Сердечная недостаточность
- Проблема приверженности кардиологических пациентов лечению
- Ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Профилактика мозговых инсультов
- Вопросы коморбидности заболеваний: лечить пациента, а не болезнь
- Кардиоонкология
- Психическая дезадаптация у кардиологических больных
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения
- Кардиореабилитация
- Медико-социальная реабилитация кардиологических больных
- Социальные сети и сердечно-сосудистая патология
- Телемедицинские технологии в кардиологии
- Социально-экономические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа конференции будет размещена на сайтах www.cardioweb.ru, www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru 1 мая 2022 г.

Заместители председателя научно-организационного комитета конференции:

Погосова Нана Вачиковна, e-mail: nanapogosova@gmail.com

Палеев Филипп Николаевич, e-mail: filipp@paleev.ru

Ответственный секретарь конференции: Аушева Аза Камбулатовна, e-mail: azaausheva3011@gmail.com; тел. +7 495 414 61 18

Адрес оргкомитета: ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

E-mail: conference@cardio.ru



МЕРОПРИЯТИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ

2022

26–27
АПРЕЛЯ

IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ РОМГ

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

15–16
СЕНТЯБРЯ
СТАВРОПОЛЬ

Всероссийская школа с международным участием

«НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА: ГАРАНТИИ И БАРЬЕРЫ»

20–21
ОКТАБРЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РОМГ
С ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЕЙ

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ



РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ
КОНФЕРЕНЦИИ РОССИЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ

БРОНХОЭКТАЗЫ: МУКОВИСЦИДОЗ И НЕ ТОЛЬКО...

13–14 МАЯ	КАЗАНЬ
23–24 ИЮНЯ	ВОРОНЕЖ
21–22 ИЮЛЯ	БАРНАУЛ
25–26 АВГУСТА	КРАСНОДАР
6–7 ОКТАБРЯ	ВЛАДИВОСТОК
24–25 НОЯБРЯ	УФА
15–16 ДЕКАБРЯ	СМОЛЕНСК

КОНТАКТЫ:
+ 7 (495) 174-70-01
genetics@inmo.org.ru



ЛЕТНИЙ КОНГРЕСС

ПЛАСТИЧЕСКАЯ, РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
01-03 ИЮНЯ 2022 ГОДА

ОРГКОМИТЕТ

ПРЕЗИДИУМ КОНГРЕССА



МАНТУРОВА
Наталья Евгеньевна

Главный внештатный специалист пластический хирург Минздрава России и Департамента здравоохранения г. Москвы, президент Российского общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов (РОПРЭХ), д.м.н.



ВОЛОХ
Мария Александровна

Главный специалист пластический хирург Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и СЗФО, заведующая кафедрой пластической и реконструктивной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова»



ХРУСТАЛЁВА
Ирина Эдуардовна

Заведующая кафедрой пластической хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», д.м.н.



КОРАБЛЁВА
Наталья Петровна

Заведующая кафедрой пластической и реконструктивной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», д.м.н., профессор

ПОЧЕТНЫЕ ГОСТИ



БАГНЕНКО
Сергей Федорович

Ректор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», д.м.н., профессор, академик РАН



САЙГАНОВ
Сергей Анатольевич

Ректор ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», д.м.н.



ИВАНОВ
Дмитрий Олегович

Ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», главный неонатолог Минздрава России, д.м.н., профессор

ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ

- пластических хирургов ■ челюстно-лицевых хирургов
- оториноларингологов ■ офтальмохирургов ■ косметологов
- дерматовенерологов ■ онкологов ■ специалистов смежных областей

Реклама

Телефон +7 (495) 174-70-07
Почта: info@summercongress.ru

ПОДРОБНАЯ
ИНФОРМАЦИЯ
НА САЙТЕ
summercongress.ru

