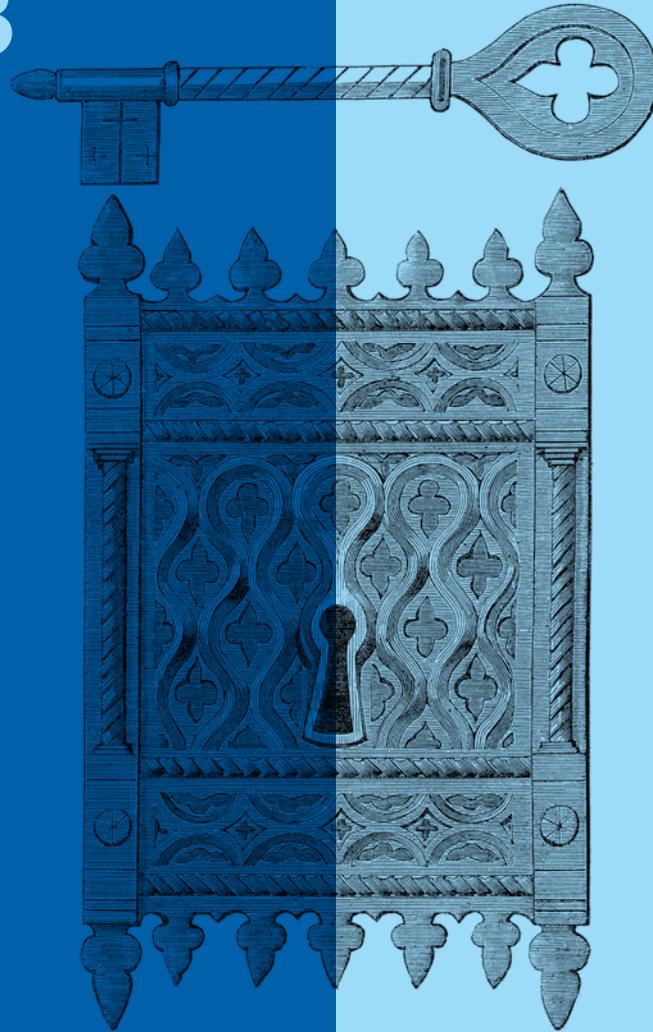


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

21

ТОМ 19
2023

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №3

Возможности
глибенкламида
на этапе
интенсификации
терапии
сахарного диабета 2 типа

28

Роль урсодезоксихолевой
кислоты у пациентов
с неалкогольной жировой
болезнью печени
и сахарным диабетом 2 типа

36

Кардио-рено-метаболический
подход
при сахарном диабете
2 типа:
фокус на дапаглифлозин

62



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Манинил®

Глибенкламид 1,75/3,5

- **Высокотехнологичная микронизированная форма¹**
- **Кардиопротективный эффект глибенкламида^{2,3}**
- **Снижение риска микрососудистых осложнений СД 2 типа на фоне терапии глибенкламидом⁴**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Манинил® 1,75 ЛП № 000771/110522 и препарата Манинил® 3,5 ЛП №002019/220323
2. Kahn SE et al. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2427–2443

3. TM Davis et al. *Diabetes Care.* 1998, Vol 21, № 4 637–640
4. UKPDS33. *Lancet.* 1998 Sep 12; 352 (9131): 837–5

Торговое наименование: Манинил® 1,75 и Манинил® 3,5. **Международное непатентованное наименование:** глибенкламид. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа, в дополнение к диете и физическим упражнениям в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или другими гипогликемическими препаратами, кроме производных сульфонилмочевины и глинидов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к глибенкламиду и/или другим компонентам препарата; повышенная чувствительность к другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам, диуретическим средствам, содержащим в молекуле сульфонамидную группу, пробенециду, т.к. могут возникнуть перекрестные реакции; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома; состояние после резекции поджелудочной железы; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин); тяжелая недостаточность коры надпочечников; кишечная непроходимость; парез желудка; порфирия; одновременное применение с бозентаном; декомпенсация углеводного обмена при инфекционных заболеваниях, ожогах, травмах или после больших хирургических операций, когда показано проведение инсулинотерапии; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозалактозной мальабсорбции; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены). **С осторожностью:** заболевания щитовидной железы (со снижением функции); почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин); печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести; лихорадочный синдром; церебральный атеросклероз; гиподисфункция передней доли гипофиза или коры надпочечников; хронический алкоголизм; острая алкогольная интоксикация; состояния, сопровождающиеся нарушением всасывания пищи и риском развития гипогликемии (длительное голодание, недостаточное поступление углеводов с пищей, чрезмерные физические нагрузки, диарея и/или рвота); дефицит глюкозо-6-Фосфатдегидрогеназы; у пожилых пациентов (старше 65 лет). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат следует принимать перед едой, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Суточные дозы препарата, составляющие до 2-х таблеток, следует принимать 1 раз в сутки – утром, непосредственно перед завтраком. Более высокие дозы делят на утренний и вечерний приемы в соотношении 2:1. Препарат Манинил® 1,75, Манинил® 3,5 и Манинил® 5 следует принимать в одно и то же время суток. При пропуске одного приема препарата следующую дозу препарата следует принять в обычное время, при этом не разрешается принимать более высокую дозу. Доза препарата подбирается индивидуально в зависимости от возраста, тяжести течения сахарного диабета, концентрации глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после еды. Терапию рекомендуется начинать с минимально возможной дозы. В основном это касается пациентов, предрасположенных к гипогликемии, или пациентов с массой тела менее 50 кг. Необходимо учитывать, что в состав препарата Манинил® 1,75 входит микронизированная форма глибенкламида. Поэтому рекомендованная доза препарата Манинил® 1,75 отличается от доз лекарственных препаратов, в которых глибенкламид содержится в немикронизированной форме. Начальная доза препарата Манинил® 1,75 составляет 1 – 2 таблетки (1,75 мг–3,5 мг) 1 раз в сутки. Если начальная доза не приводит к достижению адекватного метаболического контроля, дозу препарата Манинил® 1,75 следует поэтапно увеличить. Увеличение дозы следует производить с интервалами от нескольких дней до одной недели, вплоть до достижения требуемой терапевтической дозы, которая не должна превышать максимальную. Максимальная суточная доза препарата Манинил® 1,75 – 6 таблеток (10,5 мг). Коррекция дозы препарата Манинил® 1,75 проводится врачом одновременно с коррекцией диеты и зависит от величины концентрации глюкозы в плазме крови и моче. Если доза препарата превышает 3 таблетки препарата Манинил® 1,75 в сутки, рекомендуется использовать препарат Манинил® 3,5. Продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Необходимо проведение регулярного мониторинга концентрации глюкозы в плазме крови и моче, дополнительно рекомендуется контролировать концентрацию гликированного гемоглобина и/или фруктозамина в плазме крови, и показатели липидного обмена. **Пожилым, ослабленным пациентам и/или пациентам с пониженным питанием, а также страдающим нарушениями функции почек или печени** начальную и поддерживающую дозу необходимо уменьшить из-за повышенного риска развития гипогликемии. При изменении массы тела и образа жизни пациента необходима коррекция дозы препарата Манинил® 1,75. **Применение у детей и подростков.** Эффективность и безопасность применения препарата Манинил® 1,75 в лечении детей и подростков не доказана. Таким образом, препарат не должен использоваться для лечения детей и подростков. **Перевод с других гипогликемических средств.** Перевод с других гипогликемических препаратов на препарат Манинил® 1,75 следует начинать под наблюдением врача с 1 – 2 таблетки препарата Манинил® 1,75 в сутки (1,75 мг – 3,5 мг глибенкламида), постепенно увеличивая дозу до необходимой суточной терапевтической дозы. **Применение в комбинации с другими гипогликемическими средствами.** При непрерывности метформина пациентам может быть показано одновременное применение глибенкламида с глитазонами (роsigлитазон, пиоглитазон). Препарат Манинил® 1,75 может одновременно применяться с другими гипогликемическими средствами для приема внутрь, не стимулирующими секрецию инсулина (например, гуаровая камедь или акарбоза). При начальной стадии вторичной резистентности к глибенкламиду возможно одновременное применение глибенкламида и инсулина; при полной вторичной резистентности к глибенкламиду показано проведение монотерапии инсулином. **Условия отпуска.** По рецепту. **Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препарата Манинил® 1,75 ЛП № 000771/110522, препарата Манинил® 3,5 ЛП № 002019/220323**

Информация для специалистов здравоохранения.

RU-MAN-05-2023-v02-print. Одобрено_19.06.2023.



Роль времени в целевом диапазоне в комплексной оценке гликемического контроля

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



Большой процент времени в целевом диапазоне был ассоциирован со снижением рисков развития серьезных сердечно-сосудистых событий на 31 % по сравнению с меньшим процентом времени в целевом диапазоне у пациентов с СД2³.

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

У пациентов с СД1

У пациентов с СД2 и ХБП

У пациентов с СД2



Достижение $HbA1c < 7\%$ ^{7,8,9}, времени в целевом диапазоне $> 70\%$ ⁷⁻¹¹ и коэффициента вариации $\leq 36\%$ ⁷⁻¹¹ помогает улучшить исходы пациентов^{4-7,12}.

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

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

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

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

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

^{###} Скорректировано с учетом возраста, пола и расы.

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

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

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



Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 21.
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. 2023.
Volume 19. Issue 21.
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)
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
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)
К.В. ОРЛОВА, к.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)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof. MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
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)
Kristina V. ORLOVA, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМІРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
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, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМІРНОВА, 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, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. 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. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. 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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

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

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. 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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

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

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Клинические исследования

А.М. МКРТУМЯН
Медико-социальный портрет пациента с впервые выявленным сахарным диабетом на примере отбора участников в клиническое исследование лечения нарушенной толерантности к глюкозе 8

Г.Р. ГАЛСТЯН, А.Ю. МАЙОРОВ, О.Г. МЕЛЬНИКОВА,
Н.И. ХОЛМСКАЯ, З.А. ХАМРАЖАНОВ, В.И. МИЛЮТИН,
А.А. ХВАН, М.В. ШЕСТАКОВА
Эффективность первой пилотной российской интегрированной программы комплексного подхода к управлению сахарным диабетом НОРМА в рутинной клинической практике 16

Клиническая практика

С.Н. СТЯЖКИНА, А.В. ЛЕДНЕВА, А.А. ГАЛИЕВА
Сочетание токсической аденомы и диффузно-узлового зоба: выбор тактики оперативного лечения 24

Клиническая эффективность

Е.В. БИРЮКОВА, Д.В. КИЛЕЙНИКОВ
Место препаратов сульфонилмочевины в сахароснижающей фармакотерапии 28

Лекции для врачей

Н.А. ПЕТУНИНА, М.Э. ТЕЛЬНОВА, Е.В. ГОНЧАРОВА,
Н.С. МАРТИРОСЯН, И.А. КУЗИНА, А.О. ЩЕТИНИНА
Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа в практике врача-эндокринолога 36

Ю.А. СОРОКИНА, М.И. ПРЯЖНИКОВА, С.Д. СИНЮШКИНА,
А.В. ГОРИНОВА, С.А. СУХАНОВ, А.С. РУДАКОВ,
О.В. ЗАНОЗИНА
Потенциальное влияние фармакотерапии на течение болезней почек при дисбиозе кишечника 46

Б.Л. ЛИХТЕРМАН, С.Н. СТЯЖКИНА, Т.Е. ЧЕРНЫШОВА,
Д.Р. ШАКИРОВА
Актуальные проблемы и вопросы эндокринной хирургии: по материалам первого пленума Ассоциации эндокринных хирургов, состоявшегося в Удмуртской Республике 54

Медицинский форум

Вторая линия терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа: роль ингибиторов дипептидилпептидазы 4 с позиции патогенеза 58

Современная классика терапии сахарного диабета 2 типа 62

Contents

Clinical Studies

A.M. MKRTUMYAN
Medical and Social Portrait of a Patient with Newly Diagnosed Diabetes Mellitus on the Example of the Selection of Participants in a Clinical Study of the Treatment of Impaired Glucose Tolerance

G.R. GALSTYAN, A.Yu. MAYOROV, O.G. MELNIKOVA,
N.I. HOLMSKAYA, Z.A. HAMRADJANOV, V.I. MILYUTIN,
A.A. KHVAN, M.V. SHESTAKOVA
The Effectiveness of the First Pilot Russian Integrated Program of an Integrated Approach to the Management of Diabetes Mellitus Is the NORM in Routine Clinical Practice

Clinical Practice

S.N. STYAZHKINA, A.V. LEDNEVA, A.A. GALIEVA
The Combination of Toxic Adenoma and Diffuse Nodular Goiter: the Choice of Tactics of Surgical Treatment

Clinical Efficacy

E.V. BIRYUKOVA, D.V. KILEYNIKOV
The Place of Sulfonylureas in Hypoglycemic Pharmacotherapy

Clinical Lectures

N.A. PETUNINA, M.E. TELNOVA, E.V. GONCHAROVA,
N.S. MARTIROSYAN, I.A. KUZINA, A.O. SHCHETININA
Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus in the Practice of an Endocrinologist

Yu.A. SOROKINA, M.I. PRYAZHNIKOVA, S.D. SINYUSHKINA,
A.V. GORINOVA, S.A. SUKHANOV, A.S. RUDAKOV,
O.V. ZANOZINA
Potential Effect of Pharmacotherapy on the Course of Kidney Diseases in Intestinal Dysbiosis

B.L. LICHTERMAN, S.N. STYAZHKINA, T.E. CHERNYSHOVA,
D.R. SHAKIROVA
Current Problems and Issues of Endocrine Surgery: Based on the Materials of the First Plenum of the Association of Endocrine Surgeons, Held in the Udmurt Republic

Medical Forum

The Second Line of Therapy for the Patients with Diabetes Mellitus Type 2: the Role of Dipeptidylpeptidase 4 from the Point of View of Pathogenesis

Modern Classics of Diabetes Mellitus Type 2 Therapy



XXII
городская
научно-
практическая
конференция

Эндокринные аспекты в педиатрии

21-22 ноября
2023

здание
правительства
Москвы
Новый Арбат,
36





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

Московский
клинический научный
центр
им. А.С. Логинова

Медико-социальный портрет пациента с впервые выявленным сахарным диабетом на примере отбора участников в клиническое исследование лечения нарушенной толерантности к глюкозе

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Для цитирования: Мкртумян А.М. Медико-социальный портрет пациента с впервые выявленным сахарным диабетом на примере отбора участников в клиническое исследование лечения нарушенной толерантности к глюкозе. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (21): 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-21-8-14

Нарушения углеводного обмена представляют серьезную угрозу для человечества. Несвоевременная их диагностика увеличивает нагрузку на систему здравоохранения и общество в целом, нивелируя возможности первичной профилактики заболевания и предупреждения развития его осложнений. В статье представлены результаты анализа данных пациентов со случайно выявленным сахарным диабетом 2 типа среди кандидатов для скрининга в исследование эффективности и безопасности препарата Субетта при нарушенной толерантности к глюкозе.

Ключевые слова: нарушения углеводного обмена, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет 2 типа, поздняя диагностика, Субетта

Введение

Нарушения углеводного обмена становятся катастрофой мирового значения [1, 2].

Согласно данным экспертов Международной диабетической федерации, в 2022 г. в мире насчитывалось 537 млн больных сахарным диабетом (СД) в возрасте от 20 до 79 лет. За последние 15 лет траты на лечение пациентов с СД возросли на 316%, составив около 966 млрд долларов США в год [3, 4].

Начальным и потенциально обратимым этапом развития СД 2 типа является предиабет. Метаанализ результатов клинических исследований показал, что в течение трех – пяти лет риск перехода предиабета в СД 2 типа составляет 70% для 25% пациентов [5]. Высокая распространенность предиабета среди взрослого населения (541 млн человек) обуславливает значимый прирост заболеваемости СД 2 типа [6]. Предиабет, так же как диабет, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [7].

Поскольку примерно у 1 млрд взрослого населения планеты имеют место различные нарушения углеводного обмена, можно утверждать, что проблема

выходит за рамки социального значения и приобретает политический и государственный масштаб [3, 8]. Несмотря на наличие четких алгоритмов диагностики нарушений углеводного обмена, проблема поздней диагностики СД 2 типа до сих пор остается актуальной [9]. Нередко пациенты узнают о диагнозе случайно, при госпитализации или развитии осложнений и неотложных состояний со стороны сердечно-сосудистой системы. Поздняя диагностика нарушений углеводного обмена увеличивает нагрузку на систему здравоохранения и общество в целом, нивелируя возможности первичной профилактики заболевания и развития его осложнений.

В 2018–2020 гг. в России было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Субетта у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), ранее не получавших лечения [10]. Известно, что препарат Субетта способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и оказывает эндотелиопротективное воздействие [11, 12]. Кроме того, он стимулирует синтез адипонектина зрелыми адипоцитами, что также позволяет уменьшать инсулинорезистентность



[13]. В исследовании приняли участие 538 пациентов, 202 из которых были рандомизированы в группы. После прохождения процедур скрининга 336 пациентов отнесли к скринфейлерам (от англ. screen fail), так как они не соответствовали критериям включения или у них имели место критерии невключения. Так, за 12 недель монотерапии препарат Субетта в отличие от плацебо способствовал значимому снижению уровня двухчасовой глюкозы в крови – $-1,99 \pm 2,21$ ммоль/л ($p = 0,0028$). Подробное описание результатов исследования представлено в статье А. Mkrtumyan и соавт. [10]. Анализ причин исключения из исследования показал большое количество лиц с признаками диабета. Это послужило основанием для дополнительного изучения характеристик пациентов с впервые выявленным СД 2 типа.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала оценка количества пациентов с ранее не диагностированным СД 2 типа при скрининге по критериям НТГ.

Материал и методы

Дизайн

Поиск кандидатов для скрининга в исследование эффективности и безопасности препарата Субетта у пациентов с НТГ осуществлялся преимущественно на приеме терапевта среди обратившихся за медицинской помощью с любыми жалобами. Предпочтения отдавались лицам с избыточной массой тела, жалобами на повышенное артериальное давление или сопутствующими заболеваниями. По условиям протокола, пациенты не должны были ранее получать сахароснижающей терапии.

Кандидатам, согласившимся принять участие в исследовании и подписавшим информированное согласие, проводили скрининг на нулевом визите в течение семи дней (день – от -7 до 0). Процедура отбора включала сбор жалоб и анамнеза, регистрацию сопутствующих состояний и заболеваний, объективное обследование, расчет индекса массы тела (ИМТ), описание сопутствующей терапии, рекомендации по питанию и физической активности. Проводились клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, включавший определение уровня глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ).

Выборка

Предметом изучения стали 336 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет, включенные в исследование, но не рандомизированные в группы, так как в процессе прохождения скрининга у них отсутствовали некоторые критерии включения или присутствовали критерии невключения.

Методы статистического анализа и способы представления данных

Статистический анализ результатов проводили с помощью методов описательной статистики. Непрерывные переменные представлены в виде оценок среднего значения, стандартного отклонения, медианы, первого и третьего квартилей, минимального

и максимального значений. Категориальные переменные приведены в виде числа и доли пациентов в соответствующих категориях.

Анализируемые параметры

У пациентов анализировали антропометрические и клинические характеристики, параметры углеводного обмена, количество и спектр сопутствующих заболеваний, а также применяемых препаратов.

Результаты

Не прошли этап скрининга 336 пациентов (табл. 1), среди них 66,1% женщин и 33,9% мужчин. Средний возраст данной когорты составил $54,6 \pm 10,2$ года. При этом 73% были старше 50 лет (рис. 1).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, не прошедших этап скрининга

Показатель	Абсолютные цифры/средние значения
<i>Все пациенты, не прошедшие этап скрининга (n = 336)</i>	
Мужчины, абс. (%)	114 (33,9)
Женщины, абс. (%)	222 (66,1)
Средний возраст всех пациентов, лет	$54,6 \pm 10,2$
Средний возраст женщин, лет	$54,4 \pm 10,8$
Средний возраст мужчин, лет	$55,1 \pm 8,9$
ИМТ, кг/м ²	$31,5 \pm 4,1$
Углеводный обмен:	
■ HbA1c, %	$5,8 \pm 0,5$
■ глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	$6,2 \pm 1,3$
■ двухчасовая глюкоза плазмы при проведении ПГТТ, ммоль/л	$8,4 \pm 3,1$
<i>Пациенты с нормальными показателями углеводного обмена (n = 220)</i>	
Мужчины, абс. (%)	66 (30,0)
Женщины, абс. (%)	154 (70,0)
Средний возраст всех пациентов, лет	$53,7 \pm 10,8$
Средний возраст женщин, лет	$53,8 \pm 11,4$
Средний возраст мужчин, лет	$53,4 \pm 9,1$
ИМТ, кг/м ²	$31,2 \pm 4,1$
Углеводный обмен:	
■ HbA1c, %	$5,6 \pm 0,4$
■ глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	$5,9 \pm 0,9$
■ двухчасовая глюкоза плазмы при проведении ПГТТ, ммоль/л	$6,8 \pm 1,5$
<i>Пациенты с впервые выявленным СД 2 типа (n = 97)</i>	
Мужчины, абс. (%)	41 (42,3)
Женщины, абс. (%)	56 (57,7)
Средний возраст всех пациентов, лет	$56,6 \pm 8,6$
Средний возраст женщин, лет	$55,7 \pm 8,7$
Средний возраст мужчин, лет	$57,8 \pm 8,3$
ИМТ, кг/м ²	$31,8 \pm 4,1$
Углеводный обмен:	
■ HbA1c, %	$6,7 \pm 0,3$
■ глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	$6,9 \pm 1,7$
■ двухчасовая глюкоза плазмы при проведении ПГТТ, ммоль/л	$12,1 \pm 2,7$

Примечание: данные представлены в виде оценок среднего значения. Некоторые показатели углеводного обмена для скринфейлеров соответствуют показателям нарушенной толерантности к глюкозе. Вместе с тем в исследовании эффективности и безопасности препарата Субетта в лечении НТГ включались только пациенты, соответствующие критериям включения при отсутствии критериев невключения.

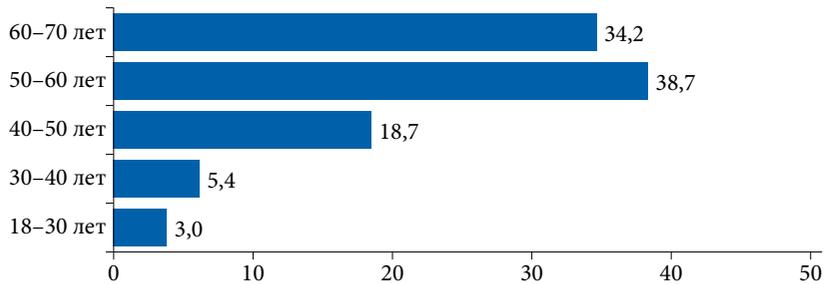


Рис. 1. Распределение по возрасту пациентов, не прошедших этап скрининга, %

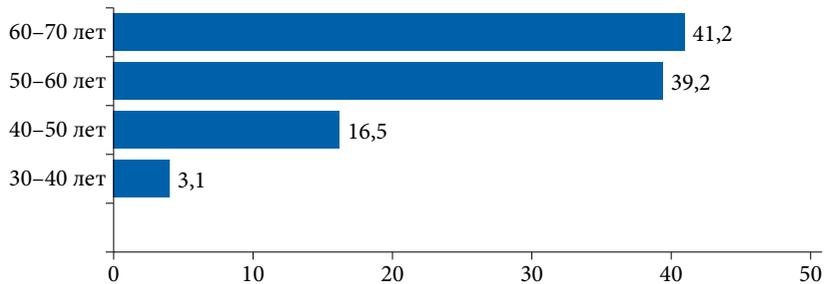


Рис. 2. Распределение по возрасту пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, %

На момент прохождения скрининга у 239 пациентов параметры углеводного обмена соответствовали нормогликемии. Однако у 15 больных этой группы в других медицинских центрах ранее был диагностирован СД, у четырех – предиабет и назначена соответствующая терапия. На момент проведения скрининга врач-исследователь не был осведомлен о диагнозах этих лиц, что привело к ошибочному их включению в пул кандидатов для исследования.

Таким образом, с нормальными показателями углеводного обмена было 220 пациентов. Средний возраст рандомизированных в группу нормогликемии составил $53,7 \pm 10,8$ года, ИМТ – $31,2 \pm 4,1$ кг/м² (см. табл. 1). У 206 пациентов зарегистрированы сопутствующие заболевания, в среднем на каждого приходилось $4,7 \pm 5,0$.

У 97 пациентов параметры углеводного обмена соответствовали СД 2 типа (см. табл. 1).

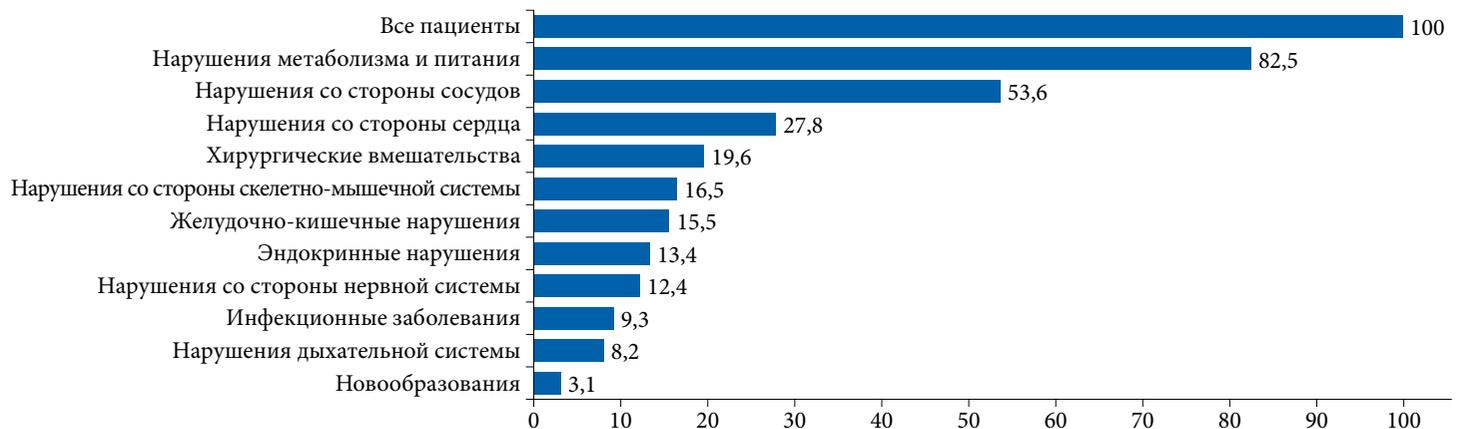


Рис. 3. Распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, %

Оценивая весь пул кандидатов, включенных в скрининг, можно сделать вывод, что общее количество пациентов с нарушениями углеводного обмена (пациенты с установленной НТГ, включенные в исследование эффективности и безопасности препарата Субетта для лечения НТГ, и пациенты с впервые выявленным СД 2 типа, не попавшие в исследование и ставшие объектом дополнительного изучения) составило 299 (202 + 97), что соответствует 54,8% от 538 подвергшихся скринингу.

Доля пациентов с впервые выявленным СД 2 типа составила 18,0% среди всех включенных в исследование.

Дополнительный анализ данных был проведен для этой группы пациентов. В этой когорте преобладали женщины – 56 против 41. Возраст пациентов варьировался от 30 до 70 лет и в среднем составил 56 лет. Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 2. Среднее значение ИМТ больных составило $31,8 \pm 4,1$ кг/м². Средний уровень HbA1c – $6,7 \pm 0,3\%$, глюкозы плазмы натощак – $6,9 \pm 1,7$ ммоль/л, постпрандиальной двухчасовой глюкозы плазмы – $12,1 \pm 2,7$ ммоль/л (см. табл. 1). У 95,6% пациентов имело место хотя бы одно сопутствующее заболевание. В среднем на каждого приходилось по четыре патологии. У 82,5% отмечались нарушения метаболизма, такие как гиперурикемия, ожирение, дислипидемия. У 53,6% были диагностированы сосудистые заболевания, у 27,8% – заболевания сердца. У 13,4% пациентов обнаружены сопутствующие эндокринопатии, например аутоиммунный тиреоидит, многоузловой зоб.

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний на долю артериальной гипертензии приходилось 58,7%, на макрососудистые осложнения, включая ишемическую болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, сердечную недостаточность, – 25%. Важно отметить, что 3,00% пациентов было проведено аортокоронарное шунтирование, 5,15% – установлены коронарные стенты. Данные о распространенности сопутствующих заболеваний представлены на рис. 3.



Было также проанализировано влияние сопутствующих заболеваний на прогрессирование нарушений углеводного обмена у всех принявших участие в исследовании.

Пациенты были распределены в четыре группы: с нормальными показателями углеводного обмена, НТГ, впервые выявленным СД 2 типа и НТГ + СД 2 типа. Достоверных различий по количеству сопутствующих заболеваний между группами не получено (табл. 2). При анализе структуры коморбидности установлены статистически значимое преобладание сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа ($p = 0,036$) и выраженная тенденция к увеличению их частоты у лиц с НТГ ($p = 0,06$) (табл. 3).

Препараты различных фармакотерапевтических групп получали 67% пациентов. На одного пациента приходилось в среднем 2,5 ($2,4 \pm 1,6$) препарата. При этом преобладали средства для лечения сердечно-сосудистой системы – 62,9% (рис. 4). На долю препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, приходилось 48,5%, бета-адреноблокаторов – 26,8%, блокаторов кальциевых каналов – 10,3%. Предпочтение отдавалось ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента как в виде монотерапии, так и в составе фиксированных комбинаций. В среднем один пациент получал 1,5 ($1,48 \pm 0,60$) препарата для лечения артериальной гипертензии. Анализ лекарственных средств показал, что они были назначены в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии у взрослых. Антикоагулянты принимали 16,0% пациентов, гиполипидемические препараты – 22,7%, препараты для лечения патологии щитовидной железы – 3,1% пациентов.

Обсуждение результатов

Нами установлено, что практически у 20,0% пациентов с повышенной массой тела и артериальной гипертензией имеет место недиагностированный СД 2 типа, у 54,8% – нарушения углеводного обмена, при этом они не получают терапию для коррекции нарушений углеводного обмена и профилактики их осложнений.

Участие в клиническом исследовании эффективности и безопасности препарата Субетта для лечения НТГ дало шанс для своевременного выявления СД у данной категории лиц. С высокой долей вероятности диагноз мог быть установлен лишь при оказании неотложной медицинской помощи, например при остром коронарном синдроме или инсульте. Это согласуется с данными литературы. Так, около 30% пациентов старше 55 лет впервые узнают о наличии СД 2 типа после перенесенного инфаркта миокарда [14–16].

Известно, что более чем у 80% лиц к моменту диагностики СД 2 типа наблюдаются сопутствующие заболевания, примерно у 59% имеют место диабе-

Таблица 2. Влияние прогрессирования нарушений углеводного обмена на сопутствующие заболевания

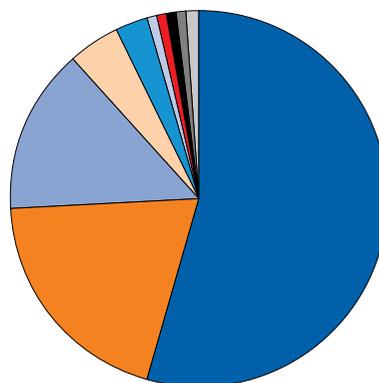
Группа		НТГ (n = 202)	НТГ + СД 2 типа (n = 299)	СД 2 типа (n = 97)	Нормальные показатели углеводного обмена (n = 220)
		181 (89,6)	274 (91,6)	93 (95,9)	206 (93,6)
НТГ (n = 202)	181 (89,6)	–	0,44	0,08	0,16
НТГ + СД 2 типа (n = 299)	274 (91,6)	0,44	–	0,19	0,50
СД 2 типа (n = 97)	93 (95,9)	0,08	0,19	–	0,60
Нормальные показатели углеводного обмена (n = 220)	206 (93,6)	0,16	0,50	0,60	–

Примечание: уровень статистической значимости $p > 0,05$, различия незначимы.

Таблица 3. Влияние прогрессирования нарушений углеводного обмена на заболевания сердечно-сосудистой системы

Группа		НТГ (n = 202)	НТГ + СД 2 типа (n = 299)	СД 2 типа (n = 97)	Нормальные показатели углеводного обмена (n = 220)
		170 (84,2)	257 (86,0)	87 (89,7)	175 (79,5)
НТГ (n = 202)	170 (84,2)	–	0,61	0,22	0,26
НТГ + СД 2 типа (n = 299)	257 (86,0)	0,61	–	0,39	0,06
СД 2 типа (n = 97)	87 (89,7)	0,22	0,39	–	0,036*
Нормальные показатели углеводного обмена (n = 220)	175 (79,5)	0,26	0,06	0,036*	–

* $p < 0,05$, значение приведено без учета поправки на множественность.



- Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (62,9)
- Гиполипидемические средства (22,7)
- Антикоагулянты (16,5)
- Препараты, влияющие на желудочно-кишечный тракт (5,2)
- Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы (3,1)
- Урологические препараты (1,0)
- Ангиопротекторы (1,0)
- Психоналептики (1,0)
- Бронходилататоры (1,0)
- Противовоспалительные (1,0)

Рис. 4. Принимаемые препараты, %



тические осложнения, преимущественно со стороны сердечно-сосудистой системы [17]. Аналогичные результаты получены и в нашем исследовании. Так, на одного пациента приходилось около четырех сопутствующих заболеваний, 82,5% из которых были связаны с нарушением обмена веществ. Более чем у 50,0% больных была выявлена патология сердечно-сосудистой системы. У каждого четвертого обнаружены макрососудистые осложнения. Полученные нами данные отражают концепцию сердечно-сосудистого континуума, когда по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена увеличивается количество сердечно-сосудистых заболеваний.

Медико-социальная значимость СД 2 типа обусловлена его грозными последствиями, приводящими к ранней инвалидизации и смерти. Диабетические осложнения можно обозначить аббревиатурой САГА: слепота, ампутация, гемодиализ и аортокоронарное шунтирование [18].

Среди обследованных нами пациентов у 8% были проведены кардиологические вмешательства, в частности ангиопластика или установка коронарных стентов.

Учитывая вышесказанное, возникает вопрос о причинах несвоевременной диагностики заболевания. J. Okema и соавт. выделили несколько ключевых факторов, влияющих на низкое качество оказываемой медицинской помощи [19]. Условно их можно разделить на три блока, объединенных ключевой проблемой – клинической инертностью. Первый блок – барьеры со стороны пациента, второй – барьеры со стороны врача, третий – барьеры со стороны системы здравоохранения (рис. 5) [19].

Следует отметить, что в системе обязательного медицинского страхования предиабет не относится к категории заболеваний, на которые распространяются социальные гарантии. Врачу пер-

вичного звена потребуется поставить диагноз, соотносящийся с предиабетом, для того чтобы были возможны дальнейшая диагностика и лечение, покрываемые действующей страховой системой [20].

Врачи первичного звена – наиболее уязвимая категория медицинских работников в отношении возникновения ошибок на начальном этапе ведения пациентов. Неадекватные временные нормативы, большое количество больных могут приводить к формальному осмотру, диагностическим ошибкам и назначению неэффективного лечения [21]. Подтверждением служат данные статистики. В России ежегодно выявляется около 10 млн дефектов оказания медицинской помощи в амбулаторном звене системы обязательного медицинского страхования [22, 23].

В нашем исследовании был представлен портрет среднестатистического пациента на приеме у терапевта. Это женщина с избыточной массой тела, среднего возраста, имеющая несколько сопутствующих заболеваний, преимущественно кардиометаболического характера, принимающая на постоянной основе несколько лекарственных препаратов [24]. Однако данные литературы свидетельствуют о том, что обращаемость таких лиц за медицинской помощью редкая – 25% в год, а с профилактической целью – менее одного раза в год [24]. Причинами тому могут служить недостаточная информированность населения о возможностях получения медицинской помощи, пренебрежение прохождением обследования без острой необходимости [25].

Гражданам России в отличие от граждан многих других стран гарантируется бесплатная медицинская помощь. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 № 404н, для лиц старше 40 лет бесплатная диспансеризация прово-



Рис. 5. Основные причины клинической инертности



дится ежегодно и включает выявление факторов риска, таких как повышенный ИМТ, гипергликемия (определение уровня глюкозы в крови натощак), повышенное артериальное давление, гиперхолестеринемия [26]. В клинических рекомендациях подчеркивается необходимость проводить обследование каждому пациенту с избыточной массой тела и артериальной гипертензией на предмет выявления факторов риска развития СД 2 типа. Необходимо отметить, что, несмотря на то что каждый третий взрослый человек в мире имеет избыточную массу тела, только в 3% амбулаторных карт отражены эти сведения [27].

В силу ряда причин в первичном звене оказания медико-санитарной помощи комплексный подход к ведению пациентов все чаще вытесняется подходом «случай – контроль» [28, 29]. С учетом высокой коморбидности у лиц с СД 2 типа необходимо на уровне регулятора поднимать вопрос о значимости командной работы уже в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании эффективности и безопасности препарата Субетта у пациентов с НТГ продемонстрирована высокая частота сопутствующих заболеваний, преимущественно кардиометаболического профиля. На фоне приема препарата Субетта уровень двухчасовой глюкозы восстанавливался до нормальных значений у большинства участников исследования. Это способствовало предотвращению прогрессирования нарушений углеводного обмена, а значит, переходу предиабета в СД 2 типа [10].

Заключение

Сахарный диабет представляет колоссальную проблему для здоровья населения. Поэтому необходимо

Портрет среднестатистического пациента на приеме у терапевта: женщина с избыточной массой тела, среднего возраста, имеющая несколько сопутствующих заболеваний, преимущественно кардиометаболического характера, принимающая на постоянной основе несколько лекарственных препаратов. Однако данные литературы свидетельствуют о том, что обращаемость таких лиц за медицинской помощью редкая – 25% в год

обращать внимание на диагностику ранних стадий СД 2 типа, которые при своевременном выявлении хорошо поддаются коррекции.

Лечение пациентов с нарушениями углеводного обмена возможно только при комплексном подходе. Важно нацеливать всех врачей первичного звена на своевременное выявление нарушений углеводного обмена у лиц с избыточной массой тела. На государственном уровне следует рассмотреть возможность применения мер, способствующих преодолению клинической инертности. Со стороны национальной системы здравоохранения требуется популяризация медицинской профилактики и диспансерного наблюдения. Для врачей – усовершенствование способов получения знаний для практической работы, увеличение времени общения с пациентом. Для пациентов – повышение осведомленности о медицинских и социальных последствиях заболевания, улучшение приверженности терапии, постоянное обучение правилам жизни с диабетом. ☺

Литература

1. Tinajero M.G., Malik V.S. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021; 50 (3): 337–355.
2. 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.
3. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
4. Chan J.C.N., Lim L.L., Wareham N.J., et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet.* 2021; 396 (10267): 2019–2082.
5. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. *Clinical Diabetes and Endocrinology.* 2019; 5 (5) // <https://doi.org/10.1186/s40842-019-0080-0>.
6. Zuniga R.E., DeBoer M.D. Prediabetes in adolescents: prevalence, management and diabetes prevention strategies. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2021; 14: 4609–4619.
7. Mando R., Waheed M., Michel A., et al. Prediabetes as a risk factor for major adverse cardiovascular events. *Ann. Med.* 2021; 53 (1): 2090–2098.
8. Tabak A.G., Herder C., Rathmann W., et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012; 379 (9833): 2279–2290.
9. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019; 42 (Suppl. 1): S13–S28.
10. Mkrtyumyan A., Ametov A., Demidova T., et al. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (5): 1390.



11. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Субетта – новый активатор рецептора инсулина. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2019; 15 (12): 12–17.
12. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 159 (4): 454–456.
13. Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro. Int. J. Endocrinol. 2013; 2013: 925874.
14. Arnold S.V., Stolker J.M., Lipska K.J., et al. Recognition of incident diabetes mellitus during an acute myocardial infarction. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2015; 8 (3): 260–267.
15. Giraldez R.R., Clare R.M., Lopes R.D., et al. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Am. Heart J. 2013; 165 (6): 918–925.e2.
16. Lankisch M., Füh R., Gülker H., et al. Screening for undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. Clin. Res. Cardiol. 2008; 97 (10): 753–759.
17. Akin S., Bölük C. Prevalence of comorbidities in patients with type-2 diabetes mellitus. Prim. Care Diabetes. 2020; 14 (5): 431–434.
18. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Новые представления о нарушении глюкозостимулированной секреции инсулина при развитии сахарного диабета 2 типа. Клинические последствия. Сахарный диабет. 2015; 18 (3): 23–31.
19. Okemah J., Peng J., Quiñones M. Addressing clinical inertia in type 2 diabetes mellitus: a review. Adv. Ther. 2018; 35 (11): 1735–1745.
20. Преиабет как междисциплинарная задача: время действовать // <https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/prediabet-kak-mezhdistsiplinarnaya-zadacha-vremya-deystvovat-post-reliz/>.
21. Федосеев Г.Б. Врачебные ошибки: характер, причины, последствия, пути предупреждения. Терапия. 2018; 5 (23): 109–115.
22. Врачебные ошибки // <http://otr-online.ru/programmy/prav-da/vrachebnie-oshibki-25430.html>.
23. Старченко А.А. Необходимость межведомственного консенсуса контрольно-надзорных органов по экспертизе качества медицинской помощи в сфере здравоохранения. Менеджер здравоохранения. 2016; 2: 53–64.
24. Чунакова В.В., Новокрещенова И.Г. Анализ затрат рабочего времени медицинской сестры учреждения медико-социального профиля. Сборник тезисов. М., 2012.
25. Сандаков Я.П., Кочубей В.В., Евдошенко О.А. Знание порядков оказания медицинской помощи организаторами здравоохранения. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019; 4 // <https://cyberleninka.ru/article/n/znanie-poryadkov-okazaniya-meditsinskoj-pomoschi-organizatorami-zdravoohraneniya>.
26. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» // <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043?index=32&rangeSize=1>.
27. <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15438203>.
28. Mendis K. What is evidence-based medicine? Ceylon Med. J. 2021; 66 (3): 154–156.
29. Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / под ред. Р.Г. Оганова. М.: Силиция-Полиграф, 2010.

Medical and Social Portrait of a Patient with Newly Diagnosed Diabetes Mellitus on the Example of the Selection of Participants in a Clinical Study of the Treatment of Impaired Glucose Tolerance

A.M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Prof.

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

A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

Contact person: Ashot M. Mkrtyumyan, vagrashot@mail.ru

Disorders of carbohydrate metabolism pose the serious threat to humanity. Their untimely diagnosis increases the burden on the healthcare system and society as a whole, leveling the possibilities of disease primary prophylactics and the prevention of the development of its complications.

The article presents the results of data analysis of patients with randomly identified type 2 diabetes mellitus among candidates for screening in the study of the efficacy and safety of the drug Subetta with impaired glucose tolerance.

Key words: disorders of carbohydrate metabolism, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, late diagnosis, Subetta

ПРЕДИАБЕТ



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



Прием препарата **Субетта®** по 2 таблетки 2 раза в день в течение 3 месяцев позволяет:

- Снизить риск развития сахарного диабета^{1,2}
- Существенно повысить чувствительность тканей к инсулину³
- Снизить постнагрузочную гликемию у пациентов с предиабетом²
- Снизить глюкозу вне зависимости от возраста и ИМТ²

Субетта® – комбинированный препарат для снижения уровня инсулинорезистентности у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, обладающий эндотелиопротективными свойствами.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта® ЛП-Н(000028)-(РГ-РУ)

2. Mkrtumyan A., Ametov A., Demidova T., Volkova A., Dudinskaya E., Vertkin A., Vorobiev S. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol.11, No5. – P.1390. doi: 10.3390/jcm11051390

3. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А., Качаева Е.В., Тарасов С.А. Субетта® повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т.159, No4. – С.454-45



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр эндокринологии

² Российская
диабетическая
ассоциация

³ Вологодский
региональный
диабетологический
центр

⁴ Медицинский центр
«Маяковский»,
Киров

⁵ Центр таргетной
терапии,
Московская область

Эффективность первой пилотной российской интегрированной программы комплексного подхода к управлению сахарным диабетом НОРМА в рутинной клинической практике

Г.Р. Галстян, д.м.н., проф.^{1,2}, А.Ю. Майоров, д.м.н.^{1,2}, О.Г. Мельникова, к.м.н.¹, Н.И. Холмская³, З.А. Хамражанов³, В.И. Милютин⁴, А.А. Хван⁵, М.В. Шестакова, д.м.н., проф., академик РАН¹

Адрес для переписки: Гагик Радикович Галстян, galstyangagik964@gmail.com

Для цитирования: Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. и др. Эффективность первой пилотной российской интегрированной программы комплексного подхода к управлению сахарным диабетом НОРМА в рутинной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (21): 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-21-16-22

Несмотря на использование эффективных методов лечения, в клинической практике пациенты с сахарным диабетом (СД) нередко не достигают целевых значений гликемического контроля. Именно поэтому требуются новые подходы для улучшения навыков самоконтроля и достижения клинических результатов. **Цель** – оценить влияние разработанного комплексного подхода к управлению заболеванием на клинические и метаболические показатели пациентов с СД 1 и 2 типов, участвовавших в пилотной программе НОРМА, в течение трех и шести месяцев.

Материал и методы. В ретроспективном исследовании оценивали данные рутинной клинической практики, собранные в рамках пилотной программы НОРМА, и данные бумажных медицинских карт пациентов. Программа НОРМА – первый российский проект комплексного ведения пациентов с СД, включавшего обучение, обязательный мониторинг уровня глюкозы в крови, контроль уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), наблюдение эндокринолога и административную поддержку. Программа состояла из двух этапов длительностью три месяца каждый. На первом этапе (фаза с сопровождением) участникам были доступны все возможности программы (обучающие материалы, мониторинг уровня глюкозы в крови, административная поддержка и консультация эндокринолога). На втором этапе (фаза без сопровождения) больные самостоятельно контролировали гликемию и применяли ранее полученные знания. В конце каждого этапа определяли уровень HbA1c.

Результаты. В исследование включено 207 пациентов, из них 132 с СД 1 типа и 75 с СД 2 типа. Средний возраст пациентов – $43,2 \pm 14,8$ года, длительность СД – $13,0 [7,0; 18,5]$ года. У 177 (85,5%) человек были выявлены поздние осложнения СД. Через три и шесть месяцев наблюдения в рамках программы отмечено статистически значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). Через три и шесть месяцев индивидуальные целевые значения HbA1c в группе СД 1 типа были достигнуты у 36,4 и 35,2% соответственно, в группе СД 2 типа – у 36,0 и 32,0%. Средняя суммарная суточная доза инсулина в рамках программы не изменилась. Уровень знаний через три месяца реализации программы достоверно повысился на $26,4 \pm 14,7\%$ в группе СД 1 типа и на $22,0 \pm 16,5\%$ в группе СД 2 типа ($p < 0,001$). **Заключение.** Внедрение комплексного подхода к лечению СД было ассоциировано с улучшением гликемического контроля у лиц с СД 1 и 2 типов без изменения суммарной суточной дозы инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет, онлайн-программа обучения пациентов, комплексный подход, самоконтроль диабета, программа НОРМА, гликемический контроль, интегрированная программа, цифровые решения



Введение

Несмотря на наличие эффективных сахароснижающих препаратов, современных инсулинов, в том числе аналогов инсулина, а также средств самоконтроля, многие пациенты с сахарным диабетом (СД) на протяжении длительного времени не достигают целевой гликемии. Так, согласно данным национального регистра, у 63,1% пациентов с СД 1 типа и 47,9% пациентов с СД 2 типа уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) превышает 7% [1]. Недостижение адекватного гликемического контроля, целевых значений артериального давления и липидов сопряжено с риском развития и прогрессирования микро- и макроангиопатий [2, 3]. Именно поэтому в последние годы появилось большое количество работ, посвященных средствам улучшения управления СД. Однако оптимальной стратегии, позволяющей достичь и удержать целевые значения гликемического контроля, пока не существует.

Целью настоящего исследования стала оценка влияния разработанного комплексного подхода к управлению заболеванием на клинические и метаболические показатели пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, участвовавших в пилотной программе НОРМА, в течение трех и шести месяцев.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено исследование рутинной клинической практики на основании данных программы НОРМА. Оно не предполагало вмешательства в рутинные процессы оказания медицинской помощи. Все решения в отношении лечения, то есть его начала, дозы препарата или продолжительность, принимались лечащим врачом. Исследование основано на real-world data.

Ретроспективный дизайн для настоящего исследования был выбран для того, чтобы обеспечить сбор естественным образом получаемых данных, основанных на рутинной практике применения программы. Программа НОРМА – пилотный проект по изучению возможностей комплексного подхода к управлению СД 1 и 2 типов на территории Российской Федерации. Программа разработана фармацевтической компанией «Санофи» в сотрудничестве с экспертами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и ОООИ «Российская диабетическая ассоциация» (РДА).

Программа НОРМА состоит из четырех компонентов: обучения, использования устройств контроля гликемии и расходных материалов, оказания административной и медицинской поддержки (рис. 1). Пациенты проходили обучение с использованием мобильного приложения на основе платформы iSpring, к которому получали доступ после включения в программу.

Все образовательные материалы для программы НОРМА разрабатывались сотрудниками ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в соответствии с действующими в 2019 г. клиническими рекомендациями и алгоритмами оказания специализированной помощи пациентам с сахарным диа-



Рис. 1. Дизайн программы НОРМА

бетом. Образовательные материалы имели единую структуру – текстовые файлы с подробным описанием обсуждаемых вопросов, видеоролики в формате «вопрос – ответ» с коротким комментарием эксперта и тестовые задания для проверки усвоения и закрепления знаний.

Цель этого компонента – обеспечить пациента достоверной, научной информацией о СД в простом и удобном формате.

По окончании реализации программы данные образовательные модули легли в основу цифровой программы для пациентов с СД «Сахар в норме», размещенной на платформе Здоровье.ру. На конец 2021 г. база пользователей насчитывала около 30 тыс. человек.

Остальные компоненты и структура программы НОРМА были подробно описаны ранее [4].

Особенностью программы НОРМА является то, что она не связана с конкретным методом лечения или препаратом, а все используемые подходы к управлению СД по отдельности доступны в рамках рутинной клинической практики.

Длительность программы – шесть месяцев. Она состоит из двух этапов продолжительностью три месяца. На первом этапе (фаза сопровождения) пациентам доступны все включенные в программу компоненты, а именно: обучение, контроль гликемии, административная поддержка и медицинские консультации. На втором этапе (поддерживающая фаза, фаза без сопровождения) пациенты самостоятельно применяют навыки жизни с СД, полученные в первой фазе программы. В конце каждого этапа (фазы) больные имели возможность сдать анализ на HbA1c.

Материал

Проанализированы данные пациентов, включенных в программу НОРМА в Вологодском региональном диабетологическом центре, медицинском центре «Маяковский» (г. Киров) и ООО «Центр таргетной терапии» (Московская область), в период с октября 2020 г. по март 2022 г.

В исследование включали пациентов с СД, которые прошли программу НОРМА.

Критерии не включения в исследование не были определены.



Критерии включения в программу НОРМА:

- ✓ возраст старше 18 лет;
- ✓ подтвержденный диагноз СД 1 или 2 типа длительностью не менее шести месяцев;
- ✓ пациенты с СД 1 типа на инсулинотерапии в режиме множественных инъекций инсулина и использовавшие глюкометры;
- ✓ пациенты с СД 2 типа, получавшие базальный инсулин ± прандиальный инсулин/агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 ± ПССП;
- ✓ уровень HbA1c вне целевых значений, но более 7,0% (анализ проведен не позднее чем за месяц до включения в программу);
- ✓ наличие смартфона, совместимого с используемым в программе устройством для мониторингования гликемии.

Критерии невключения в программу также не были определены.

Источниками информации стали бумажные медицинские карты, которые заполнялись и хранились в клиническом центре, а также база данных программы НОРМА, разработанная для ее администрирования.

Методы

Все вмешательства проводились в рамках рутинной врачебной практики.

Собраны анамнестические и клинические данные (длительность СД, поздние осложнения, индекс массы тела (ИМТ)). Проанализированы показатели гликемического контроля при включении в программу, а также через три и шесть месяцев наблюдения. Речь, в частности, идет об уровне HbA1c и достижении индивидуальных целевых значений показателя, которые устанавливали в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [2].

Анализ уровня знаний о СД проводили в начале программы и через три месяца с помощью специально разработанного теста, состоящего из 20 вопросов. Вопросы на момент включения в программу и спустя три месяца были идентичными. Уровень знаний рассчитывался по количеству правильных ответов. Каждому правильному ответу присваивался 1 балл, далее определялась доля правильных ответов в процентах.

Анализ восприятия СД проводили исходно, через три и шесть месяцев с помощью специально разработанной анкеты, включавшей девять утверждений: «У меня всегда есть четкие цели по управлению диабетом», «Мысль о жизни с диабетом не приводит меня в отчаяние», «Я спокойно общаюсь с другими людьми о своем состоянии», «Я понимаю реакцию своего организма на физическую активность», «Если настроение портится, это не связано с диабетом», «Я понимаю последствия диабета для своего здоровья в будущем», «Я полностью доволен своим лечащим врачом-эндокринологом», «Мои близкие по-

нимают и поддерживают меня в жизни с диабетом». Каждое утверждение оценивалось по десятибалльной системе, в которой десять баллов означало максимальное согласие с ним.

Задачи

Были поставлены три задачи.

1. Оценить динамику показателей гликемического контроля у пациентов, участвовавших в программе, через три и шесть месяцев.
2. Оценить основные изменения в терапии пациентов, участвовавших в программе, в течение трех и шести месяцев.
3. Оценить изменения в подходах к самостоятельному контролю СД среди пациентов, участвовавших в программе, в течение трех и шести месяцев. Учитывая пилотный характер проекта, не были определены первичные и вторичные задачи, поскольку все они являлись поисковыми.

Этическая экспертиза

С учетом ретроспективного характера исследования получение информированного согласия не было предусмотрено протоколом. Пациент подписывал информированное добровольное согласие только в момент принятия решения об участии в программе НОРМА.

Исследование было одобрено на заседании Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований (выписка из протокола заседания от 25.09.2020 № 15).

Статистический анализ

Описательная статистика количественных переменных представлена в виде средних значений и стандартного отклонения (среднее ± СО), а также медианы с первым и третьим квартилями (Me [Q1; Q3]). Качественные признаки представлены в виде общего числа случаев, пригодных для анализа, абсолютных и относительных (в %) частот для каждой категории. Для изучения связи между количественными показателями применялся корреляционный анализ (коэффициент Пирсона для линейной зависимости при нормальном распределении данных, коэффициент Кенделла при других условиях), между количественными и качественными данными – бисериальная корреляция с последующим дисперсионным анализом (ANOVA) (при нормальном распределении) или использованием критерия Краскела – Уоллиса (при непараметрическом распределении). Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Участники исследования

В исследование включены 207 пациентов, из них 132 с СД 1 типа и 75 с СД 2 типа. Среди включенных в исследование 68,6% были женщины. Средний возраст – 43,2 ± 14,8 года. Медиана длительности СД составила 13 лет. На момент включения у 14,5% (30/207)



пациентов поздние осложнения СД отсутствовали. Исходные данные больных представлены в табл. 1.

Динамика показателей гликемического контроля в общей когорте

У 207 больных средний уровень HbA1c на момент включения в исследование составлял $8,8 \pm 1,5\%$.

При включении в исследование у всех пациентов уровень HbA1c был $> 7,0\%$.

Через три и шесть месяцев наблюдения отмечено статистически значимое его снижение относительно исходного значения ($p < 0,001$). Через три и шесть месяцев уровня HbA1c менее $7,0\%$ достигли $36,7\%$ (76/207) и $35,5\%$ (71/200) пациентов соответственно. Через три месяца участия в программе значения HbA1c снизились на $-1,1 [-2,0; -0,5]\%$, через шесть месяцев – на $-1,0 [-1,8; -0,3]\%$.

В целом индивидуальные целевые показатели HbA1c были достигнуты у $36,2\%$ (75/207) исследуемой когорты через три месяца и у $34,0\%$ (68/200) – через шесть месяцев, хотя исходно ни у кого не был зафиксирован целевой уровень (рис. 2).

Динамика показателей гликемического контроля в группе СД 1 типа

На момент включения в исследование средний возраст 132 пациентов с СД 1 типа составил $35,0 \pm 10,8$ года, длительность заболевания – $14,5 \pm 9,9$ года. У 78% (103/132) больных имели место поздние осложнения диабета.

Целевой уровень HbA1c в данной когорте составлял: $< 6,5\%$ у $82,6\%$ (109/132), $< 7,0\%$ у $13,6\%$ (18/132), $< 7,5\%$ у $3,8\%$ (5/132).

Исходный уровень HbA1c – $8,5 \pm 1,4\%$. Через три и шесть месяцев наблюдения отмечено статистически значимое его снижение – до $7,2 \pm 1,2\%$ ($p < 0,001$) и $7,5 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$) соответственно.

Уровня HbA1c $< 7,0\%$ через три и шесть месяцев достигли $44,7\%$ (59/132) и 43% (55/128) пациентов соответственно.

Через три месяца участия в программе снижение уровня HbA1c составило $-1,0 [-1,7; -0,5]\%$, через шесть месяцев – $-0,9 [-1,6; -0,1]\%$.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Показатель	Результат
Средний возраст, лет:	$43,2 \pm 14,8$
< 65 лет, n (%)	191 (92,3)
≥ 65 лет, n (%)	16 (7,7)
Пол:	
муж., n (%)	65 (31,4)
жен., n (%)	142 (68,6)
ИМТ, кг/м ² :	$28,0 \pm 6,5$
< 25, n (%)	78 (37,7)
25 и < 30, n (%)	59 (28,5)
30 и < 35, n (%)	44 (21,2)
≥ 35 , n (%)	26 (12,6)
Тип СД:	
СД 1 типа, n (%)	132 (63,8)
СД 2 типа, n (%)	75 (36,2)
Длительность СД, лет:	13 [7,0; 18,5]
< 5 лет, n (%)	42 (20,3)
5 и < 10 лет, n (%)	40 (19,3)
≥ 10 лет, n (%)	125 (60,4)
Среднесуточная доза инсулина до участия в программе, ЕД:	
базального	$24,0 \pm 13,8$
прандиального	$30,7 \pm 11,2$
Рекомендуемый индивидуальный целевой уровень HbA1c, n (%):	
< 6,5%	117 (56,5)
< 7,0%	59 (28,5)
< 7,5 и < 8,0%	31 (15)
Поздние осложнения СД, n (%):	
нейропатия	55 (26,6)
нефропатия*	23 (11,1)
ретинопатия	174 (84,0)
Уровень знаний о СД, % правильных ответов	$53,6 \pm 14,4$
Восприятие СД, баллы	$78,9 \pm 11,2$

* Популяция пациентов, удовлетворяющих критериям включения.



* $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями.

Рис. 2. Показатели гликемического контроля у 207 пациентов с СД





Индивидуальные целевые показатели HbA1c были достигнуты у 36,4% (48/132) пациентов через три месяца и у 35,2% (45/128) – через шесть месяцев (рис. 3).

Динамика показателей гликемического контроля в группе СД 2 типа

На момент включения в исследование средний возраст 75 пациентов с СД 2 типа составил $57,6 \pm 8,7$ года, длительность заболевания – $11,9 \pm 6,2$ года, ИМТ – $33,5 \pm 6,3$ кг/м². У 98,7% (74/75) пациентов выявлены поздние осложнения диабета.

В данной когорте рекомендованный целевой уровень HbA1c составлял: < 6,5% у 10,7% (8/75), < 7,0% у 54,7% (41/75), < 7,5–8% у 34,6% (26/75).

Исходный уровень HbA1c – $9,4 \pm 1,4$ %. Через три и шесть месяцев наблюдения отмечено статистически значимое снижение HbA1c – до $7,7 \pm 1,1$ % ($p < 0,001$) и $7,8 \pm 1,2$ % ($p < 0,001$) соответственно.

Уровня HbA1c < 7,0% через три и шесть месяцев достигли 22,7% (17/75) и 22,2% (16/72) пациентов соответственно.

Через три месяца участия в программе значения HbA1c уменьшились на -1,6% [-2,5; -0,6], через шесть месяцев – на -1,6% [-2,3; -0,6].

Индивидуальные целевые показатели HbA1c были достигнуты у 36% (27/75) пациентов через

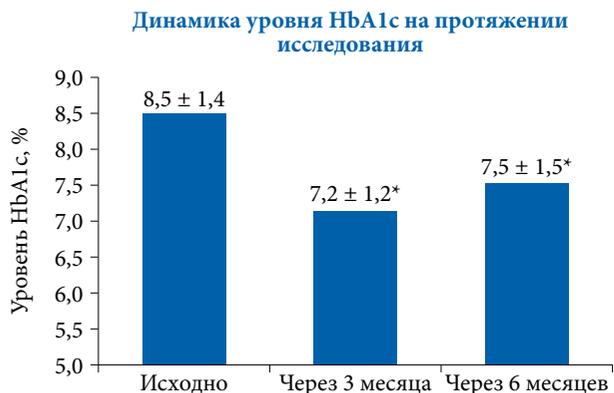
три месяца и у 32% (23/72) – через шесть месяцев (рис. 4).

Изменение дозы инсулина на протяжении исследования

Среднесуточная суммарная доза инсулина в когорте с СД 1 типа до начала участия в программе составляла $48,6 \pm 15,2$ ЕД. Изменение суммарной дозы инсулина через три и шесть месяцев было статистически незначимым – 0 [0; 0] ЕД. 86,4% (114/132) пациентов не требовались консультации для изменения дозы инсулина. У 13,6% (18/132) были проведены одна-две консультации. Среднесуточная суммарная доза инсулина в когорте с СД 2 типа до начала участия в программе составляла $69,4 \pm 26,4$ ЕД. Изменение суммарной дозы инсулина через три и шесть месяцев также не было значимым – 0 [0; 6] и 0 [0; 0] ЕД соответственно. Не требовались консультации для изменения дозы инсулина 24% (18/75) пациентов. Одна-две консультации потребовались 61,3% (46/75) пациентов, три-четыре – 14,7% (11/75).

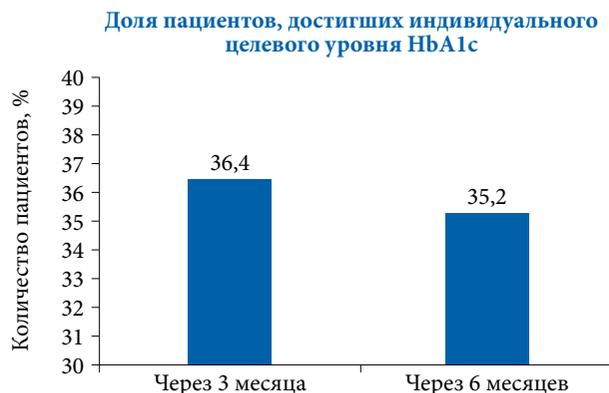
Динамика уровня знаний и восприятия СД

Уровень знаний о СД через три месяца реализации программы повысился статистически значимо у пациентов с СД 1 и 2 типов – на $26,4 \pm 14,7$ и $22,0 \pm 16,5$ % ($p < 0,001$).



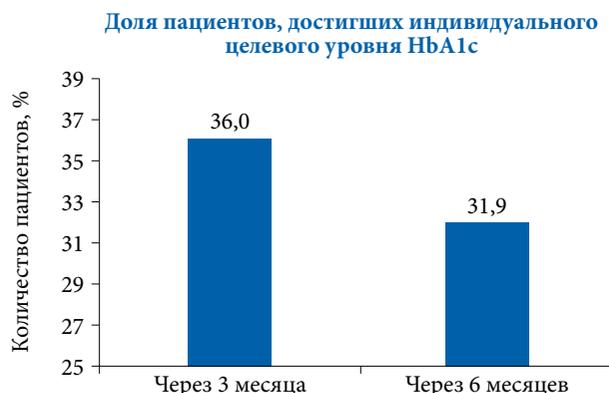
* $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями.

Рис. 3. Показатели гликемического контроля у 132 пациентов с СД 1 типа



* $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями.

Рис. 4. Показатели гликемического контроля у 75 пациентов с СД 2 типа





Средние баллы восприятия СД в группе СД 1 типа увеличились статистически значимо ($p < 0,05$), в группе СД 2 типа не изменились (табл. 2).

Обсуждение результатов

Сахарный диабет является одним из четырех наиболее значимых неинфекционных заболеваний во всем мире. В связи с хроническим течением патологии пациентам требуется постоянная медикаментозная терапия. Обязательным условием достижения терапевтических целей служит приверженность лечению. Безусловно, ключевую роль в этом играет уровень знаний пациентов о своем заболевании. L. Velázquez López и соавт. оценивали уровни HbA1c, глюкозы в крови, липидного спектра у пациентов с разным уровнем знаний о патологии. Для оценки знаний о заболевании использовали Diabetes Knowledge Questionnaire. У лиц с низким уровнем знаний о СД, а также у ранее не проходивших обучения уровень HbA1c чаще превышал 7%, чем у лиц с более высоким уровнем знаний (относительный риск 4,68 ($p = 0,009$) и 2,17 ($p = 0,009$) соответственно) [5].

Обучение пациентов с СД принципам управления заболеванием является интегрирующим компонентом лечебного процесса. Оно должно обеспечивать знаниями и навыками, способствующими достижению конкретных терапевтических целей (самоуправление заболеванием) [2]. Однако, согласно данным многочисленных исследований, в реальной практике этих результатов достичь достаточно сложно.

В клинической практике в последние годы стали широко применяться цифровые технологии (различные мобильные приложения, программы дистанционного обучения, системы принятия врачебных решений), что способно существенно улучшить показатели гликемического контроля.

Например, в проспективном интервенционном исследовании, проведенном M.S. Chrysi и соавт., оценивалась эффективность онлайн-обучения и -мониторинга у пациентов с ожирением и СД 2 типа [6]. 72 пациента были рандомизированы на интервенционную и контрольную группы. Для контрольной группы применялась традиционная модель укрепления здоровья. Для интервенционной группы была создана веб-программа укрепления здоровья. Ее участникам предложили заходить в систему один-два раза в неделю в течение 5–15 минут. На сайте были размещены две обучающие игры и персонализированные образовательные материалы, основанные на потребностях пациентов. В обеих исследуемых группах наблюдалось значительное повышение знаний о СД и об ожирении, а также мотивации к борьбе с лишним весом. Однако изменения были статистически более выраженными в интервенционной группе. В интервенционной группе также было отмечено более выраженное повышение физического компонента качества жизни, улучшение психического здоровья. На основании полученных результатов авторы работы сделали выводы об эффективности онлайн-программ для ведения пациентов с СД 2 типа и ожирением в силу их доступности, персонализации подхода, а также в силу повышения вовлеченности и мотивации пациентов [6].

Как один из вариантов поддержки пациентов с хроническими заболеваниями используется система обмена мгновенными сообщениями (instant messaging service). В исследовании DiabPeerS, проведенном E. Höld и соавт.,

Таблица 2. Динамика уровня знаний о СД и его восприятия

Показатель	Исходно	Прирост через три месяца, %	Прирост через шесть месяцев, %
<i>Пациенты с СД 1 типа</i>			
Уровень знаний о СД*, %	53,9 ± 14,5	26,4 ± 14,7 $p < 0,001$	–
Восприятие СД, баллы	76,2 ± 11,6	2 [-3; -7] $p = 0,005$	1 [-3; -9] $p = 0,012$
<i>Пациенты с СД 2 типа</i>			
Уровень знаний о СД*, %	53,1 ± 14,3	22,0 ± 16,5 $p < 0,001$	–
Восприятие СД, баллы	83,5 ± 8,8	0 [-2; -3,7] $p = 0,413$	0 [-0,7; -8,5] $p = 0,115$

* Рассчитывается как значение суммарного балла за анкету, выраженное в процентах (20 вопросов, 1 балл за правильный ответ).

использовалась служба обмена мгновенными сообщениями, где модераторами выступили пациенты с СД, получавшие медикаментозную терапию и прошедшие специальное обучение [7]. Известно, что для достижения и удержания эффекта проводимой терапии при любом хроническом заболевании огромную роль играет поддержка членов семьи и друзей. По мнению авторов исследования, поддержка со стороны пациентов со сходным заболеванием окажет положительное влияние не только на приверженность лечению и эффективность терапии, но и на качество жизни. Уникальность программы НОРМА заключается в одновременном предоставлении всех компонентов, способствующих достижению целевых значений гликемического контроля: обучающих материалов, средств для мониторинга уровня глюкозы в крови, административной поддержки и консультации эндокринолога при необходимости. Кроме того, в данном исследовании была предусмотрена вторая фаза, во время которой пациенты самостоятельно контролировали гликемию и применяли ранее полученные знания.

За период наблюдения в рамках программы в группах СД 1 и 2 типов было отмечено статистически значимое снижение уровня HbA1c через три и шесть месяцев ($p < 0,001$). Доля достигших рекомендованного индивидуального целевого уровня HbA1c среди пациентов как с СД 1 типа, так и с СД 2 типа составила более 36%. За время наблюдения ни в одной из групп суммарная суточная доза инсулина практически не изменилась. В группе СД 1 типа 13,6% пациентов не потребовалась консультация для коррекции дозы инсулина, в группе СД 2 типа – 24,0%, а 61,3% обратились к эндокринологу не более одного-двух раз.

В первые три месяца активного наблюдения ожидаемо значительно улучшился гликемический контроль. После перехода в поддерживающую фазу достигнутое улучшение сохранялось, отмечено лишь небольшое повышение уровня HbA1c.

Через три месяца наблюдения в обеих группах зафиксировано статистически значимое повышение уровня знаний о СД. В группе СД 1 типа также улучшилось восприятие СД.

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования следует отнести ретроспективный дизайн, отсутст-



вие группы контроля и размер исследуемой популяции.

Заключение

Результаты, полученные в ходе реализации программы НОРМА, позволяют сделать вывод, что внедрение интегрированного подхода к ведению пациентов с СД, включающего обучение, использование средств самоконтроля, медицинскую и административную поддержку, направлено на активное вовлечение па-

циентов в управление заболеванием, ассоциировано с улучшением показателей гликемического контроля без увеличения суммарной суточной дозы инсулина. 

Источники финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Санофи».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Литература

1. 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.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. Сахарный диабет. 2019; 22 (1S1): 1–144.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care. 2022; 45 (Supp. 1): S8–S16.
4. Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мельник О.Г. и др. Клиническая оценка внедрения первой пилотной российской интегрированной программы комплексного подхода к управлению сахарным диабетом «НОРМА». Сахарный диабет. 2023; 26 (1): 30–38.
5. Velázquez López L., Muñoz Torres A.V., Medina Bravo P.G, Escobedo de la Peña J. Inadequate diabetes knowledge is associated with poor glycemia control in patients with type 2 diabetes. Aten. Primaria. 2023; 55 (5): 102604.
6. Chrysi M.S., Michopoulos I., Dimitriadis G., Peppas M. A modern web-based health promotion program for patients in Greece with diabetes 2 and obesity: an interventional study. BMC. Public. Health. 2023; 23 (1): 639.
7. Höld E., Grüblbauer J., Wiesholzer M., et al. Improving glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus through a peer support instant messaging service intervention (DiabPeerS): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2022; 23 (1): 308.

The Effectiveness of the First Pilot Russian Integrated Program of an Integrated Approach to the Management of Diabetes Mellitus Is the NORMA in Routine Clinical Practice

G.R. Galstyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}, A.Yu. Mayorov, MD, PhD^{1,2}, O.G. Melnikova, PhD¹, N.I. Holmskaya³, Z.A. Hamradjanov³, V.I. Milyutin⁴, A.A. Khvan⁵, M.V. Shestakova, MD, PhD, Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences¹

¹ National Medical Research Center for Endocrinology

² Russian Diabetes Association

³ Vologda Regional Diabetes Center

⁴ Medical Center 'Mayakovsky', Kirov

⁵ Center of target therapy, Moscow Region

Contact person: Gagik R. Galstyan, galstyangagik964@gmail.com

Many people with diabetes mellitus do not achieve their individual glycemic targets despite the use of effective treatment. The new approaches to diabetes mellitus (DM) management are needed to enhance self-management skills and improve clinical outcomes.

Aim – to assess the real-world effectiveness of the integrated approach to DM management used in program NORMA for people with diabetes who did not reach their individual glycemic targets.

Material and methods. This is a retrospective study based on existing RWD collected within the Pilot Program NORMA, and routine patients' paper medical charts. NORMA is a pilot program designed to implement an integrated approach to DM management based on personalized, timely and easy-to-go principles.

The Program combines structured online education, blood glucose monitoring, supervision by endocrinologist, and administrative support. The program consisted of two phases (phase with and without support) for 3 months each.

Results. Data from 207 subjects were analyzed: 132 with T1DM and 75 with T2DM, age 43.2 ± 14.8 years; the DM duration was 13.0 [7.0; 18.5] years, 177 persons (85.5%) had complications of diabetes. Mean glycosylated hemoglobin (HbA1c) in patients with T1DM and T2DM decreased significantly from baseline at months 3 and 6 (p < 0.001). The individualized HbA1c targets were achieved in T1DM group in 36.4% at month 3 and in 35.2% at month 6; in T2DM group in 36.0% at month 3 and in 32% at month 6. The mean total daily insulin dose has not changed within the Program. The knowledge level after 3 months of Program increased significantly by 26.4 ± 14.7% in T1DM group and by 22.0 ± 16.5% in T2DM (p < 0.001).

Conclusions. The implementation of an integrated approach to DM management was associated with improvement of glycemic control in persons with T1DM and T2DM without significant changes in total daily insulin dose.

Key words: diabetes mellitus, online educational program, integrated care, diabetes self-management, program NORMA, glycemic control, integrated program, digital technology

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



¹ Ижевская
государственная
медицинская
академия

² Первая
республиканская
клиническая
больница
Минздрава
Удмуртской
Республики

Сочетание токсической аденомы и диффузно-узлового зоба: выбор тактики оперативного лечения

С.Н. Стяжкина, д.м.н., проф.¹, А.В. Леднева, к.м.н.^{1,2}, А.А. Галиева¹

Адрес для переписки: Анна Викторовна Леднева, AnnaVLed@ya.ru

Для цитирования: Стяжкина С.Н., Леднева А.В., Галиева А.А. Сочетание токсической аденомы и диффузно-узлового зоба: выбор тактики оперативного лечения. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (21): 24–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-21-24-27

Токсическая аденома щитовидной железы (болезнь Пламмера) – первичная доброкачественная опухоль, автономно продуцирующая тиреоидные гормоны. При сочетании болезни Пламмера в одной доле щитовидной железы и диффузно-узлового зоба в другой без компрессионного синдрома нужно стремиться к гемитиреоидэктомии доли с токсической аденомой.

Приводятся два клинических случая сочетания токсической аденомы одной доли щитовидной железы и диффузно-узлового зоба другой доли, потребовавших разной хирургической тактики.

Ключевые слова: токсическая аденома щитовидной железы, болезнь Пламмера, диффузно-узловой зоб, синцинтиграфия, «горячий» узел, гемитиреоидэктомия

Введение

Токсическая аденома щитовидной железы (болезнь Пламмера) – патологическое новообразование щитовидной железы, сопровождающееся автономной гиперпродукцией тиреоидных гормонов [1].

На токсическую аденому приходится около 1% фолликулярных аденом [2–4].

Этиология тиреотоксической аденомы, как и других новообразований, множественна. Одной из основных причин заболевания считают мутации генов, кодирующих пострецепторный адаптер рецептора тиреотропного гормона (ТТГ), Gs- α -белок, либо субъединицу самого рецептора ТТГ. Такие мутации чаще встречаются в регионах, эндемичных по йодному дефициту. Мутантные гены вызывают активацию домена ТТГ в тироцитах со сдвигами в содержании циклонуклеотидов в клетке. Эти процессы не подчиняются естественным регулирующим сигналам со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, поэтому щитовидная железа начинает непрерывно синтезировать свои гормоны и гиперплазировать [1].

На сегодняшний день тиреотоксическая аденома признана первичным доброкачественным опухолевым заболеванием щитовидной железы, которое развивается независимо от диэнцефально-гипофизарной и иммуноглобулиновой регуляции и вызывает первичный тиреотоксикоз [1, 5]. Тиреотоксическая аденома способствует возникновению крайне выраженного гипертиреоза, который в большей степени связан с повышенным содержанием в организме трийодтиронина (Т₃) и в меньшей – тироксина (Т₄). Избыток Т₃ по механизму обратной связи подавляет выработку ТТГ и тиролиберина. Как отмечал еще в прошлом столетии Г.С. Пламмер, тиреотоксическая аденома протекает с гипертиреозом, но в отличие от диффузного токсического зоба не сопровождается экзофтальмом и претибиальной микседемой, так как не вырабатываются тиреостимулирующие аутоантитела к рецептору ТТГ. В силу клональности опухолевого процесса противоположная аденоматозной доле щитовидной железы может находиться в состоянии функциональной атрофии [1, 6].



Тиреотоксическая аденома у женщин встречается в четыре раза чаще, чем у мужчин, иногда может наблюдаться у детей [1, 7].

Озлокачествление тиреотоксической аденомы наблюдается весьма редко: около 2% случаев у взрослых и не более 10% случаев у детей, при условии, что клетки Гюртле – Ашкенази служат субстратом для развития аденомы [1, 7, 8].

Тиреотоксические аденомы, как правило, единичные, 2–3 см в диаметре, но могут достигать и 6 см. В перешейке щитовидной железы они встречаются нечасто. Реже отмечаются двойные тиреотоксические аденомы, еще реже – множественные [1]. Аденомы обязательно инкапсулированы, сдавливают окружающую тиреоидную ткань, но не инфильтрируют ее.

Для данной опухоли характерна клиническая картина гипертиреоза, который может быть субклиническим или манифестным. К клиническим проявлениям болезни Пламмера относятся похудение, тахикардия, тремор пальцев рук, потливость, мышечная слабость, плаксивость, субфебрильная температура к вечеру. При физикальном исследовании обнаруживается узел округлой формы с четкими ровными контурами. Узел, как правило, эластической или плотно-эластической консистенции, гладкий, безболезненный, смещаемый при глотании. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляется узел округлой формы с четко выраженным ободком, однородный, чаще гиперэхогенной структуры. При радионуклидном исследовании устанавливается «горячий» узел.

При токсической аденоме операцией выбора является гемитиреоидэктомия, либо проводится радиойодтерапия. Перед операцией требуется медикаментозная компенсация тиреотоксикоза [1, 7, 9].

Дилемма в оперативной тактике у хирургов возникает, когда, согласно данным инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование, сцинтиграфия, компьютерная томография), множественные узловые образования обнаруживаются в другой доле щитовидной железы, свободной от токсической аденомы. Развитие токсической аденомы одной доли щитовидной железы и диффузно-узлового зоба другой доли, скорее всего, имеет общую этиологию в йод-дефицитных регионах. В данном случае возникает вопрос: выполнить ли гемитиреоидэктомию и попытаться сохранить гормональную активность оставшейся доли, или выполнить тиреоидэктомию, чтобы избежать повторных операций?

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода», показаниями к оперативному лечению эутиреоидного диффузно-узлового зоба служат компрессия органов шеи, состояния, соответствующие категории IV и выше по цитологической классификации Bethesda, косметический дефект, снижающий качество жизни [10, 11]. Объем оперативного вмешательства при сочетании диффузно-узлового зоба одной доли и токсической аденомы другой остается предметом дискуссий.

Клинический случай 1

Пациентка И., 59 лет, с диффузно-узловым коллоидным зобом первой степени по классификации экспертов Всемирной организации здравоохранения и автономным узлом правой доли, субклиническим тиреотоксикозом. Находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР», куда была направлена после обследований у эндокринолога и онколога.

При поступлении уровень ТТГ – 0,026 мкМЕ/мл, свободного Т₄ – 16,862 пмоль/л.

Пациентка жаловалась на першение в горле, быструю утомляемость, периодически умеренную общую слабость. Узлы в щитовидной железе определялись в течение трех лет. Больная наблюдалась у эндокринолога. За последний год узлы не увеличились в размерах, медикаментозного лечения не назначалось.

При физикальном обследовании в нижнем полюсе правой доли щитовидной железы определялся узел размером 2,5 × 2,0 × 2,0 см, округлый, эластической консистенции, безболезненный, смещаемый, не связанный с окружающими тканями. Кожа шеи – физиологического цвета. Компрессионного синдрома, эстетического дефекта не наблюдалось.

Проведены инструментальные методы исследования: УЗИ, тонкоигольная пункционная биопсия и сцинтиграфия щитовидной железы.

Согласно результатам УЗИ, щитовидная железа с неровными контурами, увеличена в размерах. Правая доля: толщина – 2,0 см, длина – 5,0 см, ширина – 2,2 см, объем – 11,0 см³, левая доля: толщина – 2,0 см, длина – 5,0 см, ширина – 1,9 см, объем – 10,0 см³, перешеек – 0,3 см, суммарный объем – 21,0 см³. В обеих долях отмечены множественные узловые образования изоэхогенной, неоднородной структуры максимальным размером в нижнем полюсе справа 2,4 × 1,6 × 2,0 см с перинодулярным типом кровотока при цветовом доплеровском картировании, аналогичные структуры слева до 1,6 см, узловые образования соответствовали категории 2 по классификации TI-RADS.

Пациентке выполнена сцинтиграфия, подтвердившая диффузно-узловое поражение правой доли щитовидной железы. На статической тиреоидсцинтиграмме в прямой переднезадней проекции щитовидная железа визуализировалась низко над грудной. Отмечались деформация ее формы вследствие увеличения правой доли, нечеткие контуры. Размеры правой доли щитовидной железы увеличены. Контрастирование правой доли повышено. Распределение активности радиофармпрепарата очагово-неравномерное из-за повышенной фиксации изотопа в пальпируемом образовании, расположенном в среднем и нижнем сегментах правой доли, – «горячий» узел. Размеры левой доли щитовидной железы уменьшены. Контрастирование левой доли снижено. Распределение активности радиофармпрепарата очагово-неравномерное (рис. 1).

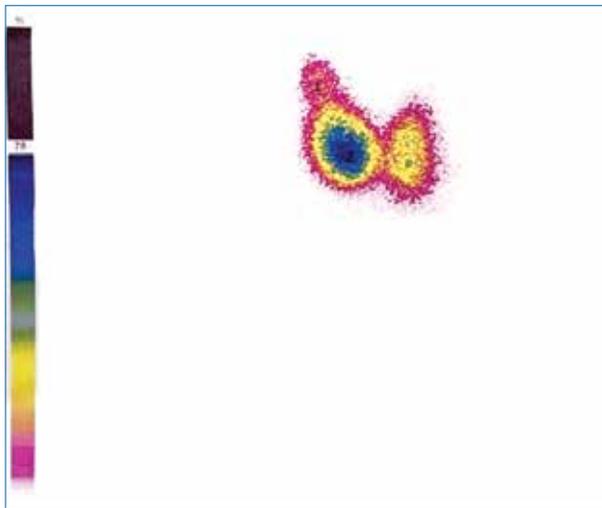


Рис. 1. Сцинтиграмма щитовидной железы пациентки И. (1 – «горячий» узел правой доли, 2 – «холодный» узел правой доли)

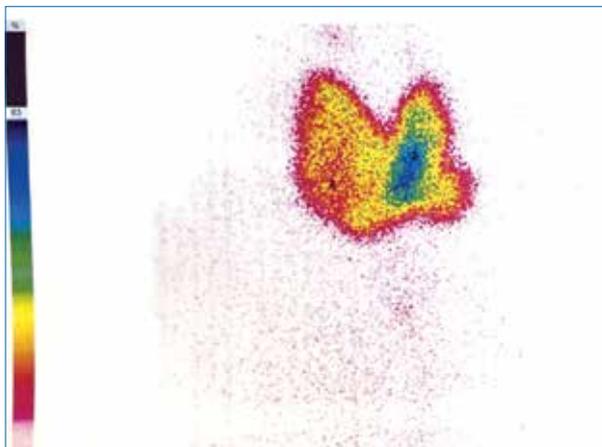


Рис. 2. Сцинтиграмма щитовидной железы пациентки Б. (1 – «горячий» узел правой доли, 2 – «холодный» узел левой доли)

Пациентке И. выполнена тонкоигольная пункционная биопсия узла правой доли щитовидной железы под контролем УЗИ.

Цитологическое заключение: узловой коллоидный зоб с кистозно-геморрагическими изменениями, категория II по цитологической классификации Bethesda.

Больной проведена гемитиреоидэктомия справа с перешейком. Интраоперационно: левая доля незначительно увеличена, содержит несколько узлов до 1,5 см в диаметре, мягко-эластической консистенции, не сращенных с окружающими тканями, правая доля незначительно увеличена, содержит несколько узлов от 0,6 до 1,5 см в диаметре, в ее нижнем полюсе обнаружен наиболее крупный узел размером 2,5 × 2,5 × 2,0 см, эластической консистенции, не проросший в окружающие ткани.

Пациентка И. выписана в удовлетворительном состоянии. Ей рекомендованы пероральный прием L-Тироксина (левотироксина натрия) в дозе 50 мкг/сут, а также консультация эндокринолога через полтора месяца по результатам анализов крови на ТТГ, Т₃, Т₄.

Клинический случай 2

Пациентка Б., 51 год, с диффузно-узловым зобом второй степени по классификации экспертов Всемирной организации здравоохранения левой доли щитовидной железы и токсической аденомой правой доли, манифестным, медикаментозно компенсированным тиреотоксикозом.

Больная находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР», куда была направлена после обследований у эндокринолога и онколога.

При поступлении уровень ТТГ – 1,2 мкМЕ/мл, свободного Т₄ – 14,5 пмоль/л.

Согласно результатам УЗИ, щитовидная железа с неровными контурами, увеличена в размерах. Так, правая доля: толщина – 3,0 см, длина – 6,5 см, ширина – 3,0 см, объем – 34,0 см³, левая доля: толщина – 2,5 см, длина – 5,3 см, ширина – 3,2 см, объем – 23,0 см³, перешеек – 1,2 см, суммарный объем – 57,0 см³. Щитовидная железа изоэхогенная, эхоструктура неоднородная. Очаговые изменения: в правой доле – крупный узел изоэхогенной неоднородной структуры, занимающий весь объем доли, в левой доле – множественные аналогичные очаги до 3 см с перинодулярным типом кровотока при цветовом доплеровском картировании, узловые образования соответствовали категории 2 по классификации TI-RADS.

Пациентке Б. выполнена сцинтиграфия, подтверждающая тотальное поражение щитовидной железы. На статической тиреоидсцинтиграмме в переднезадней проекции щитовидная железа визуализировалась низко над грудиной. Размеры правой доли увеличены. Контрастирование правой доли щитовидной железы повышено. Распределение радиофармпрепарата очагово-неравномерное из-за повышенной фиксации изотопа в пальпируемом образовании правой доли щитовидной железы. Размеры левой доли значительно увеличены. Контрастирование левой доли местами снижено, местами повышено (рис. 2).

Проведена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия узлов щитовидной железы: узловой коллоидный зоб с кистозно-геморрагическими изменениями, категория II по цитологической классификации Bethesda.

Пациентке Б. выполнена тиреоидэктомия. Интраоперационно: правая доля – 6,0 × 5,0 × 4,0 см, эластической консистенции, с множеством узлов до 1,0 см в диаметре, левая доля – 5,0 × 4,0 × 3,0 см, эластической консистенции, с несколькими узлами до 3,0 см в диаметре. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями в отношении перорального приема L-Тироксина (левотироксина натрия) в дозе 100 мкг/сут, а также в отношении консультации эндокринолога через полтора месяца по результатам анализов крови на ТТГ.

Выводы

Приведенные клинические случаи позволяют сделать следующие выводы.

1. При наличии множественных узловых образований по данным УЗИ в щитовидной железе и тирео-



токсикоза обязательным методом исследования является скintiграфия, которая позволяет определить «холодные» и «горячие» узлы, от чего будет зависеть оперативная тактика.

2. При наличии «горячего» узла или множественных узлов одной доли и «холодных» узлов другой доли, соответствующих категориям I–III по цитологической классификации Bethesda, отсутствии компрессионного синдрома возможно удаление только одной доли щитовидной железы, содержащей «горячий» узел.

3. При наличии «горячих» узлов при скintiграфии в обеих долях щитовидной железы, Bethesda категории IV и выше узлов обеих долей, компрессионного синдрома, выполняется тиреоидэктомия.

4. При сочетании токсической аденомы одной доли щитовидной железы и диффузно-узловатого зоба другой доли выбирается максимально щадящая хирургическая тактика, при этом преимущество отдается гемитирео-

идэктомии. Рецидива токсической аденомы в оставленной доле щитовидной железы вряд ли стоит ожидать. Для ее развития нужны годы и даже десятилетия. Гемитиреоидэктомия позволяет не только сохранить гормональную активность оставшейся доли, но и снизить риск повреждения возвратного гортанного нерва, развития послеоперационного гипопаратиреоза.

5. После гемитиреоидэктомии начальная доза L-Тироксина, применяемого в качестве гормональной заместительной терапии, должна быть минимальной – 50 мкг/сут, с дальнейшей ее коррекцией через полтора месяца в зависимости от уровня ТТГ, Т₃, Т₄. После тотальной тиреоидэктомии доза L-Тироксина должна составлять не менее 100 мкг/сут. Подбор дозы осуществляется в зависимости от массы тела, возраста и сопутствующей патологии. При правильно подобранной дозе L-Тироксина качество жизни больных после тиреоидэктомии не снижается. ❁

Литература

1. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Новатор медицины Генри Стэнли Пламмер и столетие его главного открытия. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2013; 3: 244–254.
2. Казанцева И.А., Павлова Т.В., Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А. Аденомы щитовидной железы: состояние проблемы и собственные наблюдения. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Ижевск, 2009.
3. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб.: СОТИС, 2002.
4. Пинский С.Б., Белобородов В.А. Аденома щитовидной железы. Сибирский медицинский журнал. 2010; 3: 73–77.
5. Литвицкий П.Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций щитовидной и паращитовидных желез. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (1): 61–75.
6. Баранов В.Г., Потин В.В. Болезни щитовидной железы. Руководство по клинической эндокринологии / под ред. акад. В.Г. Баранова. Л.: Медицина, 1977.
7. Гостимский А.В., Скороход Ю.Л., Дитковская Л.В. Токсическая аденома щитовидной железы у детей. Вестник хирургии. 2007; 89–90.
8. Cooper D.S., Greenspan F.S., Ladenson P.W. Basic and clinical endocrinology. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2020; 66 (4): 354.
9. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом. М., 2021.
10. Абдулхабирова Ф.М., Безлепкина О.Б., Бровин Д.Н. и др. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода». Проблемы эндокринологии. 2021; 67 (3): 10–25.
11. Стяжкина С.Н., Идиатуллин Р.М., Арсланов Р.Р. и др. Современные методы лечения доброкачественных опухолей щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2020; 23 (2): 227–231.

The Combination of Toxic Adenoma and Diffuse Nodular Goiter: the Choice of Tactics of Surgical Treatment

S.N. Styazhkina, MD, PhD, Prof.¹, A.V. Ledneva, PhD^{1,2}, A.A. Galieva¹

¹ Izhevsk State Medical Academy

² First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic

Contact person: Anna V. Ledneva, AnnaVLed@ya.ru

Toxic thyroid adenoma (Plummer's disease) is a primary benign tumor disease of the thyroid gland, accompanied by autonomous hyperproduction of thyroid hormones. With a combination of Plummer's disease in one lobe and diffuse nodular goiter in the other lobe of the thyroid gland without compression syndrome, it is necessary to strive to perform hemithyroidectomy of the lobe with toxic adenoma.

Two clinical examples of a combination of toxic adenoma of one lobe and diffuse nodular goiter of the other lobe of the thyroid gland with different surgical tactics are given.

Key words: toxic thyroid adenoma, Plummer's disease, diffuse nodular goiter, scintigraphy, "hot" node, hemithyroidectomy



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Место препаратов сульфонилмочевины в сахароснижающей фармакотерапии

Е.В. Бирюкова, д.м.н., проф.^{1,2}, Д.В. Килейников¹

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

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Килейников Д.В. Место препаратов сульфонилмочевины в сахароснижающей фармакотерапии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (21): 28–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-21-28-34

Медико-социальная значимость сахарного диабета (СД) 2 типа обусловлена эпидемическими темпами заболеваемости и развитием осложнений, ведущих к снижению качества жизни, преждевременной инвалидизации и неблагоприятному прогнозу. Наличие СД 2 типа влечет за собой необходимость пожизненной фармакотерапии и постоянного контроля гликемии. Присоединение осложнений значительно повышает стоимость лечения.

Современная сахароснижающая фармакотерапия направлена на достижение целевого контроля гликемии, предупреждение развития и прогрессирования диабетических осложнений. С учетом многочисленных патофизиологических механизмов гипергликемии для обеспечения и поддержания индивидуальной целевой гликемии по мере прогрессирования СД 2 типа требуется одновременное воздействие на различные нарушения. Многим больным необходима комбинированная терапия. Обсуждается механизм действия препаратов сульфонилмочевины, а также возможность их комбинации с другими средствами. Рассматриваются место глибенкламида на этапе интенсификации терапии СД 2 типа, его фармакологические характеристики, преимущества и недостатки.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликированный гемоглобин, интенсификация терапии, препараты сульфонилмочевины, эффективность, глибенкламид, гипогликемии

Введение

Сахарный диабет (СД) признан величайшей в истории человечества неинфекционной эпидемией с численным доминированием больных СД 2 типа [1–3]. Патология долгое время может протекать бессимптомно и выявляться на этапе развития опасных диабетических осложнений, что определяет необходимость более эффективных мероприятий по профилактике, диагностике и лечению [1, 3, 4].

Примерно у трети населения СД 2 типа не установлен. У части населения наблюдаются нарушенная толерантность к глюкозе или нарушение гликемии натощак, то есть предиабет. В течение этого скрытого периода дисгликемия и сопутствующие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (избыточный вес/ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия) увеличивают бремя осложнений к моменту постановки диагноза, отягощая долгосрочный прогноз [5–8]. Велик и экономический урон, наносимый осложнениями СД 2 типа и преждевременной инвалидизацией [7–9]. В настоящее время не менее 12% общемировых трат на здравоохранение приходят-

ся на СД [10, 11]. Присоединение диабетических осложнений повышает стоимость лечения в среднем в три – десять раз [12].

На сегодняшний день получены данные о долгосрочном влиянии раннего метаболического контроля на клинические исходы СД 2 типа, на основании которых была предложена концепция метаболической памяти, или эффекта наследия [13]. Именно поэтому оптимальное лечение СД с достижением и длительным поддержанием целевых метаболических показателей, осуществляемое с момента установления диагноза и в течение всей жизни пациента, признано эффективной мерой профилактики возникновения микро- и макрососудистых осложнений.

Метаболическая память – сохранение эффекта предшествующего гликемического контроля (хорошего или неудовлетворительного) в отношении развития и прогрессирования сосудистых осложнений [14, 15]. Данный феномен был отмечен в исследовании UKPDS. В частности, у лиц с впервые выявленным СД 2 типа интенсивный контроль гликемии в течение 7,5 года и снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c)



на 1% привели к уменьшению риска развития микроангиопатий на 37%, инфаркта миокарда на 14%, мозгового инсульта на 12%, ампутаций конечностей на 43% и смерти, связанной с диабетом, на 21% [16]. Эффекты раннего достижения целевой гликемии на фоне интенсивного лечения существенно превосходили эффекты достижения таковой после длительного периода неудовлетворительных показателей [17].

Необходимо также учитывать, что СД 2 типа является прогрессирующим заболеванием с последовательным ухудшением гликемии, обусловленным снижением секреторного потенциала β -клеток, от остаточной функции которых зависит успех любого терапевтического метода [4, 18].

К основным патогенетическим механизмам СД 2 типа относят секреторный дефект β -клеток и инсулинорезистентность. Важное значение также отводится нарушению функции α -клеток, дефициту продукции и/или резистентности к инкретинам, вырабатываемым в желудочно-кишечном тракте, ускоренному липолизу в жировой ткани, повышению реабсорбции глюкозы в почках и резистентности к инсулину в мозге, нарушению кишечной микробиоты, хроническому воспалению [19]. Разнообразные патогенетические механизмы обуславливают целесообразность назначения комбинированной фармакотерапии, включающей два-три сахароснижающих препарата, что обеспечит поддержание и сохранение оптимального метаболического контроля по мере прогрессирования заболевания (рис. 1) [18–20].

В настоящее время выбор сахароснижающих препаратов (ССП) с различными механизмами действия довольно широкий: бигуаниды (метформин (МЕТ)), препараты сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндионы, глиниды (ГЛН), ингибиторы дипептидилпеп-

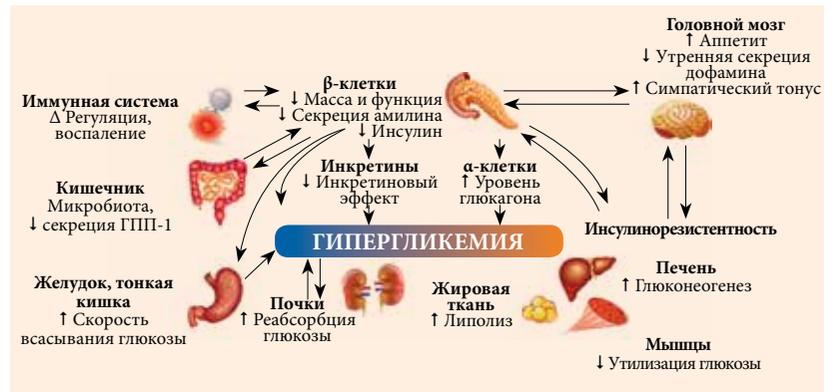


Рис. 1. Патогенетические механизмы СД 2 типа

тидазы 4 (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), инъекционные средства – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), инсулин [21, 22]. Однако многие из них не способны замедлить прогрессирующую потерю функции β -клеток [23].

Успехи в области диабетологии в большей степени обусловлены внедрением современных алгоритмов ведения пациентов с СД 2 типа, основанных на принципах персонализированной медицины. Согласно такому, приоритетными при выборе ССП являются не только эффективность и безопасность, но и возможность влияния на клинические исходы. Следует также учитывать влияние препаратов на массу тела, их стоимость и предпочтения пациента [21, 22]. В Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом подчеркивается важность выбора индивидуальных целей лечения в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия атеросклеротических

Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии в зависимости от уровня HbA1c*

Клиническая характеристика	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			функционально независимые	функционально зависимые		
				без старческой астении и/или деменции	со старческой астенией и/или деменцией	на завершающем этапе жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний** или риска тяжелой гипогликемии***	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания или риск тяжелой гипогликемии****	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее пяти лет) цели лечения могут быть менее строгими

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным.

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами исследования DCCT до 6%.

*** Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

**** Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются наличие тяжелой гипогликемии в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3–5, деменция.

сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и риска тяжелой гипогликемии (табл. 1) [21]. В действующих алгоритмах лечения акцент делается на ССП с доказанным влиянием на прогноз и сердечно-сосудистую систему и почки – иНГЛТ-2 и арГПП-1. При наличии противопоказаний для их назначения или плохой переносимости, а также при необходимости интенсификации сахароснижающей терапии из-за неудовлетворительного контроля гликемии добавляются препараты других классов с предварительной оценкой их безопасности/нейтральности

в отношении доминирующей клинической проблемы, а также с учетом рациональности комбинации [21–23].

Применение препаратов сульфонилмочевины

Широкое клиническое применение ПСМ началось еще в 50-х гг. прошлого столетия. Тем не менее они сохранили свои позиции в действующих алгоритмах лечения благодаря высокой эффективности, быстрому достижению сахароснижающего эффекта, невысокой стоимости, определяющей доступность препаратов [18, 23–25].

Эффективность и безопасность ПСМ продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях, в частности UKPDS (десятилетний период наблюдения), LAMBDA и др. [14, 26].

Одной из причин неудовлетворительного контроля заболевания считается несвоевременная интенсификация сахароснижающей фармакотерапии, или клиническая инертность [18, 24, 27]. В настоящее время ПСМ чаще используются на этапе интенсификации лечения в составе различных комбинаций. Так, согласно анализу структуры сахароснижающей терапии в РФ [1], наиболее часто назначаемыми двойными комбинациями являются «МЕТ + ПСМ» (82,9%), «МЕТ + иДПП-4» (11,7%) (рис. 2). На другие комбинации приходится небольшая доля случаев: на «МЕТ + иНГЛТ-2» – 2,7%, на «ПСМ + иДПП-4» – 1,8%, на «МЕТ + арГПП-1» – 0,1%. Доля новых классов препаратов возрастает в составе тройных комбинаций, при этом преимущественно с ПСМ и МЕТ: «МЕТ + ПСМ + иДПП-4» – 63,7%, «МЕТ + ПСМ + иНГЛТ-2» – 23,5%, «МЕТ + иДПП-4 + иНГЛТ-2» – 6,3%. С учетом выбора ССП в зависимости от доминирующей клинической проблемы необходимо принимать во внимание, что использование ПСМ безопасно (нейтрально) при высоком риске развития АССЗ (возраст пациента 55 лет и старше, наличие стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофии левого желудочка), при наличии АССЗ (не рекомендован глибенкламид), хронической болезни почек (ХБП) (до С4 включительно, глибенкламид не рекомендован при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²). В случае хронической сердечной недостаточности ПСМ назначают с осторожностью (табл. 2) [21].

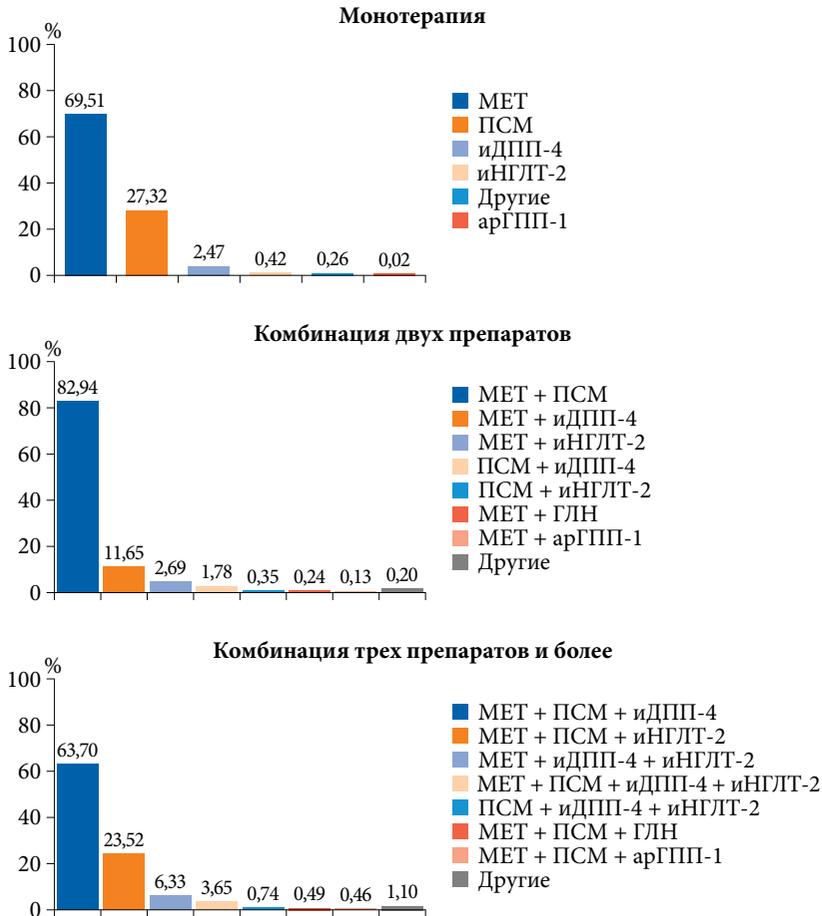


Рис. 2. Распределение неинсулиновых препаратов при проведении моно- и комбинированной двух- и трехкомпонентной терапии (данные по Российской Федерации на 01.01.2021)

Таблица 2. Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки ПСМ

Препарат	Снижение уровня HbA1c на фоне монотерапии	Преимущества	Недостатки	Примечание
Гликлазид Гликлазид МВ Глимепирид Гликвидон Глипизид Глипизид ретард Глибенкламид	1,0–2,0%	Быстрое достижение сахароснижающего эффекта Опосредованно снижается риск развития микрососудистых осложнений Нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ) Низкая цена	Риск гипогликемии Быстрое развитие резистентности Прибавка массы тела Нет однозначных данных в отношении сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с МЕТ	Противопоказаны при почечной (кроме гликлазида, глимепирида и гликвидона) и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации

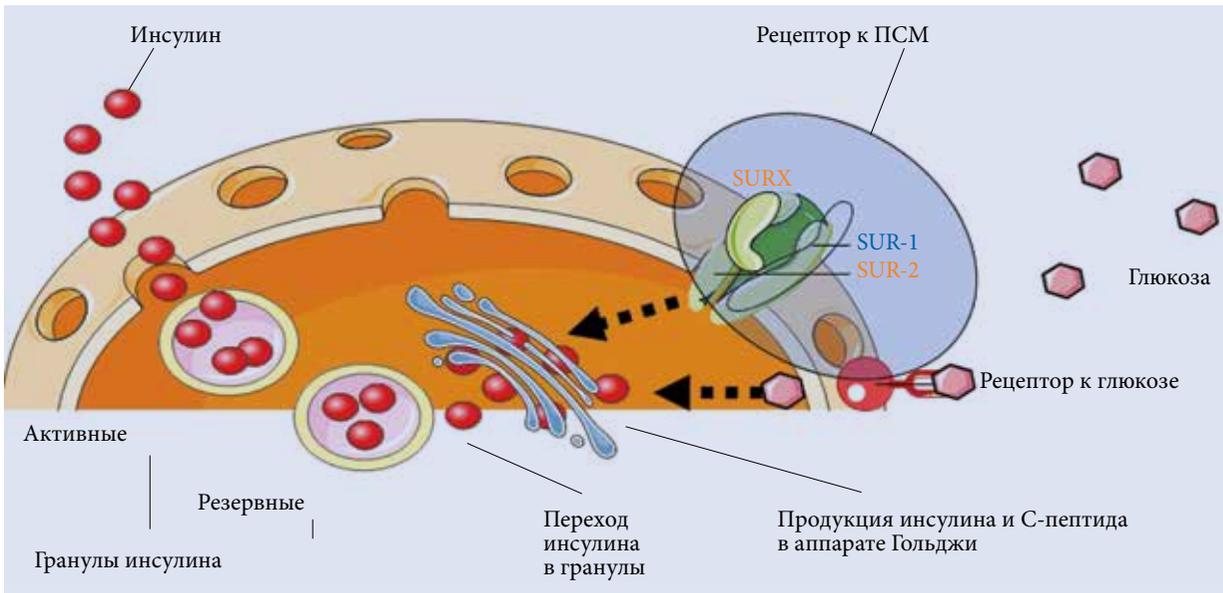


Рис. 3. Механизм действия ПСМ

Механизм действия

Молекулярный механизм действия ПСМ главным образом связан со стимуляцией β -клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением эндогенной секреции инсулина, особенно в присутствии глюкозы. Наличие в островках Лангерганса функционирующих β -клеток является основой для реализации сахароснижающего действия ПСМ [25]. Известно, что инсулин секретируется β -клетками в ответ на различные стимулы, каждый из которых вносит свой вклад в функционирование этих клеток. В настоящее время роль АТФ-зависимых K^+ -каналов β -клеток в регуляции секреции инсулина считается ключевой [25, 28]. Они состоят из двух компонентов – внутренней части калиевого канала ($Kir6.2$) и рецепторов сульфонилмочевинны 1 (SUR-1). На клеточной мембране β -клеток ПСМ связываются со специфическими белками-рецепторами – SUR-1 (рис. 3). После взаимодействия ПСМ с SUR-1 происходит закрытие АТФ-зависимых K^+ -каналов с последующим прекращением трансмембранного потока ионов калия и деполяризацией мембраны β -клеток. В дальнейшем на фоне активации кальциевых каналов значительно увеличивается приток кальция внутрь β -клеток. Повышение концентрации ионов кальция внутри β -клеток способствует движению инсулиносодержащих гранул через их мембрану и последующей секреции инсулина в кровотока с реализацией биологических эффектов гормона [25, 29, 30].

Глибенкламид

Среди ПСМ наиболее выраженным сахароснижающим эффектом обладает глибенкламид, который продемонстрировал преимущества в достижении контроля гликемии и профилактике развития диабетических осложнений [26, 29, 31–33].

Высокая сахароснижающая активность препарата обусловлена максимальным сродством с АТФ-зависимыми K^+ -каналами β -клеток и особенностями его химической структуры: наличие не только сульфонилмочевинной, но и бензамидной группы. Взаимодействуя с двумя связывающими местами β -клеточных рецепторов, глибенкламид наиболее быстро способствует закрытию АТФ-зависимых K^+ -каналов, стимулирует деполяризацию мембраны, активирует кальциевые каналы [28, 32, 33]. Как следствие, возрастает концентрация внутриклеточного Ca^{2+} и, следовательно, секреция эндогенного инсулина, особенно в присутствии глюкозы.

Глибенкламид снижает уровень HbA1c (до 2%), концентрацию глюкозы натощак и постпрандиальной (на 2,0–4,0 и 3,0–5,2 ммоль/л соответственно), что обеспечивает оптимальный контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа [33–36].

Периферическое (экстрапанкреатическое) воздействие глибенкламида, по-видимому, вторично и обусловлено повышением инсулинемии и снижением глюкозотоксичности, что вызывает угнетение гепатической продукции глюкозы и улучшение ее утилизации периферическими тканями. Собственные экстрапанкреатические эффекты убедительно не доказаны [28].

Доказано, что глибенкламид снижает риск развития хронических осложнений СД 2 типа.

Так, в масштабном исследовании UKPDS применение глибенкламида позволило снизить риск развития микрососудистых осложнений на 30% ($p = 0,015$), включая ретинопатию, требующую фотокоагуляции, – на 33% ($p = 0,008$).

Кроме того, глибенкламид способен влиять на макрососудистые осложнения. Так, препарат уменьшал частоту инфаркта у больных СД 2 типа на 22% ($p = 0,056$).



В настоящее время глибенкламид чаще применяется для интенсификации сахароснижающей терапии в составе различных рациональных комбинаций [31–33, 36]. Как указывалось ранее, применение глибенкламида безопасно (нейтрально) при наличии высокого риска возникновения АССЗ. От его использования следует воздержаться при наличии АССЗ. Применение глибенкламида не рекомендовано при расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², а также при наличии хронической сердечной недостаточности [21, 22].

К основным недостаткам ПСМ относят их способность вызывать гипогликемии и прибавку массы тела, поэтому вопросы их безопасного применения остаются злободневными [21, 25, 34].

При применении любого ПСМ существует меньший или больший риск развития гипогликемий. Глибенкламид, обладая наибольшей аффинностью с АТФ-зависимыми К⁺-каналами β-клеток поджелудочной железы, оказывает значительный сахароснижающий эффект, что нередко служит причиной развития гипогликемических состояний [25, 30, 31]. Одной из причин гипогликемий является быстрое увеличение суточной дозы или неправильный ее подбор, а также нарушение режима питания пациентом (резкое ограничение употребления сложных углеводов, пропуск очередного приема пищи или отсутствие информированности о необходимости приема пищи после приема препарата) и нерациональная физическая нагрузка.

Глибенкламид метаболизируется с образованием неактивных и активных оксиметаболитов и выводится двумя путями: через почки и с желчью в равной пропорции – по 50% [34]. При хронической почечной недостаточности выведение глибенкламида не изменяется, однако снижается связывание с белками, вследствие чего возрастают свободная фракция препарата и риск развития гипогликемии.

У 85–90% больных СД 2 типа имеет место избыточная масса тела или ожирение. В ряде случаев нежелательным побочным эффектом терапии глибенкламидом, как и другими ПСМ, может быть прогрессирование ожирения. Этот риск можно уменьшить или предотвратить с помощью соблюдения рекомендаций по питанию и физическим нагрузкам [25, 35, 37].

Пациенты с СД 2 типа нередко страдают сопутствующей патологией, поэтому также необходимо принимать во внимание проблему лекарственного взаимодействия. Так, при назначении целого ряда препаратов за счет различных механизмов может наблюдаться как усиление, так и ослабление действия глибенкламида, как и других ПСМ. Снижают сахароснижающую активность глюкокортикоиды, барбитураты, феноксиазины, тиазидные диуретики, тиреоидные гормоны (супрессивная терапия), эстрогены, гестагены, адреномиметики, производные никотиновой кислоты, рифампицин, усиливают – салицилаты, сульфаниламиды, анаболические стероиды, пентоксифил-

лин, аллопуринол, хлорамфеникол, пиразолоновые производные, клофибрат, безафибрат, ингибиторы моноаминоксидазы, прямые антикоагулянты, противогрибковые средства системного действия, спиртосодержащие лекарственные средства [34].

Необходимо также отметить, что ПСМ, будучи секреторагами, при длительном применении способствуют истощению функционального состояния β-клеток островков Лангерганса и ухудшению контроля гликемии. Для предотвращения более быстрого истощения β-клеточной функции нецелесообразно применять препараты этой группы на старте терапии СД [21, 22, 25, 35].

Разработка микронизированной (высокодисперсной) формы глибенкламида, позволяющей активному веществу быстрее абсорбироваться из желудочно-кишечного тракта, значительно улучшила возможности контроля гликемии и повысила безопасность терапии [38, 39]. Уменьшение размера частиц и увеличение площади поверхности повышают растворимость, за счет чего увеличиваются адсорбция в желудочно-кишечном тракте, биодоступность и клиническая эффективность препарата [40]. Полное высвобождение микронизированного активного вещества происходит в течение пяти минут, что обеспечивает почти 100%-ную биодоступность.

К преимуществам микронизированной формы глибенкламида следует отнести возможность использования меньших доз за счет большей биодоступности. Лучшее совпадение C_{max} с пиком постпрандиальной гипергликемии обеспечивает лучший постпрандиальный эффект.

Кроме того, применение более низких доз способствует снижению риска возникновения гипогликемий [40, 41].

Укорочение периода всасывания при улучшении фармакокинетических свойств позволяет принимать препарат непосредственно перед приемом пищи.

Не менее важный вопрос – доступность и стоимость лечения [2, 24]. Применение глибенкламида оправдано не только с учетом его высокой эффективности, длительного опыта использования, но и с учетом относительной дешевизны по сравнению с другими современными сахароснижающими препаратами. Однако при условии, что такая терапия безопасна/нейтральна для пациента.

Высокую социальную значимость глибенкламида подчеркивают и эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Так, препарат был включен в перечень Основных лекарственных средств ВОЗ 2019 г. Это наиболее эффективные, безопасные и выгодные с фармакоэкономической точки зрения средства для лечения социально значимых заболеваний. В данном перечне глибенкламид является единственным представителем ПСМ [42].

Противопоказаниями для назначения глибенкламида являются СД 1 типа, диабет вследствие панкреатэктомии, кетоацидоз, хирургические вмешательства (большие операции), тяжелые инфекции и травмы, аллергии на ПСМ или сходные с ними



препараты в анамнезе, тяжелые нарушения функции почек и печени. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации.

Заключение

В настоящее время ПСМ сохраняют свои позиции в управлении СД 2 типа при сочетанной терапии

с МЕТ или другими ССП на этапе интенсификации сахароснижающей фармакотерапии. Они обеспечивают длительный гликемический контроль при минимизации фармакоэкономических затрат. Применение в клинической практике микронизированной формы глибенкламида позволяет улучшить контроль гликемии и повысить безопасность терапии. ❁

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221.
2. <http://www.emro.who.int/noncommunicable-diseases/diabetes/index.html>.
3. Upadhyay J., Polyzos S.A., Perakakisbd N., et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: an update. *Metabolism*. 2018; 78: 13–42.
4. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim. Care*. 1999; 26 (4): 771–790.
5. Consentino F., Grant P., Abovans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J*. 2020; 41 (2): 255–323.
6. Fang M., Selvin E. Thirty-year trends in complications in U.S. adults with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021; 44 (3): 699–706.
7. Harris M.I., Klein R., Welborn T.A., Knudman M.W. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992; 15 (7): 815–819.
8. Engelgau M.M., Narayan K.M., Herman W.H. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23 (10): 1563–1580.
9. Selvin E., Wang D., Lee A.K., et al. Identifying trends in undiagnosed diabetes in U.S. adults by using a confirmatory definition: a cross-sectional study. *Ann. Intern. Med*. 2017; 167 (11): 769–776.
10. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 8th ed., 2017 // <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html>.
11. Bommer C., Sagalova V., Heeseemann E., et al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018; 41 (5): 963–970.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Проблемы контроля качества диабетологической службы в России по данным на январь 2007 г. Сахарный диабет. 2008; 11 (3): 55–57.
13. Ihnat M.A., Thorpe J.E., Ceriello A. Hypothesis: the 'metabolic memory', the new challenge of diabetes. *Diabet. Med*. 2007; 24 (6): 582–586.
14. 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.
15. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (10): 4–10.
16. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321 (7258): 405–412.
17. Roberto T., Rita B.A., Prattichizzo F., et al. The “metabolic memory” theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications. *Nutrients*. 2017; 9 (5): 437.
18. Montvida O., Shaw J., Atherton J.J., et al. Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S.: real-world evidence in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41 (1): 69–78.
19. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016; 39 (2): 179–186.
20. Levin P.A. Practical combination therapy based on pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2016; 9: 355–369.
21. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B., Aroda V.R., et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S125–S143.
23. Liu Z., Yang B. Drug development strategy for type 2 diabetes: targeting positive energy balances. *Curr. Drug Targets*. 2019; 20 (8): 879–890.
24. Mata-Cases M., Rodríguez-Sánchez B., Mauricio D., et al. The association between poor glycemic control and health care costs in people with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*. 2020; 43 (4): 751–758.
25. Sola D., Rossi L., Schianca G.P., et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch. Med. Sci*. 2015; 11 (4): 840–848.



26. Meier J.J., Deifuss S., Klamann A., et al. Influence of an antidiabetic treatment with sulfonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. The LANGendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2003; 111 (6): 344–350.
27. Khunti K., Seidu S. Therapeutic inertia and the legacy of dysglycemia on the microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42 (3): 349–351.
28. Seino S., Miki T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2003; 81 (2): 133–176.
29. Аметов А.С., Кондратьева Л.В. Возможности клинического применения глибенкламида в XXI в. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017; 4 (21): 33–43.
30. Proks P., Reimann F., Green N., et al. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes*. 2002; 51 (Suppl. 3): S368–S376.
31. Jönsson A., Hallengren B., Rydberg T., Melander A. Effects and serum levels of glibenclamide and its active metabolites in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2001; 3 (6): 403–409.
32. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352 (9131): 837–853.
33. Tosi F., Muggeo M., Brun E., et al. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study. *Metabolism*. 2003; 52 (7): 862–867.
34. Feldman J.M. Glyburide: a second-generation sulfonylurea hypoglycemic agent. *Pharmacotherapy*. 1985; 5: 43–62.
35. Rambiritch V., Maharaj B., Naidoo P. Glibenclamide in patients with poorly controlled type 2 diabetes: a 12-week, prospective, single-center, open-label, dose-escalation study. *Clin. Pharmacol.* 2014; 6: 63–69.
36. Madsen K.S., Kähler P., Kähler L.K.A., et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 4 (4): CD012368.
37. Manta A., Peppia M. Sulfonylureas as treatment choice in diabetes mellitus: where are we now? // <https://www.oatext.com/sulfonylureas-as-treatment-choice-in-diabetes-mellitus-where-are-we-now.php>.
38. Dastmalchi S., Garjani A., Maleki N., et al. Enhancing dissolution, serum concentrations and hypoglycemic effect of glibenclamide using solvent deposition technique. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2005; 8 (2): 175–181.
39. Карпов О.И. Микронизированный глибенкламид – модификация лекарственной формы и кинетики, нацеленная на результат. *РМЖ*. 2006; 26: 1940.
40. Chaudhary A., Nagaich U., Gulati N., et al. Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: a recent review. *J. Advanc. Pharm. Educ. Res.* 2012; 2 (1): 32–67.
41. Landgraf R., Bilo H.J., Müller P.G. A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylurea. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 55 (3): 165–171.
42. <http://www.who.int/medicines/publication/EML15.pdf>.

The Place of Sulfonylureas in Hypoglycemic Pharmacotherapy

E.V. Biryukova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, D.V. Kileynikov¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

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

The medical and social significance of type 2 diabetes mellitus is conditioned by the epidemic rates of the prevalence of the disease and the development of complications leading to the decrease in the quality of life, early disability and the unfavorable prognosis. The presence of type 2 diabetes entails the need for lifelong pharmacotherapy and constant monitoring of glycemia. The addition of complications significantly increases the cost of treatment.

Modern hypoglycemic pharmacotherapy is aimed at achieving targeted glycemic control, preventing the development and progression of diabetic complications. Taking into account the numerous pathophysiological mechanisms of hyperglycemia, simultaneous exposure to various disorders is required to ensure and maintain individual target glycemia as type 2 diabetes progresses. Many patients need combination therapy.

Discussed the mechanisms of action of sulfonylurea preparations, as well as the possibility of their combination with other agents. Considered the place of glibenclamide at the stage of intensification of type 2 diabetes therapy, its pharmacological characteristics, advantages and disadvantages.

Key words: diabetes mellitus, glycated hemoglobin, intensification of therapy, sulfonylureas, efficacy, glibenclamide, hypoglycemia

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

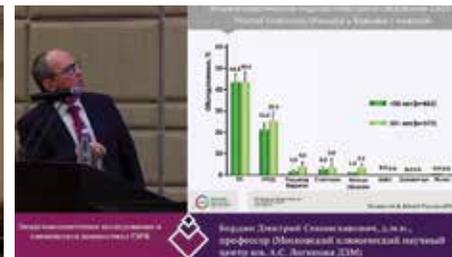


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



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

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





Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа в практике врача-эндокринолога

Н.А. Петунина, член-корр. РАН, д.м.н., проф., М.Э. Тельнова, к.м.н.,
Е.В. Гончарова, к.м.н., Н.С. Мартиросян, к.м.н., И.А. Кузина,
А.О. Щетинина, к.м.н.

Адрес для переписки: Милена Эдуардовна Тельнова, milena.telnova@mail.ru

Для цитирования: Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа в практике врача-эндокринолога. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (21): 36–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-21-36-44

В настоящее время получены убедительные данные, которые демонстрируют, что сочетание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета (СД) 2 типа представляет серьезную проблему для современного здравоохранения и негативно влияет на прогноз данных заболеваний. Распространенность НАЖБП при СД 2 типа составляет от 70 до 100%. Стеатоз печени выявляется у подавляющего большинства лиц с СД. Основными причинами развития НАЖБП при СД 2 типа служат дисфункция жировой ткани, инсулинорезистентность и липотоксичность. Подход к лечению включает диетотерапию и физические нагрузки, изменение поведения и фармакотерапию с учетом как этиопатогенетических факторов, так и фоновых заболеваний. Фармакотерапия НАЖБП должна быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности, улучшение функции печени и снижение риска развития ассоциированных заболеваний. Для уменьшения выраженности стеатоза при НАЖБП необходимо снизить массу тела не менее чем на 5% от первоначальной. Диетические рекомендации должны быть направлены на уменьшение калорийности пищи. В то же время на фоне низкокалорийной диеты с существенным ограничением жиров значительно возрастает риск образования желчных камней. Для профилактики желчнокаменной болезни можно рекомендовать препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк). Результаты исследований продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП прием урсодезоксихолевой кислоты способствует уменьшению выраженности стеатоза, липотоксичности и, по некоторым данным, фиброза печени. Многосторонний подход к ведению пациентов с НАЖБП и СД 2 типа с применением урсодезоксихолевой кислоты может быть рекомендован при всех формах НАЖБП. Эффективной мерой предупреждения развития НАЖБП и СД 2 типа является коррекция массы тела на фоне модификации образа жизни.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, урсодезоксихолевая кислота

В настоящее время получены убедительные данные о том, что сочетание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета (СД) 2 типа представляет серьезную проблему для современного здравоохранения и негативно влияет на прогноз данных заболеваний.

На современном этапе продемонстрировано, что между НАЖБП и СД 2 типа существует двунаправленная ассоциация патофизиологических, эпидемиологических и клинических характеристик [1–3]. Согласно данным общенационального регистра, на начало 2021 г. по сравнению с 2000 г. количест-



во пациентов с СД увеличилось вдвое и составило почти 4,8 млн, более 3% населения России. Из них более 4,4 млн страдали СД 2 типа [4].

Известно, что у пациентов с СД 2 типа инсулинорезистентность (ИР), дисфункция жировой ткани и липотоксичность могут привести к развитию НАЖБП. НАЖБП представляет собой хроническое заболевание метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически доказанным стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой [5]. Распространенность НАЖБП при СД 2 типа составляет от 70 до 100% [5]. Стеатоз печени выявляется у подавляющего большинства больных СД. Так, по некоторым данным, частота сочетания НАЖБП с СД 2 типа у пациентов старше 50 лет достигает примерно 70% [6].

С учетом тесной связи СД 2 типа и НАЖБП некоторые эксперты полагают, что НАЖБП можно рассматривать как одно из осложнений СД [3, 7, 8].

Следует отметить общие патогенетические факторы, которые лежат в основе развития НАЖБП и СД 2 типа. Так, одной из основных причин развития СД 2 типа и НАЖБП является ИР. В соответствии с одной из современных теорий, избыточное накопление свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (ТГ) при НАЖБП приводит к повреждению сигнальных путей инсулина и развитию ИР, что в свою очередь способствует постепенному нарушению секреции инсулина, а в дальнейшем – манифестации СД 2 типа [9, 10].

Нередко встречаемая при ожирении активация симпатoadреналовой системы усиливает липолиз в жировой ткани с высвобождением повышенного количества СЖК, одновременно в печени снижается скорость их окисления. Усиленный приток СЖК к печени и замедленное их окисление способствуют избыточному накоплению ТГ в гепатоцитах и секреции большего количества липопротеинов очень низкой плотности [5, 11].

Накопленные на сегодняшний день данные позволяют считать одним из основных звеньев патогенеза изменение профиля гормонов жировой ткани – регуляторов жирового обмена: адипонектина, грелина и др. [11].

Не вызывает сомнений, что немаловажную роль в патогенезе НАЖБП играют дисфункция и воспаление жировой ткани.

Последние данные свидетельствуют о том, что процессы, происходящие в тонкой кишке, также вовлечены в развитие патологического процесса [10].

Кишечная микрофлора опосредованно за счет проникновения липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий в порталный кровоток активирует через толл-подобный рецептор 4 неспецифический иммунный ответ, что влечет за собой развитие воспаления и активацию продукции фиброзного матрикса [11].

Опубликованные результаты ряда исследований указывают на роль наследственной предрасположенности к развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов с НАЖБП, а также к более стремительному темпу прогрессирования фиброза печени. Продемонстрировано значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3) и белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, оксидативного стресса (например, циклооксигеназы 2) [1, 10, 11]. Основными причинами развития НАЖБП при СД 2 типа признаны дисфункция жировой ткани, ИР и липотоксичность.

В настоящее время доказана и продемонстрирована корреляция между показателями ИР и признаками поражения печени: уровнем инсулина сыворотки крови и наличием признаков цитолиза [12].

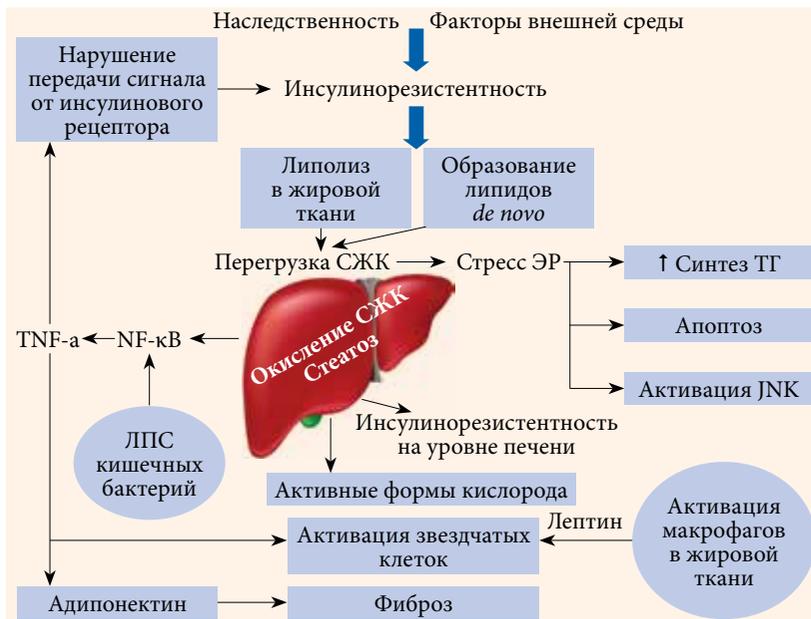
Так, ИР клеток печени сопровождается снижением синтеза гликогена, активацией гликогенолиза и глюконеогенеза. Физиологическая реакция печени на гиперинсулинемию проявляется в снижении продукции глюкозы. В течение долгого времени ИР компенсируется нефизиологической гиперинсулинемией. Истощение данного механизма приводит к гиперпродукции глюкозы и в дальнейшем к развитию СД 2 типа [13]. Согласно данным статистики, НАЖБП диагностируют у 100% лиц с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом [5]. Фиброз печени развивается у 15–20% больных стеатозом и может трансформироваться в цирроз, а при более длительном течении или воздействии повреждающих факторов – в гепатоцеллюлярную карциному. В то же время признаки НАЖБП могут быть выявлены у 10–15% больных без клинических проявлений метаболического синдрома [5].

Согласно эпидемиологическим данным, НАЖБП ассоциирована с увеличенным риском развития СД 2 типа, при этом лечение НАЖБП уменьшает риск возникновения диабета. Сахарный диабет 2 типа ухудшает течение НАЖБП и удваивает риск ее прогрессирования до выраженного фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. И наоборот, НАЖБП вносит вклад в метаболическую декомпенсацию СД 2 типа [1].

В ряде исследований установлено, что печень секретует молекулы, способные воздействовать на метаболизм глюкозы при НАЖБП. Вероятно, белково-секреторная функция гепатоцитов при НАЖБП нарушается с развитием стеатоза, и продукция гепатокинов связана с развитием воспаления и ИР [14]. Гепатокины – белки, которые оказывают воздействие на метаболический процесс при помощи аутокринного, паракринного и эндокринного сигналингов [13–15]. Следовательно, данные нарушения могут приводить к манифестации СД.

Представляет интерес фетуин В как гепатокин, который обладает эндокринной функцией за пределами печени. Он неблагоприятно воздействует на чувствительность клеток к инсулину.

Материалы исследования, в котором анализировались 168 гепатокинов, 32 из которых секретировались ге-



Примечание: ЭР – эндоплазматический ретикулум; TNF-α – фактор некроза опухоли α; NF-κB – ядерный фактор каппа-би.

Рис. 1. Основные патогенетические звенья неалкогольной жировой болезни печени

патогенетическими, пораженными при НАЖБП, продемонстрировали повышение уровня фетуина В у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа [14–17]. Еще в одной работе выявлено, что гепатокин фетуин В способствовал нарушению толерантности к глюкозе и был повышен у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП с фиброзом [14]. Следовательно, данные исследований указывают на стойкую патофизиологическую связь между СД 2 типа и НАЖБП.

Основные патогенетические звенья НАЖБП представлены на рис. 1.

Необходимо отметить, что у большинства лиц клинические проявления НАЖБП отсутствуют или слабо выражены. В реальной клинической практике к врачам обращаются пациенты с жалобами, которые обусловлены коморбидными, ассоциируемыми с НАЖБП заболеваниями, например с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических сосудов, ожирением, СД 2 типа, фибромиалгиями, и тогда НАЖБП становится диагностической находкой [5].

Наиболее ранними критериями повреждения печени при СД 2 типа являются повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в плазме крови. Отмечено, что показатели АЛТ в сыворотке крови коррелируют с ИР и снижением чувствительности к инсулину клеток печени по сравнению с концентрацией АСТ и ГГТ [18].

В российских клинических рекомендациях указано, что важным критерием диагностики НАЖБП является наличие избыточного содержания жира в печени по данным инструментальных и/или морфологических исследований [5].

Инструментальные методы исследования (компьютерная томография и ультразвуковое исследование) позволяют диагностировать гепатомегалию, косвенно оценить наличие стеатоза печени, обнаружить признаки портальной гипертензии.

В то же время неинвазивный метод на основе ультразвука (транзиентная эластография) предоставляет возможность одновременно оценивать степень стеатоза и фиброза печени, измеряющий параметр затухания и жесткость печени, коррелирующие со стадией ее фиброза [19].

На современном этапе в клиническую практику введено несколько диагностических панелей для определения активности фиброгенеза (FIB-4, FibroMax, NAFLD fibrosis score (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score, NFS), BARD и др.). Наибольшую диагностическую точность в рандомизированных исследованиях продемонстрировала NAFLD fibrosis score [5, 11, 20].

Оценка фиброза по NFS осуществляется с применением шести показателей: возраста, индекса массы тела, глюкозы плазмы, подсчета количества тромбоцитов и соотношения АСТ/АЛТ. Параметр NFS менее -1,455 имеет 90%-ную чувствительность для исключения выраженного фиброза, более 0,675 обладает 97%-ной специфичностью для выявления выраженного фиброза [20].

Подход к лечению включает диетотерапию и физические нагрузки, изменение поведения и фармакотерапию с учетом как этиопатогенетических факторов, так и фоновых заболеваний. В случае развития НАЖБП на фоне ожирения и СД 2 типа наиболее эффективным признано постепенное снижение массы тела вследствие модификации образа жизни (гипокалорийной диеты и умеренных физических нагрузок). Пациентам с НАЖБП противопоказаны полностью вегетарианский рацион, низкоуглеводные диеты и голодание.

Для уменьшения выраженности стеатоза при НАЖБП необходимо снижение массы тела не менее чем на 5% от первоначальной. В то же время для устранения воспалительных и некротических изменений в печени при стеатогепатите требуется снизить массу тела не менее чем на 10% от исходной [5]. В реальной клинической практике нередко можно столкнуться с такой проблемой, как низкая приверженность долгосрочным диетическим рекомендациям, которые способствуют снижению массы тела. Поэтому в последнее время значительное внимание уделяется повышению переносимости диет. В рационе регулярно должны присутствовать продукты, содержащие клетчатку, что позволит достичь чувства насыщения при меньшей общей суточной калорийности пищи [21, 22].

Клинически значимое снижение массы тела, а также нормализация или устойчивость показателей углеводного обмена способствуют положительной динамике как клинических, так и лабораторных показателей, характеризуются снижением индекса гистологической активности и степени фиброза печени [5].



Фармакотерапия НАЖБП должна быть направлена на коррекцию ИР, улучшение функции печени и снижение риска развития ассоциированных заболеваний.

С учетом накопленных доказательств ведущей роли ИР в этиопатогенезе НАЖБП и СД 2 типа представляется обоснованным применение инсулиносенситайзеров – лекарственных средств, повышающих чувствительность клеток к инсулину (бигуаниды, тиазолидиндионы) [5, 10, 11].

Основной механизм действия бигуанидов (метформина) заключается в повышении чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину за счет активации в них киназы циклического аденозинмонофосфата и, следовательно, подавлении глюконеогенеза и увеличению утилизации глюкозы мышечной тканью. Помимо воздействия на углеводный обмен метформин способен приводить к снижению аккумуляции ТГ в печени и ассоциированного с ожирением хронического воспаления в жировой ткани [23, 24].

Тиазолидиндионы (пиоглитазон) показаны для лечения морфологически подтвержденного НАСГ. Однако эффективность и безопасность данного пиоглитазона при длительной терапии не доказаны [5, 11]. Долгосрочное применение препарата может способствовать возникновению широкого спектра побочных эффектов. Пиоглитазон снижает ИР в периферических тканях и в тканях печени, способствует уменьшению продукции глюкозы в печени [5, 11]. Применение пиоглитазона у пациентов с НАЖБП связано с целым рядом метаболических изменений, включая повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня ТГ, повышение экспрессии транспортеров глюкозы [25].

Метаанализ результатов четырех исследований в отношении пациентов с НАЖБП и предиабетом/СД 2 типа, опубликованный J. Lian и соавт. в 2021 г., продемонстрировал, что применение пиоглитазона способствовало значимому регрессу стеатоза печени и степени воспаления, однако не оказывало достоверного влияния на фиброз [26].

Следует подчеркнуть, что препараты из группы инсулиносенситайзеров не рекомендуется назначать в отсутствие установленных нарушений углеводного обмена (предиабета и СД) [27].

В то же время известно, что витамин Е (токоферол) в дозе 800 мг/сут оказывает положительное влияние на цитолиз, стеатоз и воспаление. Назначение витамина Е (токоферола) обоснованно при сочетании НАЖБП и СД, при НАЖБП без НАСГ и фиброза, при подозрении на НАСГ, но без гистологического подтверждения, а также при исходе НАЖБП в цирроз печени [5].

Важно также отметить роль агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Агонисты рецепторов ГПП-1 в первую очередь применяются у больных СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением в качестве сахароснижающей терапии.

Установлено, что арГПП-1 задерживают опорожнение желудка, что ускоряет возникновение чувства насыщения и снижает постпрандиальные колебания глюкозы плазмы [28]. В исследованиях продемонстрирована эффективность арГПП-1 у пациентов с НАЖБП как с СД 2 типа, так и без СД в уменьшении массы тела, а также содержания жира в печени и активности печеночных трансаминаз, печеночной плотности [12, 28, 29].

Заслуживают внимания данные и об ингибиторах натрий-глюкозного котранспортера 2 (ипраглифлозине). Так, у пациентов с СД 2 типа на фоне их приема уменьшались значения индекса стеатоза печени [30, 31].

Параллельно с представленной ранее базисной терапией рекомендуется проводить коррекцию дисбиотических изменений.

При применении низкокалорийной диеты с существенным ограничением жиров значительно возрастает риск образования желчных камней. Так, при снижении веса на 1,0–1,5 кг/нед повышается риск развития желчнокаменной болезни (рис. 2).

Для профилактики желчнокаменной болезни возможно применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Результаты клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали различные эффекты УДХК: гепатопротективный, антиоксидантный, цитопротективный, антифибротический, апоптоз-нормализующий. Препараты УДХК способны оптимизировать углеводный и липидный обмен [32–35]. Данные метаанализов, представленные A. Sánchez-García и соавт. (2018 г.) и L. Simental-Mendía и соавт. (2019 г.), свидетельствуют, что использование УДХК значимо способствовало нормализации показателей углеводного обмена (глюкозы плазмы, гликированного гемоглобина (HbA1c) и инсулина) и снижению общего холестерина [35, 36]. Показан эффект УДХК, применяемой в разных дозах от шести недель до двух лет, на гликемические параметры.

Именно в это время необходима профилактика низкими дозами (500 мг/сут) УДХК

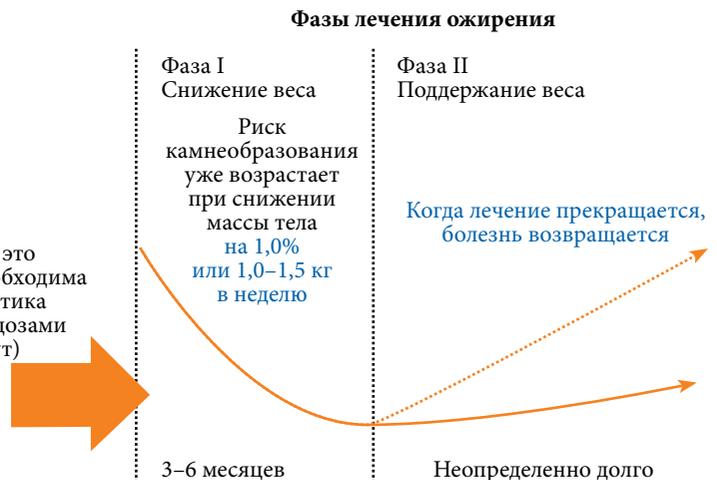


Рис. 2. Повышение риска развития желчнокаменной болезни при снижении массы тела



Метаанализ результатов семи исследований с применением восьми групп лечения УДХК продемонстрировал значительное снижение уровня глюкозы плазмы натощак – $-3,30$ ммоль/л при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) $-6,36$ – $-0,24$ ($p = 0,034$; $I^2 = 28,95\%$).

Метаанализ результатов двух групп лечения показал значительное уменьшение концентрации $HbA1c$ – $-0,41\%$ (95% ДИ $-0,81$ – $-0,01$; $p = 0,042$; $I^2 = 0\%$). Метаанализ данных четырех групп лечения продемонстрировал существенное снижение уровня инсулина в плазме – средневзвешенная разница $-1,50$ мг/дл (95% ДИ $-2,81$ – $-0,19$; $p = 0,025$; $I^2 = 67,90\%$). Установлено, что УДХК значительно снижала концентрацию глюкозы плазмы натощак, $HbA1c$ и инсулина, что свидетельствовало о ее положительном влиянии на гомеостаз глюкозы [35].

Доказано, что желчные кислоты, включая УДХК, служат сигнальными молекулами с системными эндокринными функциями. Они регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, ТГ и энергии [1].

В нескольких исследованиях показано уменьшение ИР под влиянием УДХК [36].

В других исследованиях продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП прием УДХК способствовал уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, по некоторым данным, фиброза печени.

УДХК способствуют нормализации обмена липидов, уменьшению ИР, что в свою очередь направлено на снижение толщины комплекса «интима – медиа» [1, 37, 38].

Получены данные о возможности УДХК влиять на метаболизм желчных кислот и уровень липидов у людей [38].

Представляют интерес данные, подтверждающие способность УДХК улучшать чувствительность клеток к инсулину, связанную со стеатозом печени у мышей, находившихся на рационе с высоким содержанием жира [39].

В другой экспериментальной работе, в которой проводилось скормливание УДХК мышам, страдавшим

ожирением, анализировали уровни желчных кислот в сыворотке, печени, эпидермисе и бурой жировой ткани [40]. Прием УДХК сопровождался достоверным ростом ее конъюгатов (тауроурсодезоксихолевой кислоты и др.) и полиненасыщенных жирных кислот, снижением концентрации свободных жирных кислот [40]. Еще в одном исследовании установлено, что комбинация УДХК и ситаглиптина обуславливает более выраженное снижение уровня $HbA1c$, чем монотерапия УДХК или ситаглиптином. В исследование были включены пациенты с СД 2 типа (уровень $HbA1c \geq 7,0\%$) и хронической болезнью печени (НАЖБП). Первой группе исходно была назначена только УДХК в дозе 900 мг в течение 12 недель с последующим включением в терапию ситаглиптина в дозе 50 мг на 12 недель. Вторая группа сначала получала монотерапию ситаглиптином в дозе 50 мг в течение 12 недель, после чего к терапии была добавлена УДХК в дозе 900 мг на срок 12 недель. Первоначальные характеристики исследуемых групп были сходными. Снижение уровня $HbA1c$ с $7,0 \pm 0,3$ до $6,4 \pm 0,5\%$ ($p = 0,01$) выявлено в первой группе. Данный показатель уменьшился еще больше после добавления ситаглиптина – с $6,4 \pm 0,5$ до $6,0 \pm 0,4\%$ ($p < 0,01$). Таким образом, применение УДХК в виде монотерапии уже приводило к статистически достоверному снижению уровня $HbA1c$ в среднем на 0,6%. Их комбинация способствовала более выраженному снижению показателя [41].

Согласно современным руководствам, УДХК может быть рекомендована при всех формах НАЖБП, в том числе на стадии НАСГ и в сочетании с другими диффузными заболеваниями печени [5]. Эффективность УДХК доказана в лечении НАЖБП, в частности НАСГ [5]. Выявлено, что прием УДХК в дозе 15–30 мг/кг массы тела ежедневно в течение 24–48 недель приводил к достоверному снижению активности печеночных трансаминаз [42].

Безопасность применения УДХК у пациентов с СД 2 типа, а также тенденция к снижению уровня $HbA1c$ на 0,5% вследствие лечения НАСГ были продемонстрированы при проведении метаанализа (рис. 3) [41].

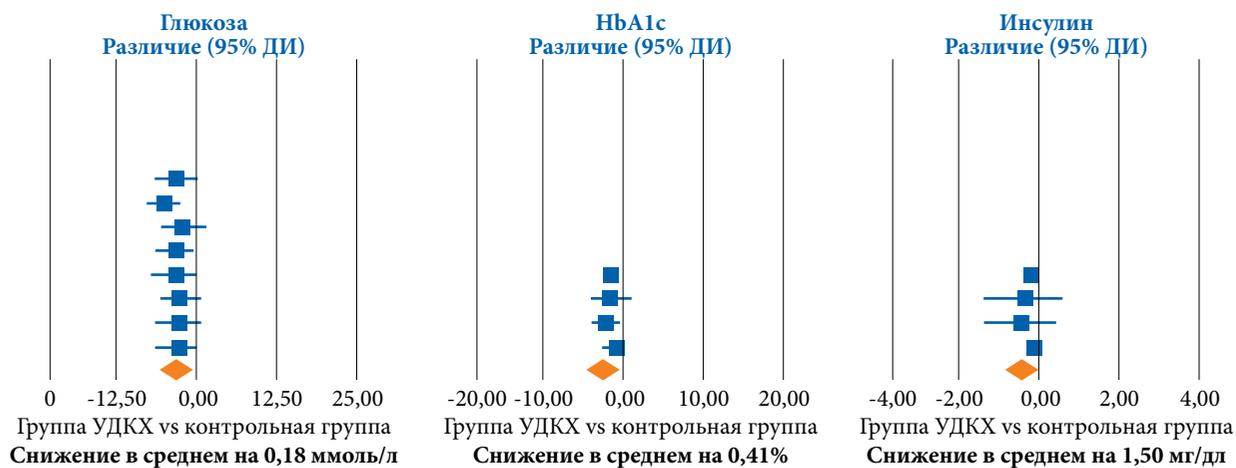


Рис. 3. Воздействие УДХК на углеводный обмен



Дополнительные эффекты высоких доз (25–30 мг/кг) УДХК при НАСГ выявлены в другой работе. В частности, показано улучшение показателей углеводного обмена при нарушении толерантности к глюкозе и СД 2 типа (рис. 4) [43].

На фармацевтическом рынке представлено достаточное количество препаратов УДХК. Референтным препаратом УДХК в странах Европы (EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, 2009), а также в России является Урсофальк.

Преимущество Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в Российской Федерации, в отношении эффективности продемонстрировано в недавнем метаанализе, проведенном Ю.А. Кучерявым и соавт. (2022 г.). Ученые оценили динамику растворения билиарного сладжа в различных исследованиях (рис. 5).

Так, при применении референтного для РФ препарата Урсофальк обобщенная частота растворения билиарного сладжа в течение трех месяцев терапии составила 64,826% (95% ДИ 49,242–78,941), тогда как при использовании других препаратов УДХК – 39,187% (95% ДИ 17,520–63,390). Урсофальк оказался эффективнее других препаратов УДХК (отношение шансов (ОШ) 3,183 (95% ДИ 1,495–6,777)) [44]. Аналогичная тенденция сохранялась при оценке эффективности шестимесячного курса терапии (ОШ 4,614 (95% ДИ 2,881–7,388)). Так, обобщенная частота растворения билиарного сладжа в группах Урсофалька составила 88,381% (95% ДИ 80,890–94,198), в группах других препаратов УДХК – 65,978% (95% ДИ 60,125–71,491).

Урсофальк выпускается в двух формах: капсулы по 250 мг и таблетки по 500 мг. При назначении высоких доз удобнее применять таблетки по 500 мг.

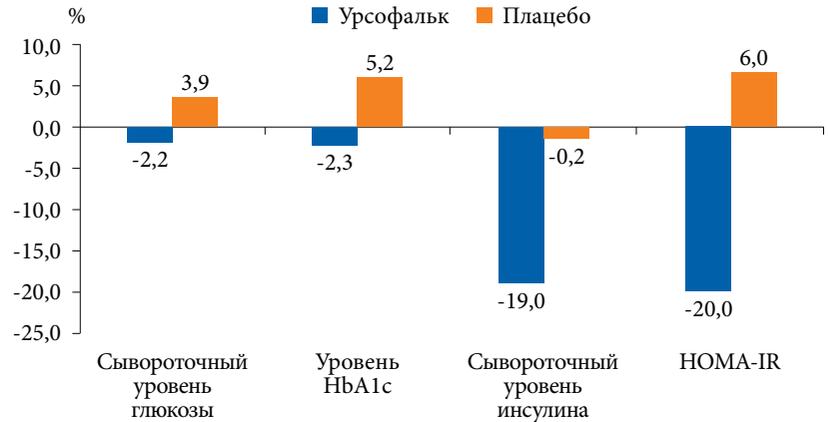
Для профилактики образования желчных конкрементов Урсофальк назначают в дозе 8–10 мг/кг/сут (вся доза однократно на ночь) в течение одного – трех месяцев.

При неалкогольном стеатогепатите УДХК (Урсофальк) применяется в дозе 10–15 мг/кг/сут в два-три приема. Длительность терапии составляет 6–12 месяцев и более.

В заключение необходимо отметить, что, поскольку связующим патогенетическим звеном СД 2 типа и НАЖБП является ИР, коморбидность диктует многофакторный подход к лечению пациентов с данными патологиями.

Литература

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Гепатология. 2016; 2: 24–42.
- Cusi K. Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2020; 43 (2): 275–279.
- Kim K.S., Lee B.W., Kim Y.J., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: Part II: treatment. Diabetes Metab. J. 2019; 43 (2): 127–143.



Примечание: НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – модель оценки гомеостаза при резистентности к инсулину.

Рис. 4. Действие высоких доз (25–30 мг/кг) УДХК на показатели углеводного обмена у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом

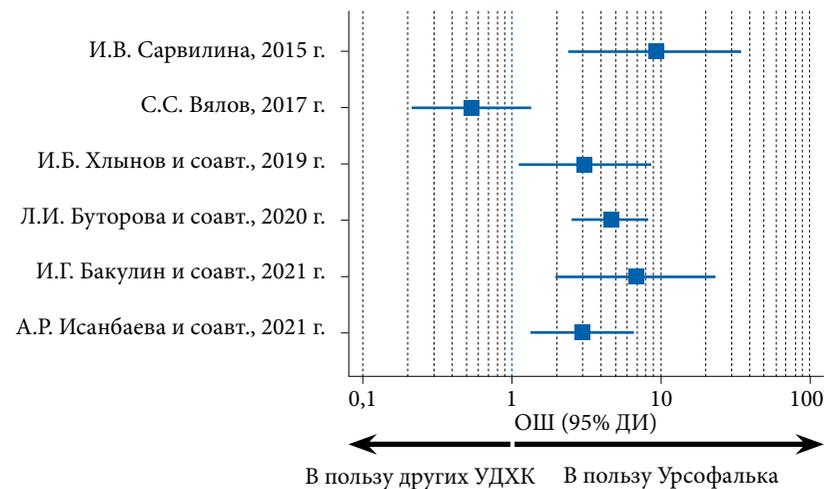


Рис. 5. Эффективность Урсофалька по сравнению с другими препаратами УДХК в растворении билиарного сладжа в течение трех месяцев терапии

Прием УДХК может быть рекомендован при всех формах НАЖБП, особенно с признаками вне- и внутрипеченочного холестаза, сердечно-сосудистой патологии, признаках НАСГ [45].

Эффективными мерами предупреждения развития НАЖБП и СД 2 типа являются коррекция массы тела, изменение пищевого поведения, физическая активность. 🌟



4. 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.
5. 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.
6. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. JAMA. 2015; 313 (22): 2263–2273.
7. Diehl A.M., Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. N. Engl. J. Med. 2017; 377 (21): 2063–2072.
8. Zein C.O., Yerian L.M., Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. Hepatology. 2011; 54 (5): 1610–1619.
9. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. Терапевтический архив. 2017; 89 (20): 59–65.
10. Основы гепатологии / под ред. А.О. Буеверова. М.: АБВ-пресс, 2022.
11. 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.
12. Targher G., Marchesini G., Byrne C.D. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: causal association or epiphenomenon? Diabetes Metab. 2016; 42 (3): 142–156.
13. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. 2001; 2: 56–58.
14. Lonardo A., Lugari S., Ballestri S, et al. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue? Acta Diabetol. 2019; 56 (4): 385–396.
15. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? Сахарный диабет. 2017; 20 (5): 335–343.
16. 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.
17. Meex R.C., Hoy A.J., Morris A., et al. Fetuin B is a secreted hepatocyte factor linking steatosis to impaired glucose metabolism. Cell Metab. 2015; 22 (6): 1078–1089.
18. Mohamed J., Nazratun Nafizah A.H., Zariyantey A.H., Budin S.B. Mechanisms of diabetes-induced liver damage. The role of oxidative stress and inflammation. Sultan Qaboos Univ. Med. J. 2016; 16 (2): e132-41.
19. Castera L. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: non-invasive tests are enough. Liver Int. 2018; 38 (Suppl. 1): 67–70.
20. Kaswala D.H., Lai M., Afdhal N.H. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. Dig. Dis. Sci. 2016; 61 (5): 1356–1364.
21. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Ожирение: диагностика, подходы к лечению. Учебное пособие. М.: Издательство Сеченовского Университета, 2019.
22. Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В., Мыринова О.А. Динамика психоэмоционального состояния у молодых мужчин с ожирением на фоне программы по снижению массы тела. Терапевтический архив. 2022; 94 (1): 18–23.
23. Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (3): 313–319.
24. Zhou J., Massey S., Story D., Li L. Metformin: an old drug with new applications. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19 (10): 2863.
25. Kumar J., Memon R.S., Shahid I, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis and evidence map. Dig. Liver Dis. 2021; 53 (1): 44–51.
26. Lian J., Fu J. Pioglitazone for NAFLD patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021; 12: 615409.
27. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 2016; 64 (6): 1388–1402.
28. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Obes. Metab. 2016; 18 (4): 317–332.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Казюлин А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. РМЖ. 2017; 17: 1248–1257.

Урсодезоксихолевая кислота

Урсофальк®

Мы превращаем надежду в эффективную терапию



Референтный препарат УДХК в Европе, США и России¹



Капсулы 250 мг



Таблетки 500 мг



Суспензия 250 мг/5мл

- Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени
- Три лекарственных формы для оптимального подбора режима терапии
- Производится только на европейских заводах из высококачественной итальянской субстанции



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии



¹Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Первичный билиарный холангит. – М., 2017. – С. 39.



33. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. *Consilium Medicum*. 2003; 6: 318–322.
34. Махов В.М., Угрюмова Л.Н., Балахонов А.А., Мамиева З.А. Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта. *Медицинский совет*. 2017; 15: 112–116.
35. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: a systematic review and metaanalysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2018; 135: 144–149.
36. Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019; 18 (1): 88.
37. Ozel Coskin B.D., Yucesov M., Gursoy S., et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 27 (2): 142–149.
38. Mueller M., Thorrel A., Claudel T., et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptorantagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J. Hepatol.* 2015; 62 (6): 1398–1404.
39. Tsuchida T., Shiraishi M., Ohta T., et al. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice. *Metabolism*. 2012; 61 (7): 944–953.
40. Zhang Y., Zheng X., Huang F., et al. Ursodeoxycholic acid alters bile acid and fatty acid profiles in a mouse model of diet-induced obesity. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 842.
41. Shima K.R., Ota T., Kato K.-I., et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2018; 6 (1): e000469.
42. Wu Z., Xie Y., Morrison R.F., et al. PPARgamma induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBPalpha during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes. *J. Clin. Invest.* 1998; 101 (1): 22–32.
43. Ratziu V., de Leding hen V., Oberti F., et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2011; 54 (5): 1011–1019.
44. Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5).
45. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Национальный консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (2): 216–253.

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus in the Practice of an Endocrinologist

N.A. Petunina, Corresponding member of the RASci., MD, PhD, Prof., M.E. Telnova, PhD, E.V. Goncharova, PhD, N.S. Martirosyan, PhD, I.A. Kuzina, A.O. Shchetinina, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Milena E. Telnova, milena.telnova@mail.ru

At present, convincing data have been obtained that demonstrate that the combination of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus (DM) poses a serious problem for modern healthcare and negatively affects the prognosis of these diseases. The prevalence of NAFLD in type 2 diabetes is from 70 to 100%. Liver steatosis is detected in the vast majority of people with diabetes. The main causes of the development of NAFLD in type 2 diabetes are adipose tissue dysfunction, insulin resistance and lipotoxicity.

The approach to treatment includes diet therapy and physical activity, behavior change and pharmacotherapy, taking into account both etiopathogenetic factors and background diseases. Pharmacotherapy of NAFLD should be aimed at correcting insulin resistance, improving liver function and reducing the risk of associated diseases.

To reduce the severity of steatosis in NAFLD, it is necessary to reduce body weight by at least 5% of the original.

Dietary recommendations should be aimed at reducing the calorie content of food. At the same time, against the background of the low-calorie diet with the significant restriction of fats, the risk of gallstones formation increases significantly. For the prevention of cholelithiasis, ursodeoxycholic acid (Ursofalk) preparations can be recommended.

The results of the studies have demonstrated that in patients with NAFLD, taking ursodeoxycholic acid helps to reduce the severity of steatosis, lipotoxicity and, according to some data, liver fibrosis.

A multi-pronged approach to the management of patients with NAFLD and type 2 diabetes with the use of ursodeoxycholic acid can be recommended for all forms of NAFLD.

An effective measure to prevent the development of NAFLD and type 2 diabetes is the correction of body weight against the background of lifestyle modification.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, ursodeoxycholic acid



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

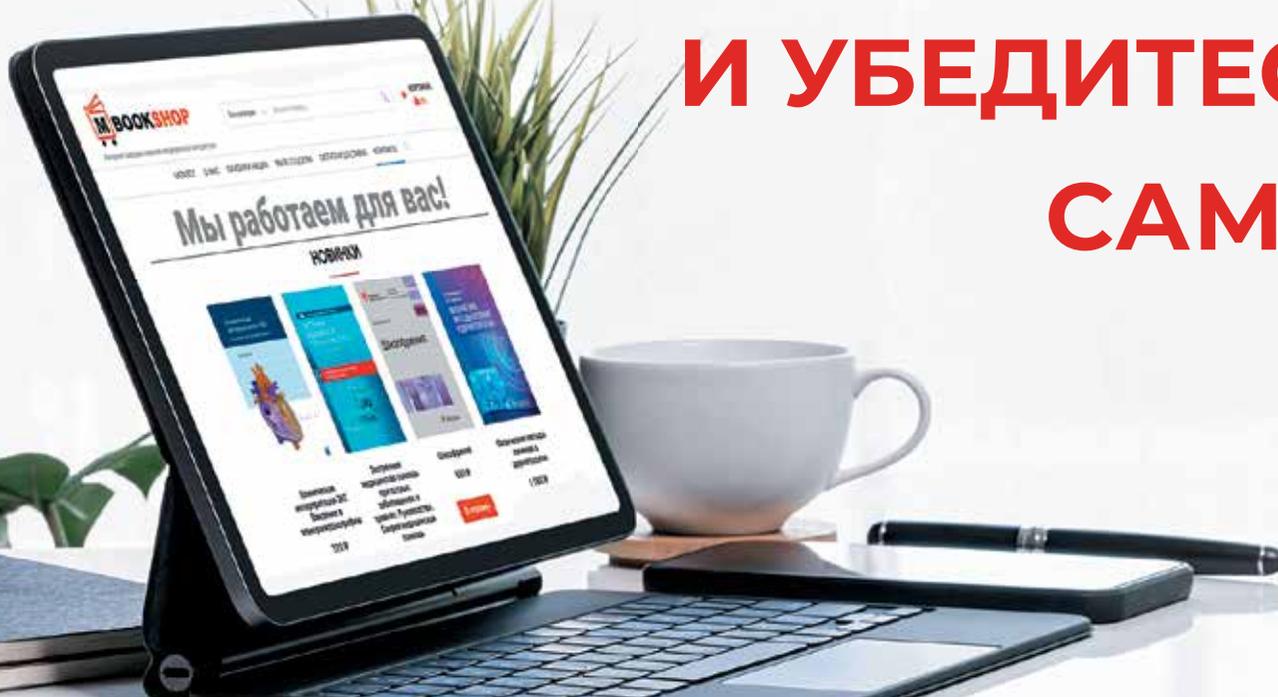
WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?
Закажите:

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

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!**





Потенциальное влияние фармакотерапии на течение болезней почек при дисбиозе кишечника

Ю.А. Сорокина, к.б.н., М.И. Пряжникова, С.Д. Синюшкина, А.В. Горина, С.А. Суханов, А.С. Рудаков, О.В. Занозина, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Сорокина Ю.А., Пряжникова М.И., Синюшкина С.Д. и др. Потенциальное влияние фармакотерапии на течение болезней почек при дисбиозе кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (21): 46–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-21-46-52

Микробиота кишечника пациентов с нарушенной функцией почек вносит значительный вклад в модулирование метаболизма и регуляции физиологических и иммунных процессов в организме. Измененный профиль метаболитов значительно способствует прогрессированию заболевания, а также развитию новых патологий, в том числе артериальной гипертензии. Метаболом коморбидных пациентов может служить как маркером глубины развившихся нарушений (например, уремии), так и целью терапевтического воздействия и контроля его эффективности. Существующая концепция оси «кишечник – почки» отражает взаимосвязь дисбиоза кишечника и метаболических нарушений при хронической болезни почек. Ключевая роль отводится короткоцепочечным жирным кислотам, триметиламин-N-оксиду, уровню pH и общего аммиака. Вклад микробных метаболитов и уремических токсинов в тяжесть течения заболевания изучается, и хотя точные механизмы их влияния неизвестны, они не могут не учитываться при реализации индивидуального подхода к терапии. Большую трудность представляют недостаточные или противоречивые данные о связи с определенным энтеротипом пациента. Вероятно, свойственная микробиоте функциональная избыточность может как обладать нефропротекцией, так и значительно усугублять уже имеющиеся нарушения обмена и функционирования микрофлоры кишечника.

Ключевые слова: микробиом, фармакотерапия, хроническая почечная недостаточность, ось «кишечник – почки», индивидуализация терапии, метаболом

Введение

Микробиом человека представляет собой динамическую совокупность микроорганизмов с окружающей их средой, которая трансформируется в течение жизни под влиянием различных факторов, таких как диета, лекарственные препараты, различные заболевания [1]. Микробиота кишечника, состоящая из триллионов бактерий, выполняет такие функции, как сохранение целостности кишечного барьера, ингибирование патогенной флоры, модулирование метаболизма и регуляция физиологических и иммунных процессов [2, 3]. Пристальное внимание исследователей к микробиому кишечника обусловлено его системным влиянием на организм. Симбиотическая микробиота не только обеспечивает переваривание и всасывание веществ, поступающих с пищей, но и ограничивает проникно-

вание патогенов и токсичных метаболитов в кровоток [4], а также препятствует воспалению [5].

Установлено, что при дисбиозе, то есть при количественном и качественном изменении состава и метаболической активности кишечной микробиоты, прогрессируют ожирение, диабет, рак. Его значение в развитии других патологий, в частности заболеваний почек, предстоит еще выяснить [6].

Механизмы оси «кишечник – почки»

Кишечный микробиом участвует в переваривании пищи главным образом через два катаболических пути: сахаролитический и протеолитический [7]. Преобладание того или иного пути зависит от доминирующего энтеротипа, который в свою очередь обусловлен диетой [8]. В сахаролитическом катаболическом пути



бактерии метаболизируют углеводы с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [9], обладающих противораковым и противовоспалительным эффектами [10]. В протеолитическом пути белки ферментируются с образованием как КЦЖК, так и других метаболитов, в частности аммиака, различных аминов, фенолов и индолов, причем многие из них имеют преимущественно почечный клиренс [11, 12].

В случае потери функции почек мочевины секретируется в желудочно-кишечный тракт [13]. При этом микроорганизмы, способные к гидролизу мочевины, продуцируют большое количество аммиака, к которому чувствительны комменсальные бактерии кишечника. В результате состав микробиома изменяется в сторону увеличения количества бактерий, обладающих уреазой, уриказой, а также индол- и п-крезолообразующими ферментами, способными расщеплять азотистые метаболиты [14]. В результате образуются уремиические токсины, такие как индоксил сульфат, п-крезил сульфат, индол-3-уксусная кислота и триметиламин-N-оксид (ТМАО) [15, 16].

Вероятно, указанные выше события происходят у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), которая ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью взрослого населения во всем мире [17]. На поздних стадиях ХБП, предположительно, наблюдается адаптивная повышенная секреция мочевой кислоты толстой кишкой [18]. Вследствие возникающей уремии в сочетании с недостаточным потреблением клетчатки и приемом лекарственных препаратов [19, 20] развивается дисбиоз со смещением микробного сообщества в сторону микроорганизмов, способных расщеплять азотистые метаболиты. Однако образующиеся соединения усугубляют повреждение почек. Порочный круг замыкается. Чтобы разорвать его, необходимо понять эффекты, оказываемые уремическими токсинами.

Уремические токсины и их вклад в прогрессирование хронической болезни почек

Уремические токсины – соединения, полученные в основном за счет микробиоты кишечника и накапливающиеся в крови и тканях при прогрессировании почечной недостаточности, что в свою очередь приводит к нарушению моторики, секреции и всасывания веществ в пищеварительном тракте [21].

В нормальных условиях уремические токсины, которые связываются с альбумином плазмы, выводятся с мочой с помощью канальцевой секреции [22, 23]. Несвязанные токсины удаляются посредством клубочковой фильтрации. Однако у пациентов с ХБП выведение токсинов с помощью канальцевой секреции снижается, что приводит к их накоплению в крови [24–26]. Как правило, они не могут быть удалены с помощью диализа [27], поскольку мелкие частицы способны проходить через искусственный фильтр.

Триптофан метаболизируется кишечными бактериями в индол и индолилуксусную кислоту, а печенью – в индоксил сульфат [28]. В исследованиях на животных показано, что индоксил сульфат может вызывать

повреждения клеток почечных канальцев, связанные с тубулоинтерстициальным фиброзом, а также снижать жизнеспособность подоцитов [29, 30]. Этот уремический токсин также приводит к развитию патологии периферических сосудов и тромбозу сосудистого русла. Кроме того, он служит предиктором почечной недостаточности [31]. Индолилуксусная кислота способствует прогрессированию ХБП за счет стимуляции склероза клубочков и интерстициального фиброза [32].

Тирозин и фенилаланин метаболизируются в п-крезол бактероидами, лактобациллами и клостридиями [33, 34], далее в печени – в п-крезил сульфат. Последний вызывает повреждение почечных канальцев и стимулирует фиброз почек [35]. Высокие уровни обоих токсинов коррелируют со снижением скорости клубочковой фильтрации, прогрессированием почечной недостаточности до терминальной стадии и увеличением смертности пациентов с ХБП [36].

Продуктом распада холина, фосфатидилхолина и пищевого L-карнитина является ТМАО. Его концентрация ассоциируется с присутствием клостридий и пептострептококков [37, 38]. ТМАО стимулирует тубулярный интерстициальный фиброз [39]. Уровни ТМАО значительно повышены у пациентов с ХБП по сравнению со здоровой популяцией [40–42]. Кроме того, повышенное содержание этого уремического токсина связано с более высоким риском смерти страдающих ХБП [39, 40]. В целом результаты исследований указывают на отрицательную корреляцию циркулирующих концентраций уремических токсинов и функции почек [43–45].

Образование большого количества аммиака и продуктов его обмена повышает pH, что приводит к раздражению слизистой оболочки [46], разрушению межклеточных эпителиальных контактов с ухудшением барьерной функции кишечника и увеличением его проницаемости [47, 48]. В случае возникновения дефектов в непрерывном слое кишечного эпителия происходит перемещение компонентов бактерий, при этом липополисахариды и теихоевые кислоты связываются с рецепторным комплексом в макрофагах, что приводит к выработке воспалительных цитокинов, таких как интерфероны β и γ , интерлейкины 1b, 6 и 12, фактор некроза опухоли α , а за счет В-клеток – образованию специфических иммуноглобулинов G [49].

Уремические токсины и цитокины попадают в кровоток, достигают почек и вызывают повреждение эндотелиальных клеток и подоцитов за счет воспаления и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводя к фиброзу [50, 51].

Почечная артериальная гипертензия, обусловленная дисбиозом

Воздействие на почки не является изолированным. Системное воспаление в кровеносных сосудах, эндотелиальная дисфункция и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы являются общими признаками ХБП и гипертонии [52]. Эти заболевания взаимосвязаны. Так, у 85–90% пациентов с ХБП



третьей – пятой стадий имеет место артериальная гипертензия [53]. Длительная гипертония приводит к повышению внутривенного давления, что впоследствии ухудшает клубочковую фильтрацию [54].

На сегодняшний день получены данные о важной роли микробиоты кишечника в развитии гипертонии и ХБП [55]. КЦЖК, продуцируемые сахаролитическими бактериями, ассоциируются с более низким артериальным давлением [56–58]. Образующиеся уремические токсины повышают риск возникновения заболеваний периферических сосудов, атеросклероза и тромбоза [59]. Липополисахариды при дисбактериозе вызывают системное воспаление и оказывают как метаболическое, так и сердечно-сосудистое воздействие [60].

Изменения в микробиоме при хронической болезни почек

Выявлены закономерности в изменении состава микробиоты при ХБП. У пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми лицами наблюдается снижение культивируемых анаэробных бактерий (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) [61]. В кишечнике страдающих ХБП часто обнаруживается меньшее бактериальное разнообразие, чем у здоровых лиц [62]. Так, снижается количество бактерий *Lactobacillus* spp. и *Prevotella* spp., которые принадлежат к нормальной микробиоте толстой кишки и образуют КЦЖК [63, 64], почти в 100 раз увеличивается количество бактерий семейств *Enterobacteriaceae* [65, 66], *Enterococcaceae*, *Catabacteraceae* и *Peptostreptococcaceae*, представленность которых в нормальной микробиоте незначительна [67, 68]. Увеличение числа протеолитических бактерий на фоне сокращения числа сахаролитических, что было показано с помощью методов полимеразной цепной реакции и секвенирования, вписывается в парадигму влияния дисбиоза на метаболизм и выработку уремических токсинов с последующим повреждением почек и других органов и систем.

Терапевтические стратегии

Модуляция кишечного микробиома может быть новой терапевтической мишенью для замедления прогрессирования ХБП и сопутствующих заболеваний [69, 70]. Однако важно поддерживать идеально сбалансированный микробиом кишечника. Испытания на мышах показали, что отсутствие бактерий коррелировало с низкими уровнями уремических токсинов, однако повреждение почек у таких животных было значительно серьезнее, предположительно из-за снижения выработки ренопротективных КЦЖК и неэффективного использования аминокислот [71].

С учетом небольшого числа исследований, посвященных рациону, влияющему на микробиоту кишечника при ХБП, невозможно сделать однозначный вывод, какие питательные вещества должны быть приоритетными [15]. Именно поэтому необходимо

принимать во внимание индивидуальные особенности каждого пациента и его микробиома.

Руководствуясь концепцией уремических токсинов, целесообразно снижать потребление продуктов животного происхождения при всеядных диетах. Например, циркулирующие уровни ТМАО отражают повышенное потребление пищевых предшественников [72, 73]. Для замедления прогрессирования ХБП и снижения сердечно-сосудистого риска были предложены растительные диеты, что, возможно, частично объясняется снижением выработки ТМАО. Диета с высоким содержанием клетчатки способствовала росту бактерий, продуцирующих КЦЖК, и опосредованно замедляла фиброз почек [74]. Более того, инфузия бутирата натрия в интрамедуллярную область почки положительно влияла на гломерулосклероз, фиброз почек и уровень альбумина в моче [75]. Было также показано, что диета с высоким содержанием жиров увеличивала разнообразие микробиома и концентрацию КЦЖК в толстой кишке по сравнению с диетой с низким содержанием жиров и большим количеством углеводов [76]. Вместе с тем было доказано, что в дополнение к изменению состава кишечной микробиоты диеты с высоким содержанием жиров ассоциировались с избыточным весом и ожирением [77]. Таким образом, выбор диеты при ХБП должен быть обусловлен и сопутствующей патологией, например наличием ожирения и сахарного диабета [78, 79].

Неоднозначен также вопрос использования антибиотиков при ХБП. Установлено, что частое применение антибиотиков изменяет состав бактериального сообщества, уменьшая его разнообразие [80]. Однако манипуляции с микробиотой кишечника с помощью антибиотиков могут быть полезны для контроля гипертонии, что показано в экспериментах на животных [81, 82]. Поскольку почки играют важную роль в выведении лекарственных веществ, их применение у пациентов с ХБП требует осторожности [83, 84]. В качестве альтернативы может применяться терапия бактериофагами [85, 86].

Определенный интерес вызывает возможность применения пробиотиков [87, 88] и пребиотиков [89, 90] при уремическом дисбактериозе. Пребиотики – живые микроорганизмы, которые оказывают положительное воздействие на организм хозяина [91]. Считается, что пробиотики снижают уровень мочевины за счет ее гидролиза, поскольку определенные микроорганизмы синтезируют уреазу. Однако пробиотические штаммы способствуют росту бактерий с уреазной активностью, которая через образование аммиака, субстрата для увеличения выработки мочевины в печени, может привести к повышению уровня мочевины в плазме. Проведены исследования изменения уровня уремических токсинов после пробиотического вмешательства, однако их результаты противоречивы [92–94].

Иная стратегия – применение пребиотиков. Пребиотики – неперевариваемые пищевые ингредиенты, такие как пищевые волокна, олиго- и полисахари-



ды и устойчивые крахмалы, которые избирательно изменяют состав или активность кишечной микробиоты в зависимости от потребностей организма хозяина [95]. Бактериальная ферментация пребиотиков стимулирует рост определенных бактерий толстой кишки, особенно видов бифидобактерий и лактобактерий [13]. В результате ферментации пребиотиков до КЦЖК снижается рН толстой кишки, восстанавливается целостность кишечного барьера, уменьшается воспаление и воздействие уремических токсинов [96–100].

Для выявления наиболее значимых терапевтических стратегий с целью модуляции микробиома у пациентов с ХБП необходимо проведение крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований.

Заключение

На сегодняшний день нельзя отрицать влияние кишечной микробиоты на состояние здоровья, по-

этому изучение ее роли в организме продолжается. Сохранение симбиотической микробиоты может облегчить течение такого грозного заболевания, как хроническая болезнь почек. Понимание связи между микробиомом кишечника и состоянием почек, а вместе с этим и других органов и систем, например сердечно-сосудистой, может помочь в поиске новых подходов к лечению, маркеров и предикторов развития ХБП. Вклад уремических токсинов в тяжесть течения этого заболевания продолжает изучаться. И хотя точные механизмы их влияния пока неизвестны, их нельзя игнорировать.

Принимая во внимание роль уремических токсинов, а также кишечного микробиома в прогрессировании ХБП, необходимо найти стратегии модуляции микробиоты для восстановления ее состава и функциональной целостности.

Для успешного лечения ХБП требуется комплексный, синергетический подход с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. ☺

Литература

1. Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The gastrointestinal microbiome: a review. *J. Vet. Intern. Med.* 2018; 32 (1): 9–25.
2. Wang P, Wang T, Zheng X., et al. Gut microbiota, key to unlocking the door of diabetic kidney disease. *Nephrology.* 2021; 26 (8): 641–649.
3. Shahi S.K., Freedman S.N., Mangalam A.K. Gut microbiome in multiple sclerosis: the players involved and the roles they play. *Gut Microbes.* 2017; 8 (6): 607–615.
4. Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C., et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J. Nutr.* 2011; 141 (5): 769–776.
5. Mertowska P, Mertowski S, Wojnicka J., et al. A link between chronic kidney disease and gut microbiota in immunological and nutritional aspects. *Nutrients.* 2021; 13 (10): 3637.
6. Ren Z, Fan Y, Li A., et al. Alterations of the human gut microbiome in chronic kidney disease. *Adv. Sci.* 2020; 7 (20): 2001936.
7. Sekirov I, Russell S.L., Antunes L.C.M., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010; 90 (3): 859–904.
8. Wu G.D., Chen J, Hoffmann C., et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011; 334 (6052): 105–108.
9. Ou J, Carbonero F, Zoetendal E.G., et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 98 (1): 111–120.
10. Greer J.B., O’Keefe S.J. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer. *Front. Physiol.* 2011; 1: 168.
11. Tang W.H.W., Kitai T, Hazen S.L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ. Res.* 2017; 120 (7): 1183–1196.
12. Nallu A., Sharma S., Ramezani A., et al. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Transl. Res.* 2017; 179: 24–37.
13. Ramezani A., Raj D.S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25 (4): 657–670.
14. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J., et al. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins (Basel).* 2021; 13 (4): 252.
15. Mafrá D., Borges N., Alvarenga L., et al. Dietary components that may influence the disturbed gut microbiota in chronic kidney disease. *Nutrients.* 2019; 11 (3): 496.
16. Wong J, Piceno Y.M., DeSantis T.Z., et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am. J. Nephrol.* 2014; 39 (3): 230–237.
17. Tourontzis T, Lioulios G, Fylaktou A., et al. Microbiome in chronic kidney disease. *Life.* 2022; 12 (10): 1513.
18. Hatch M., Vaziri N.D. Enhanced enteric excretion of urate in rats with chronic renal failure. *Clin. Sci. (Lond).* 1994; 86 (5): 511–516.
19. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I., et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012; 489 (7415): 220–230.
20. Vaziri N.D., Zhao Y.Y., Pahl M.V. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31 (5): 737–746.
21. Yang T, Richards E.M., Pepine C.J., Raizada M.K. The gut microbiota and the brain – gut – kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018; 14 (7): 442–456.
22. Masereeuw R., Mutsaers H.A.M., Toyohara T., et al. The kidney and uremic toxin removal: glomerulus or tubule? *Semin. Nephrol.* 2014; 34 (2): 191–208.
23. Suchy-Dicey A.M., Laha T, Hoofnagle A., et al. Tubular secretion in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (7): 2148–2155.



24. Wu I.W., Hsu K.H., Lee C.C., et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (3): 938–947.
25. Lin C.J., Chen H.H., Pan C.F., et al. p-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. *J. Clin. Lab. Anal.* 2011; 25 (3): 191–197.
26. Meijers B.K.I., De Loor H., Bammens B., et al. p-Cresyl sulfate and indoxyl sulfate in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (12): 1932–1938.
27. Palmer S.C., Rabindranath K.S., Craig J.C., et al. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2012 (9): CD005016.
28. Vanholder R., De Smet R., Glorieux G., et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003; 63 (5): 1934–1943.
29. Fujii H., Goto S., Fukagawa M. Role of uremic toxins for kidney, cardiovascular, and bone dysfunction. *Toxins.* 2018; 10 (5): 202.
30. Motojima M., Hosokawa A., Yamato H., et al. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF- κ B and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int.* 2003; 63 (5): 1671–1680.
31. Kim S.M., Song I.H. The clinical impact of gut microbiota in chronic kidney disease. *Korean J. Intern. Med.* 2020; 35 (6): 1305–1316.
32. Satoh M., Hayashi H., Watanabe M., et al. Uremic toxins overload accelerates renal damage in a rat model of chronic renal failure. *Nephron. Exp. Nephrol.* 2004; 95 (3): e111–e118.
33. Wing M.R., Patel S.S., Ramezani A., Raj D.S. Gut microbiome in chronic kidney disease: gut microbiome in chronic kidney disease. *Exp. Physiol.* 2016; 101 (4): 471–477.
34. Kikuchi M., Ueno M., Itoh Y., et al. Uremic toxin-producing gut microbiota in rats with chronic kidney disease. *Nephron.* 2017; 135 (1): 51–60.
35. Vanholder R., Schepers E., Pletinck A., et al. The Uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25 (9): 1897–1907.
36. Meijers B.K.I., Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (3): 759–761.
37. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011; 472 (7341): 57–63.
38. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013; 19 (5): 576–585.
39. Tang W.H.W., Wang Z., Kennedy D.J., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ. Res.* 2015; 116 (3): 448–455.
40. Missailidis C., Hällqvist J., Qureshi A.R., et al. Serum trimethylamine-N-oxide is strongly related to renal function and predicts outcome in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0141738.
41. Bain M.A., Faull R., Fornasini G., et al. Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (5): 1300–1304.
42. Stubbs J.R., House J.A., Ocque A.J., et al. Serum trimethylamine-N-oxide is elevated in CKD and correlates with coronary atherosclerosis burden. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (1): 305–313.
43. Wiese G.N., Biruete A., Moorthi R.N., et al. Plant-based diets, the gut microbiota, and trimethylamine N-oxide production in chronic kidney disease: therapeutic potential and methodological considerations. *J. Ren. Nutr.* 2021; 31 (2): 121–131.
44. Kim R.B., Morse B.L., Djurdjev O., et al. Advanced chronic kidney disease populations have elevated trimethylamine N-oxide levels associated with increased cardiovascular events. *Kidney Int.* 2016; 89 (5): 1144–1152.
45. Andersen K., Kesper M.S., Marschner J.A., et al. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28 (1): 76–83.
46. Kang J.Y. The gastrointestinal tract in uremia. *Digest. Dis. Sci.* 1993; 38 (2): 257–268.
47. Vaziri N.D., Yuan J., Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2013; 37 (1): 1–6.
48. Vaziri N.D., Yuan J., Rahimi A., et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (7): 2686–2693.
49. Yu W., Shang J., Guo R., et al. The gut microbiome in differential diagnosis of diabetic kidney disease and membranous nephropathy. *Renal Failure.* 2020; 42 (1): 1100–1110.
50. Sun C.Y., Chang S.C., Wu M.S. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e34026.
51. Ichii O., Otsuka-Kanazawa S., Nakamura T., et al. Podocyte injury caused by indoxyl sulfate, a uremic toxin and aryl-hydrocarbon receptor ligand. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e108448.
52. Ito S., Yoshida M. Protein-bound uremic toxins: new culprits of cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Toxins.* 2014; 6 (2): 665–678.
53. Okin P.M., Kjeldsen S.E., Devereux R.B. The relationship of all-cause mortality to average on-treatment systolic blood pressure is significantly related to baseline systolic blood pressure: implications for interpretation of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial study. *J. Hypertens.* 2018; 36 (4): 916–923.



54. Kim S., Goel R., Kumar A., et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin. Sci. (Lond)*. 2018; 132 (6): 701–718.
55. Felizardo R.J.F., Castoldi A., Andrade-Oliveira V., Câmara N.O.S. The microbiota and chronic kidney diseases: a double-edged sword. *Clin. Trans. Immunol*. 2016; 5 (6): e86.
56. Huart J., Leenders J., Taminiau B., et al. Gut microbiota and fecal levels of short-chain fatty acids differ upon 24-hour blood pressure levels in men. *Hypertension*. 2019; 74 (4): 1005–1013.
57. Sun S., Lulla A., Sioda M., et al. Gut microbiota composition and blood pressure: the CARDIA study. *Hypertension*. 2019; 73 (5): 998–1006.
58. Yan Q., Gu Y., Li X., et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2017; 7: 381.
59. Lin C.J., Pan C.F., Liu H.L., et al. The role of protein-bound uremic toxins on peripheral artery disease and vascular access failure in patients on hemodialysis. *Atherosclerosis*. 2012; 225 (1): 173–179.
60. Masson G.S., Nair A.R., Dange R.B., et al. Toll-like receptor 4 promotes autonomic dysfunction, inflammation and microglia activation in the hypothalamic paraventricular nucleus: role of endoplasmic reticulum stress. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0122850.
61. Ranganathan N., Friedman E.A., Tam P., et al. Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: a 6-month pilot scale trial in Canada. *Curr. Med. Res. Opin*. 2009; 25 (8): 1919–1930.
62. Verhaar B.J.H., Prodan A., Nieuwdorp M., Muller M. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 2982.
63. Jiang S., Xie S., Lv D., et al. A reduction in the butyrate producing species *Roseburia* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* is associated with chronic kidney disease progression. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2016; 109 (10): 1389–1396.
64. Corrêa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin. Trans. Immunol*. 2016; 5 (4): e73.
65. Vaziri N.D., Wong J., Pahl M., et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013; 83 (2): 308–315.
66. Wang F., Jiang H., Shi K., et al. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients: bacterial translocation in ESRD. *Nephrology*. 2012; 17 (8): 733–738.
67. Hobby G.P., Karaduta O., Dusio G.F., et al. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2019; 316 (6): F1211–F1217.
68. Stanford J., Charlton K., Stefoska-Needham A., et al. The gut microbiota profile of adults with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature. *BMC Nephrol*. 2020; 21 (1): 215.
69. Iwashita Y., Ohya M., Yashiro M., et al. Dietary changes involving *Bifidobacterium longum* and other nutrients delays chronic kidney disease progression. *Am. J. Nephrol*. 2018; 47 (5): 325–332.
70. Kieffer D.A., Piccolo B.D., Vaziri N.D., et al. Resistant starch alters gut microbiome and metabolomic profiles concurrent with amelioration of chronic kidney disease in rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2016; 310 (9): F857–871.
71. Mishima E., Fukuda S., Mukawa C., et al. Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach. *Kidney Int*. 2017; 92 (3): 634–645.
72. Koeth R.A., Lam-Galvez B.R., Kirsop J., et al. L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *J. Clin. Invest*. 2019; 129 (1): 373–387.
73. Wang Z., Bergeron N., Levison B.S., et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur. Heart J*. 2019; 40 (7): 583–594.
74. Marques F.Z., Nelson E., Chu P.Y., et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*. 2017; 135 (10): 964–977.
75. Wang L., Zhu Q., Lu A., et al. Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro) renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system. *J. Hypertens*. 2017; 35 (9): 1899–1908.
76. Wang B., Kong Q., Li X., et al. A high-fat diet increases gut microbiota biodiversity and energy expenditure due to nutrient difference. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 3197.
77. Parks B.W., Nam E., Org E., et al. Genetic control of obesity and gut microbiota composition in response to high-fat, high-sucrose diet in mice. *Cell Metab*. 2013; 17 (1): 141–152.
78. Athinarayanan S.J., Adams R.N., Hallberg S.J., et al. Long-term effects of a novel continuous remote care intervention including nutritional ketosis for the management of type 2 diabetes: a 2-year non-randomized clinical trial. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 348.
79. Kalantar-Zadeh K., Joshi S., Schlueter R., et al. Plant-dominant low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 1931.
80. Jernberg C., Löfmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology (Reading)*. 2010; 156 (Pt. 11): 3216–3223.
81. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V., et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015; 65 (6): 1331–1340.
82. Qi Y., Aranda J.M., Rodriguez V., et al. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension – a case report. *Int. J. Cardiol*. 2015; 201: 157–158.
83. Eyler R.F., Mueller B.A. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2010; 17 (5): 392–403.



84. Smith K.E., Wilker P.R., Reiter P.L., et al. Antibiotic treatment of Escherichia coli O157 infection and the risk of hemolytic uremic syndrome, Minnesota. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31 (1): 37–41.
85. Xu Y., Liu Y., Liu Y., et al. Bacteriophage therapy against Enterobacteriaceae. *Viol. Sin.* 2015; 30 (1): 11–18.
86. Hamdi S., Rousseau G.M., Labrie S.J., et al. Characterization of two polyvalent phages infecting Enterobacteriaceae. *Sci. Rep.* 2017; 7: 40349.
87. Koppe L., Mafra D., Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88 (5): 958–966.
88. Borges N.A., Carmo F.L., Stockler-Pinto M.B., et al. Probiotic supplementation in chronic kidney disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Ren. Nutr.* 2018; 28 (1): 28–36.
89. Claro L., Moreno-Amaral A., Gadotti A., et al. The impact of uremic toxicity induced inflammatory response on the cardiovascular burden in chronic kidney disease. *Toxins.* 2018; 10 (10): 384.
90. Esgalhado M., Kemp J.A., Azevedo R., et al. Could resistant starch supplementation improve inflammatory and oxidative stress biomarkers and uremic toxins levels in hemodialysis patients? A pilot randomized controlled trial. *Food Funct.* 2018; 9 (12): 6508–6516.
91. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2014; 11 (5): 4745–4767.
92. Eidi F., Poor-Reza Gholi F., Ostadrahimi A., et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus on serum uremic toxins (phenol and p-Cresol) in hemodialysis patients: a double blind randomized clinical trial. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2018; 28: 158–164.
93. McFarlane C., Ramos C.I., Johnson D.W., Campbell K.L. Prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Ren. Nutr.* 2019; 29 (3): 209–220.
94. De Faria Barros A., Borges N.A., Nakao L.S., et al. Effects of probiotic supplementation on inflammatory biomarkers and uremic toxins in non-dialysis chronic kidney patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Functional Foods.* 2018; 46: 378–383.
95. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14 (8): 491–502.
96. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients.* 2013; 5 (4): 1417–1435.
97. Valcheva R., Dieleman L.A. Prebiotics: definition and protective mechanisms. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2016; 30 (1): 27–37.
98. Yang J., Li Q., Henning S.M., et al. Effects of prebiotic fiber xylooligosaccharide in adenine-induced nephropathy in mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 2018; 62 (15): 1800014.
99. Salmean Y.A., Segal M.S., Pali S.P., Dahl W.J. Fiber supplementation lowers plasma p-cresol in chronic kidney disease patients. *J. Ren. Nutr.* 2015; 25 (3): 316–320.
100. Hung T.V., Suzuki T. Dietary fermentable fibers attenuate chronic kidney disease in mice by protecting the intestinal barrier. *J. Nutr.* 2018; 148 (4): 552–561.

Potential Effect of Pharmacotherapy on the Course of Kidney Diseases in Intestinal Dysbiosis

Yu.A. Sorokina, PhD, M.I. Pryazhnikova, S.D. Sinyushkina, A.V. Gorinova, S.A. Sukhanov, A.S. Rudakov, O.V. Zanozina, MD, PhD, Prof.

Privolzhsky Research Medical University

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

The intestinal microbiota of a patient with impaired renal function, makes a significant contribution to the modulation of metabolism and regulation of physiological and immune processes in such patients. The altered profile of metabolites significantly contributes to the progression of the disease, as well as the development of new pathologies, including hypertension. The metabolome of comorbid patients can serve as a marker of the depth of the developed disorders (uremia, for example), and the purpose of therapeutic effects and monitoring the effectiveness of therapy. The existing concept of the 'intestine – kidneys' axis reflects the relationship between intestinal dysbiosis and metabolic disorders in chronic kidney disease. The key role is given to short-chain fatty acids, trimethylamine-N-oxide, pH level and total ammonia. The contribution of microbial metabolites and uremic toxins to the severity of the disease is being studied, and although the exact mechanisms of their influence are not known, they cannot be ignored when individualizing therapy. Insufficient or contradictory data on the relationship with a certain enterotype of the patient are a great difficulty. Probably, the functional redundancy inherent in the microbiota can serve as a protective nephroprotective effect, and significantly aggravate existing disorders in the metabolism and functioning of the intestinal microflora.

Key words: *microbiome, pharmacotherapy, chronic kidney disease, 'intestine – kidneys' axis, individualization of therapy, metabolome*



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



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

² Ижевская
государственная
медицинская академия

Актуальные проблемы и вопросы эндокринной хирургии: по материалам первого пленума Ассоциации эндокринных хирургов, состоявшегося в Удмуртской Республике

Б.Л. Лихтерман, д.м.н., проф.¹, С.Н. Стяжкина, д.м.н., проф.²,
Т.Е. Чернышова, д.м.н., проф.², Д.Р. Шакирова²

Адрес для переписки: Светлана Николаевна Стяжкина, sstazkina064@gmail.com

Для цитирования: Лихтерман Б.Л., Стяжкина С.Н., Чернышова Т.Е., Шакирова Д.Р. Актуальные проблемы и вопросы эндокринной хирургии: по материалам первого пленума Ассоциации эндокринных хирургов, состоявшегося в Удмуртской Республике. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (21): 54–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-21-54-56

Эндокринная хирургия пока отсутствует в реестре медицинских специальностей, хотя уже есть группа хирургов, специализирующихся именно на таком лечении заболеваний щитовидной железы.

В мае этого года в Ижевске прошел первый пленум правления Ассоциации эндокринных хирургов, посвященный 90-летию Ижевской государственной медицинской академии. В приветственном слове д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, ректор Ижевской государственной медицинской академии Алексей ШКЛЯЕВ назвал пленум знаковым мероприятием, которое однозначно будет полезным хирургической службе республики.

В событии приняли участие хирурги и ученые из всех регионов России.

Ключевые слова: эндокринология, эндокринная хирургия, щитовидная железа, рак щитовидной железы, деформация стопы

Ассоциация эндокринных хирургов была основана в 2016 г. и насчитывает более 100 членов, однако только в 2023 г. провела первый пленум правления. Программа пленума была очень насыщенной.

Работа пленума была открыта докладом профессора кафедры факультетской хирургии Ижевской государственной медицинской академии (ИГМА) Светланы СТЯЖКИНОЙ об истории эндокринохирургии в вузе, который возглавляли известные хирурги – Г. Стерхов, Н. Рупасов, С. Ворончихин, В. Ситников. Первые операции на щитовидной железе (ЩЖ) в Ижевске были выполнены профессором Н. Рупасовым. Профессор В. Чуднова оперировала под местной анестезией. Под наркозом такие операции стали проводить лишь в 1990-е гг. Внедренные учениками профессора З. Сигала методы ультразвуковой и цитологической диагностики способствовали прогрессу в области хирургии ЩЖ. Большую роль в развитии эндокринохирургии в стране в целом и Удмуртии в частности сыграл член-корреспондент РАН А. Калинин (Москва), впервые побывавший в Ижевске в 1995 г. В его честь российские симпозиумы по хирургической эндокринологии получили название «Калининские чтения». В 2002 г. профессор С. Стяжкина для повышения квалификации в области хирургии щитовидной железы прошла стажировку

в клинике Шарите в Берлине. Сейчас в Ижевске на базе Первой Республиканской клинической больницы работает Центр диабетической стопы и создается Центр эндокринной хирургии.

На пленуме прозвучали два доклада профессора Кристины ВАБАЛАЙТЕ (Санкт-Петербург). Выступающая рассказала о международном сотрудничестве эндокринохирургов, которое успешно развивалось до 24 февраля 2022 г. «К сожалению, Европейское общество эндокринных хирургов отменило российские доклады на своей конференции 2023 г.», – подчеркнула эксперт. К. Вабалайте также представила результаты лечения пациентов с раком щитовидной железы (РЩЖ) и регионарными метастазами [1]. Выступающая отметила, что ежегодно в России диагностируется от 10 до 13 тыс. новых случаев РЩЖ. Ретроспективный анализ 771 случая РЩЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы, оперированных с 1983 по 2013 г., показал, что на выраженность диссеминации рака влияют пол (мужской) больных, интрагитреоидное распространение карцином, их мультицентричное расположение в железе и профессиональные вредности более 20 лет. Чаще всего поражаются лимфоузлы пятой группы. Регионарные метастазы в лимфоузлы боковой поверхности шеи негативно влияют на выжива-



емость. «У детей и подростков клинически латентных злокачественных новообразований щитовидной железы не встречается, что оправдывает агрессивную тактику их лечения», – пояснила К. Вабалайте.

Ключевым вопросом пленума была персонализация лечебной тактики у лиц с микрокарциномой ЩЖ. Профессор Сергей СЕРГИЙКО (Челябинск) напомнил, что микрокарциномами называют опухоли щитовидной железы диаметром менее 1 см. Пунктировать их не рекомендуется. В Японии как альтернатива хирургическому лечению предлагается активное динамическое наблюдение (ультразвуковое исследование (УЗИ) новообразований раз в полгода). В Европе вместо активного наблюдения практикуется термоабляция опухолей, однако показание к ней размыты [2]. Согласно проекту российских клинических рекомендаций, при РЩЖ четвертой – шестой категорий по классификации Bethesda и размере узла менее 1 см показана гемитиреоидэктомия [3]. Однако по желанию пациента возможно динамическое наблюдение под контролем УЗИ раз в полгода. При увеличении одного из трех размеров на 3 мм или обнаружении увеличенных лимфоузлов предлагается операция. Собственный опыт докладчика насчитывает 175 случаев папиллярного РЩЖ. Для определения молекулярно-генетического профиля агрессивности морфологических подтипов РЩЖ оценивается уровень онкогенного мРНК miP-221 [4]. Если он превышает 1,0, вероятность агрессивной формы РЩЖ увеличивается в 9,7 раза. Однако при изучении двухлетнего катамнеза 82 оперированных ни у одного из десяти больных с высоким уровнем мРНК не было отмечено рецидива. Таким образом, для решения вопроса о целесообразности динамического наблюдения предлагается изучить катамнез однородной группы больных, создать единый генетический банк дооперационных препаратов больных РЩЖ, а также использовать технологию нейросетей для оценки риска агрессивности микрокарцином. Профессор Владимир ВАНУШКО (Москва) представил данные о распространенности микрокарцином ЩЖ. Так, они встречаются у каждого третьего, но не являются основной причиной смерти больных [5]. В Южной Корее после повсеместного УЗИ-скрининга микрокарциномы стали диагностировать в 17,5 раза чаще. Однако повышение числа операций по поводу РЩЖ не привело к снижению летальности от этого заболевания. «Она как была, так и осталась низкой», – прокомментировал эксперт. Поскольку не бывает хирургии без осложнений, при формулировании показаний к операции и определении ее объема нужно помнить и об осложнениях. У 5–10% оперированных в неспециализированных хирургических отделениях возникает односторонний паралич гортани вследствие повреждения возвратного гортанного нерва. Если осмотр проводит отоларинголог, паралич выявляется у каждого третьего оперированного. В специализированных отделениях частота осложнений существенно снижается – от 0,1 до 3,5%. Однако цифры не столь радужные, если проводится послеоперационная видеоларингоскопия, – до 8,5% осложнений. «Хирургия щитовидной железы – один из самых опасных видов хирургии, поскольку может привести к нарушениям глотания, дыхания и речи», – отметил профессор В. Ванушко. Транзиторная дисфония отмечается у 80% оперированных,

дисфагия – у 56%, затруднение дыхания – у 75% больных. Другим серьезным осложнением тиреоидэктомии считается гипопаратиреоз, частота которого, согласно данным зарубежной статистики, составляет 22 новых случая на 100 тыс. населения [3]. «Зачем оперировать всех, если РЩЖ прогрессирует только у 7–8% больных? Оставшиеся 92% оперировать бессмысленно», – констатировал В. Ванушко. Именно поэтому эксперт предложил провести мультидисциплинарное многоцентровое исследование, позволяющее ответить на вопрос, кого и когда оперировать [6].

Доклад В. Ванушко вызвал оживленную дискуссию и стал поводом вспомнить опубликованную в 1926 г. статью С. Федорова «Хирургия на распутье». Прошло почти сто лет, но слова ученого по-прежнему справедливы: «Сколько ненужных операций делалось и делается еще и по сие время!» В рамках пленума под председательством ведущего эндокринолога Удмуртии профессора Татьяны ЧЕРНЫШОВОЙ и профессора хирургии Эдуарда ХАЛИМОВА состоялся симпозиум, на котором был представлен 19-летний клинический опыт к.м.н. Сергея ШИШКИНА (Ижевск) в отношении профилактики и реабилитации различных деформаций стопы. Эксперт провел более 27,5 тыс. наблюдений в 15 городах разных регионов России (в Татарстане, Башкортостане, Удмуртской Республике, Пермском крае). Наибольший риск развития осложнений синдрома диабетической стопы связан с вальгусной деформацией стоп (гиперпронированные стопы). Такая деформация встречалась почти у каждого третьего обследованного. В результате происходят изменения биомеханики стоп со снижением их функциональных возможностей, нарушается работа мышечно-венозной помпы и появляются локальные отеки. Важно оценить положение пяточной кости в подтаранном суставе (особенно у беременных), деформация которого приводит к потере опоры на грузовой свод, нарушению балансировки и увеличению энергозатрат. Асимметричный вальгус наблюдается у 10% обследованных с гиперпронацией стоп. Асимметричный вальгус приводит к деформации позвоночника и положения костей таза. Для его диагностики используется метод С. Кузнецова – компьютерная фотоплантография в сочетании с подомакроскопией. Часто обследуемым с вальгусом стоп ставят диагноз «продольное плоскостопие», однако оно встречается довольно редко. При вальгусной деформации первого пальца стопы (*hallux valgus*) возникают гиперкератозы, способствующие присоединению инфекции. Стандартные стельки для коррекции вальгусной деформации стоп малоэффективны. Их необходимо подбирать индивидуально. Не рекомендуется самостоятельное приобретение ортезов, поскольку это может привести к дополнительной травматизации стоп и снижению эффективности реабилитации. С 2006 г. совместно с ИГМА осуществляется просветительская работа среди врачей по подиатрической профилактике осложнений диабетической стопы.

На пленуме прозвучали доклады к.м.н. Елены ЧЕРНЯДЕВОЙ и ректора ИГМА А. Шкляева о сложностях лечения гипотиреоза. Выступающие отметили, что из-за гипотиреоза страдает сердечно-сосудистая система, из-за дисфункции эндотелия развиваются тромбозы, а затем инфаркты и инсульты. Поражается также гепатобилиарная система с появлением гепатозов, желчнокаменной болезни, хронического панкреатита [7].



По окончании пленума Ассоциации эндокринных хирургов участники поделились мнением о мероприятии, а также обозначили не решенные на сегодняшний день проблемы. В частности, профессор С. Стяжкина подчеркнула, что подобные мероприятия полезны для Удмуртии, поскольку обучают не только хирургов, но и эндокринологов, врачей функциональной диагностики и других специальностей современным подходам к лечению пациентов с заболеваниями ЩЖ. Существуют разные школы, разные подходы. Проблема оперативного лечения остается. Одни предлагают тиреоидэктомию, другие – гемитиреоидэктомию, третьи – субтотальную резекцию. Между хирургами-онкологами идут споры, надо ли оперировать на ранних стадиях РЩЖ. Любое вмешательство – это ущерб здоровью. После удаления щитовидной железы развивается длительный послеоперационный гипотиреоз, а снижение функции щитовидной железы – жизнеугрожающая проблема. Работа Ольги СУРНИНОЙ доказала, что поражаются многие органы и системы, особенно у женщин. У женщин довольно часто встречаются узловые и фиброзные мастопатии. Поэтому необходимо задуматься, надо ли оперировать больного с очаговым поражением щитовидной железы, когда его

оперировать и в каком объеме. «Мы сторонники гемитиреоидэктомии», – подчеркнула профессор С. Стяжкина. Великий американский хирург Джордж Крайль писал: «Я не удаляю щитовидную железу, я ее краду». Известно, что после операции больного всю жизнь будут преследовать симптомы, требующие лечения. Снижается не только качество, но и продолжительность жизни. Еще одна проблема – токсическая аденома щитовидной железы (болезнь Пламмера). Надо ли удалять вторую долю? Надо ли оперировать пожилого больного, если нет компрессии органов шеи?

Подводя итоги пленума, президент Ассоциации эндокринных хирургов, начальник кафедры и клиники факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, член-корреспондент РАН Павел РОМАЩЕНКО предостерег от опасности дискредитации новой методики в неумелых руках. Эндоскопические вмешательства малоинвазивными не являются, тиражировать их пока рано.

Пленум дал толчок развитию эндокринохирургии в Удмуртии, а дискуссия по его материалам продолжится на очередных «Калининских чтениях», которые состоятся 29 и 30 сентября 2023 г. в Махачкале. 🌐

Литература

1. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы. Военно-медицинский журнал. 2018; 339 (1): 37–46.
2. Стяжкина С.Н., Черняева Е.В., Карманова В.В. и др. Особенности диагностики и лечения тиреотоксикоза у пациента с тяжелой коморбидной патологией: клинический случай. Пермский медицинский журнал. 2022; 39 (1): 119–123.
3. Стяжкина С.Н., Кирьянов Н.А., Зайцев Д.В. и др. Клинический случай развития тромбоза после тиреоидэктомии на фоне сопутствующих заболеваний. Пермский медицинский журнал. 2023; 40 (1): 136–141.
4. Стяжкина С.Н., Черняева Е.В., Чернышова Т.Е. и др. Сравнение особенностей качества жизни у пациентов с первичным послеоперационным и с аутоиммунным гипотиреозом. Acta Biomedica Scientifica. 2022; 7 (2): 42–48.
5. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Иванов А.М. и др. Молекулярно-генетические исследования в дооперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных новообразованиями щитовидной железы. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021; 23 (4): 153–160.
6. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Обоснование минимально-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной железе. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2017; 176 (5): 21–28.
7. Шкляев А.Е., Хисамутдинова А.М., Бессонов А.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз вследствие аденомы паращитовидной железы: клиническое наблюдение. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11 (1): 76–80.

Current Problems and Issues of Endocrine Surgery: Based on the Materials of the First Plenum of the Association of Endocrine Surgeons, Held in the Udmurt Republic

B.L. Lichterman, MD, PhD, Prof.¹, S.N. Styazhkina, MD, PhD, Prof.², T.E. Chernyshova, MD, PhD, Prof.², D.R. Shakirova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Izhevsk State Medical Academy

Contact person: Svetlana N. Styazhkina, sstazhkina064@gmail.com

Endocrine surgery is not yet in the register of medical specialties, although there is already a group of surgeons specializing in this treatment of thyroid diseases.

In May of this year, Izhevsk hosted the first plenum of the Board of the Association of Endocrine Surgeons, dedicated to the 90th anniversary of the Izhevsk State Medical Academy. In his welcoming speech, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy with courses in Endocrinology and Hematology, Rector of the Izhevsk State Medical Academy Alexey SHKLYAEV called the plenum a landmark event that will definitely be useful to the surgical service of the republic. Surgeons and scientists from all regions of Russia took part in the event.

Key words: endocrinology, endocrine surgery, thyroid gland, thyroid cancer, foot deformity



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии





Вторая линия терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа: роль ингибиторов дипептидилпептидазы 4 с позиции патогенеза

Сложная патофизиология сахарного диабета 2 типа и его склонность к прогрессированию предусматривают многофакторную стратегию терапии. Значимой роли ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в управлении сахарным диабетом 2 типа с позиции патогенеза было посвящено выступление заведующей кафедрой эндокринологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессора Татьяны Юльевны ДЕМИДОВОЙ, состоявшееся при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» в рамках II Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями» (Москва, 2 ноября 2022 г.).

Сахароснижающая терапия при сахарном диабете (СД) 2 типа должна не только обеспечивать достижение целевых значений гликемического контроля с минимальным риском развития побочных эффектов, но и способствовать длительному поддержанию достигнутых показателей. В связи с этим не теряет своей актуальности персонализированный подход, что означает выбор индивидуальных целей лечения, своевременную его интенсификацию согласно международным и отечественным стандартам. Так, согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) 2022 г., определенным группам пациентов уже на старте показано назначение комбинированной терапии с целью отсрочки утраты гликемического контроля (класс доказа-

тельности А)¹. Основанием данной рекомендации послужили результаты исследования VERIFY, продемонстрировавшего преимущество начальной комбинированной терапии для более быстрого достижения поставленных гликемических целей.

Согласно российским клиническим рекомендациям 2022 г., многофакторное воздействие является основополагающим у взрослых пациентов с СД 2 типа. В них указано, что помимо модификации образа жизни и адекватного контроля углеводного обмена необходимо стремиться достигать целевых показателей артериального давления, липидного обмена, чтобы снизить сердечно-сосудистый риск. Еще в 2021 г. в проекте рекомендаций декларировалось, что на старте лечения СД 2 типа должен иметь место выбор между

моно- и комбинированной терапией из двух сахароснижающих препаратов².

В совместном руководстве экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) 2022 г. для достижения отдаленных целей в виде снижения риска инвалидизации и смерти обозначены четыре основных слагаемых успеха: гликемический контроль, управление сердечно-сосудистыми факторами риска, кардиоренальная протекция, управление весом³. При этом сделан акцент на применении не только эффективных в отношении достижения и удержания целевой гликемии препаратов, включая их комбинации, но и препаратов, обладающих доказанными органопротективными, плейотропными свойствами.

¹ American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care. 2021; 44 (Suppl. 1): S111–S124.

² Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2021 // org.ru/system/files/documents/pdf/klinicheskie_recomendacii_sd2_vzroslye_31.07.2021_final.pdf.

³ Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022; 45 (11): 2753–2786.



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

В качестве первой линии сахароснижающей терапии для пациентов с СД 2 типа традиционно рекомендуется метформин в силу высокой сахароснижающей эффективности, потенциальной способности умеренно снижать массу тела, хорошего профиля безопасности и минимального риска развития гипогликемий.

Особого внимания среди сахароснижающих препаратов заслуживают и ингибиторы дипептидилпептидазы (ДПП-4), которые за счет активации инкретинового ответа воздействуют на одно из главных патогенетических звеньев СД 2 типа. Ингибиторы ДПП-4 позволяют не только улучшить гликемический контроль, в том числе у пожилых пациентов, но и безопасно достичь данной цели.

В руководстве экспертов ADA/EASD 2022 г. указано, что ингибиторы ДПП-4 обладают средней клинической эффективностью, нейтральным влиянием на вес, превосходным профилем безопасности и минимальным риском гипогликемий³.

Раннее назначение комбинации ингибитора ДПП-4 и метформина существенно повышает стойкость гликемического контроля по сравнению с поэтапным подходом.

На сегодняшний день ингибиторы ДПП-4 рекомендованы к применению на всех этапах диабетического континуума – как на старте лечения в виде монотерапии или в комбинации с метформином, так и для его интенсификации в составе двойной или тройной комбинации, в том числе с инсулином.

Комбинация метформина с ингибитором ДПП-4, например ситаглиптином, обеспечивает воздей-

ствии на разные звенья патогенеза СД 2 типа. Метформин в большей степени влияет на уровень глюкозы плазмы натощак, ситаглиптин – на постпрандиальную гликемию. Установлено, что у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7% вклад постпрандиального уровня глюкозы в гликемическую нагрузку составляет более 70%⁴. Поэтому применение на ранней стадии комбинации ситаглиптина и метформина позволяет контролировать не только базальную, но и постпрандиальную гипергликемию без риска развития гипогликемий.

Для каждого из представителей ингибиторов ДПП-4 были проведены рандомизированные клинические исследования сердечно-сосудистой безопасности. Наилучшие результаты в отношении сердечно-сосудистых событий были получены на терапии ситаглиптином в многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании TECOS. «На сегодняшний день ситаглиптин считается наиболее изученным ингибитором ДПП-4 с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности и потенциальных возможностей по улучшению состояния миокарда и почек», – констатировала профессор Т.Ю. Демидова.

Эффективность и безопасность ситаглиптина оценены в многочисленных рандомизированных исследованиях. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ODYSSEE назначение ситаглиптина пациентам, получавшим монотерапию метформином и имевшим неудовлет-

ворительный контроль гликемии, способствовало снижению уровня HbA1c менее 7% в 64,8% случаев⁵. Анализ результатов ряда исследований показал, что у пациентов с СД 2 типа добавление ситаглиптина к разным схемам инсулинотерапии способствовало улучшению гликемического контроля независимо от режима применения инсулина⁶.

Комбинированная терапия ситаглиптином и инсулином при титрации дозы последнего для достижения целевой гликемии приводила к снижению суточной дозы инсулина, клинически значимому уменьшению уровней гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы натощак⁷. Важно, что такая терапия сопровождалась сокращением частоты ночных гипогликемий.

Особый интерес представляют результаты начатого в 2013 г. крупного проспективного исследования GRADE⁸, целью которого было сравнить эффективность основных сахароснижающих препаратов (производных сульфонилмочевины, ингибиторов ДПП-4, агонистов рецепторов глюкокагоподобного пептида 1 и инсулина) при добавлении к метформиону в долгосрочной перспективе. В исследование были включены 5000 пациентов с длительностью диабета менее десяти лет и исходным уровнем HbA1c от 6,8 до 8,5% на терапии метформином в дозе 1000–2000 мг/сут. Больные были рандомизированы в группы глимепирида, ситаглиптина, лираглутида и инсулина ларгин. В качестве оцениваемых параметров выбраны влияние на уровень HbA1c, продолжительность дей-

⁴ Leiter L.A., Ceriello A., Davidson J.A., et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. Clin. Ther. 2005; 27 (Suppl. B): S42–56.

⁵ Valensi P., de Pourville G., Benard N., et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: the ODYSSEE observational study. Diabetes Metab. 2015; 41 (3): 231–238.

⁶ Takai M., Ishikawa M., Maeda H., Kanamori A. Safety and efficacy of adding sitagliptin to insulin in patients with type 2 diabetes: the ASSIST-K study. Diabetes Res. Clin. Pract. 2014; 103 (3) // https://www.researchgate.net/publication/260195007_Safety_and_efficacy_of_adding_sitagliptin_to_insulin_in_patients_with_type_2_diabetes_The_ASSIST-K_study.

⁷ Shankar R.R., Mathieu C., Yu W.B., et al. Patterns of reported nocturnal hypoglycemia in patients (pts) with type 2 diabetes (T2D) intensively treated with insulin glargine (GLAR) with or without sitagliptin (SITA). American Diabetes Association, 2014. Poster 1027-P.

⁸ Nathan D.M., Buse J.B., Kahn S.E., et al. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). Diabetes Care. 2013; 36 (8): 2254–2261.



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

ствия, влияние на осложнения, переносимость, неблагоприятные последствия. Период наблюдения составил 4,8 года.

Большинство (71%) участников исследования достигли первичной конечной точки – $HbA1c \geq 7\%$. Такового достигли 67% пациентов группы инсулина гларгин, 68% – группы лираглутида, 72% – группы глимепирида, 77% – группы ситаглиптина⁹. Частота несоблюдения правил приема препаратов, повлекшего прекращение терапии, была самой высокой в группе глимепирида (20%) и самой низкой в группе инсулина гларгин (13%).

Все сахароснижающие препараты продемонстрировали сопоставимую эффективность при оценке первичных и вторичных метаболических точек.

Преимущество инкретиновой терапии отмечено в отношении снижения артериального давления. В группах ситаглиптина и лираглутида зафиксировано достоверно ($p < 0,001$) более значимое снижение артериального давления по сравнению с группами глимепирида и инсулина гларгин. Кроме того, в группах ситаглиптина и лираглутида не наблюдалась прибавка массы тела. В отношении снижения показателей липопротеинов низкой плотности между группами достоверной разницы не получено.

Между группами лечения также не было получено достоверных различий по частоте достижения комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки MACE (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда,

нефатального инсульта), госпитализаций по причине сердечной недостаточности и общей летальности. «Следовательно, добавление ситаглиптина к метформину обеспечивает хороший прогноз в отношении продолжительности жизни», – подчеркнула докладчик. Резюмируя вышесказанное, профессор Т.Ю. Демидова отметила, что ингибиторы ДПП-4, сочетающие хорошую переносимость с сахароснижающей эффективностью при минимальном риске гипогликемий и без увеличения веса, являются прекрасной терапевтической опцией для большинства пациентов с СД 2 типа. Назначение ингибиторов ДПП-4 в комбинации с метформином на ранней стадии лечения позволяет достигать целевых показателей гликемического контроля с долгосрочным удержанием эффекта.

⁹ Lachin J.M. Results of the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes – A Comparative Effectiveness (GRADE) study. American Diabetes Association, 2021 // <http://digimedupdates.com/ada-81st-annual-scientific-sessions-virtual-meeting-june-25-29-2021-day-4/>.



• 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

Уважаемые коллеги и друзья!

Приглашаем вас принять участие в работе

**IV Съезда Ассоциации интервенционного лечения боли (АИЛБ),
III Съезда Национального общества нейромодуляции в России (НОНР)
25–26 ноября 2023 года в Москве**

- **Важные даты:** прием заявок на доклады — до **04 сентября 2023 года**
предварительная регистрация на сайте — до **20 ноября 2023 года**
регистрация на месте — **25–26 ноября 2023 года**
научная программа — **25–26 ноября 2023 года**
- **Место проведения съезда:** ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России,
конгресс-центр (вход с ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16)
- **Формат мероприятия** — аудиторный
- **Целевая аудитория съезда** — врачи из всех регионов Российской Федерации:
анестезиологи-реаниматологи, неврологи, нейрохирурги, травматологи-ортопеды, ревматологи,
стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, врачи общей практики, терапевты, интервенционные радиологи
Ожидаемое количество участников — до 300 врачей
Ожидается участие в съезде спикеров из Казахстана, Армении, Индии, Израиля, Ирландии, США
- **Ключевые темы:**
 - Организационные аспекты медицины боли
 - Новое в патофизиологии и фармакотерапии боли
 - Диагностика и дифференциальная диагностика у пациентов с хронической болью
 - Физическая терапия пациентов с хронической болью, немедикаментозные и альтернативные методы лечения
 - Головная, лицевая боль, боль в шее
 - Боль в спине и крупных суставах
 - Хроническая тазовая боль
 - «Трудные» болевые синдромы (постинсультная, параплегическая, ишемическая, постгерпетическая боль, хроническая боль у детей)
 - Лечение онкологической боли и боли в конце жизни
 - Хроническая послеоперационная боль
 - Технологии навигации при проведении интервенционных противоболевых процедур
 - Минимально инвазивная хирургия боли
 - Нейромодуляция боли

Участие в работе съезда — бесплатное

**Подробную информацию о вариантах и условиях участия в работе съезда
вы можете найти на нашем сайте: www.scaf-spb.ru**

- **Технический комитет съезда:**
ООО «Семинары, Конференции и Форумы»
телефоны: +7-812-943-36-62, +7-812-339-89-70
e-mail: conference@scaf-spb.ru
сайт: www.scaf-spb.ru



Современная классика терапии сахарного диабета 2 типа

Течение сахарного диабета 2 типа характеризуется развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек, нередко приводящих к инвалидизации и преждевременной смерти. Актуальным возможностям ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в достижении контроля гликемии и профилактике развития сердечной недостаточности и хронической болезни почек был посвящен симпозиум «Современная классика терапии сахарного диабета 2 типа». Симпозиум, организованный компанией AstraZeneca, состоялся под председательством главного эндокринолога Москвы, профессора Михаила Борисовича АНЦИФЕРОВА в рамках X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 24 мая 2023 г.).



Профессор, д.м.н.
Т.Н. Маркова

По словам д.м.н., профессора кафедры эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заведующей эндокринологическим отделением городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы Татьяны Николаевны МАРКОВОЙ, не вызывает сомнений, что здравоохранение будущего – это проактивное, нацеленное на профилактику заболеваний, персонализированное и предиктивное лечение.

Важность ранней диагностики хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Известно, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из основных причин смерти больных сахарным диабетом (СД), однако ранней диагностике заболевания и началу оптимальной фармакотерапии по-прежнему уделяется недостаточно внимания^{1,2}.

Серьезную проблему представляет и хроническая болезнь почек (ХБП). Количество больных ХБП с каждым годом только увеличивается³. При этом ранняя диагностика и вмешательство могут отсрочить развитие терминальной стадии почечной недостаточности на 11 лет, позднее вмешательство – всего на три года⁴.

Именно поэтому при выборе сахароснижающего препарата необходимо уделять внимание его способности положительно влиять на сердечно-сосудистую систему и почки.

В связи с требованием подтверждения сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих

препаратов, введенным в 2008 г., был проведен ряд международных исследований сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), а именно EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE, VERTIS CV. В них была продемонстрирована возможность эмпаглифлозина, канаглифлозина, дапаглифлозина и эртуглифлозина снижать риск госпитализаций по причине сердечной недостаточности (СН)⁵. Наибольший интерес с точки зрения профилактики ХСН представляют результаты исследования DECLARE-TIMI 58, поскольку у 60% его участников имели место факторы сердечно-сосудистого риска. «Результаты именно этого исследования в большей степени можно экстраполировать на клиническую практику для решения вопросов ранней профилактики сердечной недостаточности», – пояснила эксперт.

¹ Lawson C.A., Zaccardi F., Squire I., et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health*. 2019; 4 (8): e406–e420.

² Ghazi L., Yamamoto Y., Riello R.J., et al. Electronic alerts to improve heart failure therapy in outpatient practice: a cluster randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2022; 79 (22): 2203–2213.

³ Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int*. 2019; 96 (5): 1048–1050.

⁴ Gonda T., Murakoshi M. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors-miracle drugs for the treatment of chronic kidney disease irrespective of the diabetes status: lessons from the dedicated kidney disease-focused CREDENCE and DAPA-CKD trials. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 (22): 13749.

⁵ American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Suppl. 1): S1–S298.



Сателлитный симпозиум компании AstraZeneca

Необходимо отметить, что в гайдлайне Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) 2023 г. указаны три представителя ингибиторов НГЛТ-2, снижающих риск госпитализаций по поводу СН, – дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин⁵.

В дальнейших исследованиях была показана эффективность терапии дапаглифлозином (DAPA-HF, DELIVER) и эмпаглифлозином (EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved) у пациентов с СН в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), наличия или отсутствия СД 2 типа.

Кроме того, в ряде исследований дапаглифлозин (DAPA-CKD) и канаглифлозин (CREDENCE) продемонстрировали эффективность в снижении риска прогрессирования почечной недостаточности.

Далее профессор Т.Н. Маркова акцентировала внимание на сложности диагностики фенотипов СН и их патофизиологических различиях⁶. При сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (СНнФВ) снижается сократительная способность левого желудочка (ЛЖ), что примерно в 2/3 случаев приводит к недостаточному сердечному выбросу, служащему причиной развития ишемической болезни сердца, дилатации ЛЖ, ухудшения его сократимости и ремоделирования. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) характеризуется уменьшением наполнения ЛЖ кровью, из-за чего сокращается сердечный выброс, отсутствует дилатация ЛЖ, возникает концентрированная гипертрофия.

СНнФВ и СНсФВ имеют как общие, так и отличные факто-

ры риска развития и сопутствующие заболевания. Одними из причин возникновения СНнФВ являются перегрузка объемом, миокардит, инфаркт миокарда. В развитие СНсФВ свою лепту вносят хроническая обструктивная болезнь легких, возраст, воспаление.

В российском исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН установлено, что при СНсФВ по сравнению с СНнФВ более высокая частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ), ХБП, ожирения, СД, дислипидемии и наименьшая – инфаркта миокарда. У 28% пациентов с ХСН имел место СД. Согласно классификации ADA, разработанной совместно с Европейским обществом кардиологов в сотрудничестве с Ассоциацией по сердечной недостаточности, выделяют четыре стадии СН – А, В, С и D⁷. Стадия А характеризуется высоким риском развития СН и отсутствием структурных или функциональных изменений и симптомов изменений в сердце. Пациентам с СД, АГ, дислипидемией, ожирением, ишемической болезнью сердца при подозрении на СН рекомендуется определять концентрацию натрийуретических пептидов (NT-proBNP) и тропонина.

Следует отметить, что в руководстве Американской кардиологической ассоциации, Американского колледжа кардиологов и Американского общества сердечной недостаточности 2022 г. ингибиторы НГЛТ-2 рекомендованы для всех стадий и типов СН, при этом для стадии А – только иНГЛТ-2⁸. Однако, согласно результатам исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН, в России только 17% больных получают ингибиторы НГЛТ-2 для лечения СН.

Согласно алгоритму диагностики, предложенному Европейским обществом кардиологов, при подозрении на СН прежде всего следует определить уровень NT-proBNP, после чего провести эхокардиографию (ЭхоКГ), а затем установить фенотип СН⁹.

По словам профессора Т.Н. Марковой, при установлении фенотипа ХСН существуют дискуссионные моменты. Один из них – должен ли эндокринолог выявлять сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса?

В конце 2022 г. в Москве под руководством профессора М.Б. Анциферова стартовал проект по ранней диагностике СН и ХБП у госпитализированных пациентов с СД. Проект завершен и сейчас находится на стадии статистической обработки полученных данных.

В реализации проекта также участвовали специалисты эндокринологического отделения городской клинической больницы № 52.

Далее профессор Т.Н. Маркова представила результаты исследования динамики распространенности ХСН у пациентов с СД 2 типа, госпитализированных в эндокринологическое отделение городской клинической больницы № 52.

Критерии включения в исследование: наличие СД 2 типа, возраст 50 лет и старше, стаж СД 2 типа более трех лет.

Проведен одноцентровой ретроспективный анализ данных стационарных карт госпитализированных пациентов с СД 2 типа в 2019 и 2023 г. Первую группу составили 60 больных, у которых в 2019 г. диагностика ХСН проводилась по клинической картине и результатам ЭхоКГ. Вторую группу составили 60 пациентов, которым в 2023 г. ХСН диагностировали по результатам

⁶ Bloom M.W., Greenberg B., Jaarsma T., et al. Heart failure with reduced ejection fraction. Nat. Rev. Dis. Primers. 2017; 3: 17058.

⁷ Pop-Busui R., Januzzi J.L., Brummer D., et al. Heart failure: an underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2022; 45 (7): 1670–1690.

⁸ Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2022; 79 (17): e263–e421.

⁹ McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 2021; 42 (36): 3599–3726.



определения уровня NT-proBNP и ЭхоКГ с рядом обязательных показателей, согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов 2022 г. для верификации диагноза ХСН с сохраненной ФВЛЖ. Диагноз ХБП устанавливали при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² или соотношении «альбумин/креатинин» 3 мг/ммоль и более (A2 и более). Группы исследования были сопоставимы по возрасту, полу и стажу СД 2 типа. Диагноз ХСН у госпитализированных в 2019 г. на момент поступления в эндокринологическое отделение клиники имел место в 31,7% случаев, у госпитализированных в 2023 г. – в 45,0% случаев. Диагноз ХСН при поступлении подтвержден у 28,3% пациентов первой группы и у 33,3% пациентов второй группы. Таким образом, диагноз ХСН был снят у 3,3% пациентов, госпитализированных в 2019 г., и у 11,7% пациентов, госпитализированных в 2023 г.

В 2019 г. за последние 12 месяцев ЭхоКГ выполнялась 1,7% пациентов, в 2023 г. – 36,7%. За время госпитализации ЭхоКГ проведена 20% обследованных в 2019 г. и 100% обследованных в 2023 г. ($p < 0,001$).

Впервые при госпитализации ХСН выявлена у 25,0% пациентов первой группы и 28,3% пациентов второй группы.

На момент выписки из эндокринологического отделения диагноз

ХСН имел место у 56,7% госпитализированных в 2019 г. и 58,3% госпитализированных в 2023 г.

Диагноз ХБП в момент поступления в эндокринологическое отделение больницы в медицинской документации был указан у 23,3% госпитализированных в 2019 г., у 71,7% – в 2023 г.

При госпитализации диагноз ХБП С3а и менее и/или A2 и более впервые был установлен 31,7% пациентов первой группы и 11,7% пациентов второй группы.

На момент выписки из эндокринологического отделения больницы ХБП С3а и менее и/или A2 и более имела место у 46,7% госпитализированных в 2019 г. и 58,3% госпитализированных в 2023 г.

Распространенность ХБП С3а и менее и/или A2 и более у больных ХСН при выписке составила 35,0 и 26,7% случаев в первой и второй группах соответственно. Терапию ингибиторами НГЛТ-2 получали 14,7% госпитализированных в 2019 г. и 88,6% госпитализированных в 2023 г.

Анализ данных за 2023 г. в отношении встречаемости ХСН показал, что 62,9% пациентов страдали ХСН с сохраненной ФВЛЖ, 34,3% – ХСН с промежуточной ФВЛЖ, 2,9% – ХСН со сниженной ФВЛЖ. Пациенты с установленным диагнозом ХСН при выписке ($n = 35$) и пациенты без ХСН при выписке ($n = 25$) были сопоставимы по возрасту, стажу СД 2 типа, индексу массы тела, уровню гликирован-

ного гемоглобина, распространенности продвинутых стадий ХБП.

Аналогичные данные получены в отношении лиц с ХСН с сохраненной ФВЛЖ ($n = 22$) и лиц с ХСН с промежуточной и низкой ФВЛЖ ($n = 13$). При анализе ROC-кривых зависимости вероятности развития СНсФВ установлено, что уровень NT-proBNP более 105 пг/мл – основной предиктор раннего выявления данной патологии у больных СД.

По результатам исследования были сделаны следующие выводы:

- 1) современные стандарты способствовали диагностике ХСН у 58,3% госпитализированных в эндокринологическое отделение городской клинической больницы № 52;
- 2) при верификации ХСН в 2023 г. у 35,0% зафиксирована продвинутая стадия ХБП;
- 3) в 2023 г. по сравнению с 2019 г. не выявлено увеличения распространенности ХСН;
- 4) практически всем пациентам с установленным в 2023 г. диагнозом ХСН назначались ингибиторы НГЛТ-2 – 88,6 против 14,7% соответственно.

Завершая выступление, профессор Т.Н. Маркова констатировала, что важность ранней диагностики ХСН и ХБП у пациентов с СД 2 типа не требует доказательств, а назначение препаратов с подтвержденным влиянием на развитие и течение ХСН и ХБП по-прежнему остается актуальной проблемой.



Ключевые аспекты ведения пациента с сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью

Реальность такова, что сердечная недостаточность наряду с традиционными осложнениями в виде инфаркта миокарда и инсульта вышла на лидирующие позиции в качестве частого и раннего осложнения СД 2 типа. Согласно данным, представленным членом-корреспондентом РАН, д.м.н., профессором, заведующей кафедрой пропедевтики внутрен-

них болезней медицинского факультета и кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации Российского университета дружбы народов Жанной Давидовой КОБАЛОВОЙ, в течение жизни СН развивается у каждого третьего пациента с СД 2 типа, радикально ухудшая прогностическую траекторию. Риск госпи-



Сателлитный симпозиум компании AstraZeneca

тализации по поводу СН повышается в два-три раза при наличии нефропатии.

По оценкам, пятилетняя выживаемость больных СД 2 типа без ХСН составляет 80%, с ХСН – только 12%. Именно сердечная недостаточность – основной исход, при котором сахароснижающие препараты могут снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако сахароснижающие препараты существенно различаются по влиянию на развитие и прогрессирование СН.

Несомненно, ключевая роль в предупреждении развития СН у больных диабетом принадлежит эндокринологам. «Эндокринологи должны назначать пациентам с сахарным диабетом ингибиторы НГЛТ-2 с целью профилактики развития сердечной недостаточности», – констатировала эксперт. В кардиологическом сообществе ведется серьезная дискуссия по изменению классификации сердечной недостаточности. Предлагаемая в России классификация ХСН включает четыре стадии: стадия 0 – высокий риск СН, стадия 1, А – предсердечная недостаточность, стадия 2, В – проявляющаяся клинически СН, стадия 3, С – далеко зашедшая, клинически тяжелая СН.

Оценивалось влияние включения в диагностику СН кардиобиомаркеров NT-proBNP и тропонина Т, а также ЭхоКГ¹⁰. Оценка биомаркеров позволяла изменить стадию ХСН с А на В у каждого пятого пожилого пациента.

Для выявления высокого риска возникновения СН и потенциальной пользы ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа доказана

эффективность четырех биомаркеров – уровней NT-proBNP, тропонина Т, С-реактивного белка и гипертрофии ЛЖ по результатам ЭКГ¹¹. Ингибиторы НГЛТ-2 продемонстрировали наибольшую эффективность при риске развития СН три и четыре балла (один балл – один повышенный биомаркер).

На сегодняшний день ФВЛЖ не считается важным параметром в управлении ХСН. Ее значения варьируются в зависимости от метода оценки.

Новым глобальным трендом считается фенотипирование. Оно рассматривается как инструмент для лучшего выбора терапии.

Оценка по таким параметрам, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, фибрилляция предсердий, функция почек и электролиты, позволяет определить девять клинических профилей пациентов с СНнФВ¹². Согласно консенсусу Европейского общества кардиологов 2021 г., ингибиторы НГЛТ-2 рекомендованы для применения практически при всех этих профилях.

ДАРА-НФ стало первым плацебо-контролируемым рандомизированным клиническим исследованием эффективности и безопасности дапаглифлозина у пациентов с хронической СНнФВ вне зависимости от статуса СД 2 типа¹³. В исследование были включены 4774 больных в возрасте 18 лет и старше с СНнФВ, СД 2 типа и без него. Участников исследования рандомизировали в соотношении 1:1 на группу дапаглифлозина в дозе 10 мг и группу плацебо. Данные опции добавляли к стандартному лечению.

Первичной конечной точкой выбрана комбинация сердечно-сосудистой смерти и ухудшения СН (госпитализация или экстренное обращение). Ключевыми вторичными точками стали изменение через восемь месяцев общего балла по Канзасскому опроснику для больных ХСН, сердечно-сосудистая смерть, общая летальность, а также комбинация событий, свидетельствующих об ухудшении функции почек (снижение СКФ на 50% и более, терминальная стадия ХБП, потребность в диализе или трансплантация почки, почечная смерть).

Принципиальным результатом исследования ДАРА-НФ стало превосходство дапаглифлозина перед плацебо в достижении первичной конечной точки. Так, дапаглифлозин снижал риск событий как у пациентов с СД 2 типа, так и без него (отношение риска (ОР) 0,75 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,63–0,90 и 0,73 (0,60–0,88) соответственно)¹⁴. Дапаглифлозин также уменьшал риск смерти от любых причин по вторичной конечной точке у лиц как с СД 2 типа, так и без него (ОР 0,78 (95% ДИ 0,63–0,97) и 0,88 (95% ДИ 0,70–1,12)).

Хроническая болезнь почек и сахарный диабет – часто встречающиеся патологии у больных ХСН. Согласно данным российского исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН, ХБП имела место у 44% пациентов с СНнФВ, у 39% – с СНнФВ, у 52% – с СНсФВ.

«Хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа и хроническая болезнь почек – это три лица одной болезни. Ингибиторы НГЛТ-2 дают возможность

¹⁰ Jia X., Al Rifai M., Ndumele C.E., et al. Reclassification of pre-heart failure stages using cardiac biomarkers: the ARIC Study. *J. Am. Coll. Cardiol. HF.* 2023; 11 (4): 440–450.

¹¹ Pandey A., Vaduganathan M., Patel K.V., et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. *JACC Heart Fail.* 2021; 9 (3): 215–223.

¹² Rosano G.M.C., Allen L.A., Abidin A., et al. Drug layering in heart failure: phenotype-guided initiation. *JACC Heart Fail.* 2021; 9 (11): 775–783.

¹³ McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (21): 1995–2008.

¹⁴ Petrie M.C., Verma S., Docherty K.F., et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA.* 2020; 323 (14): 1353–1368.



контролировать все три заболевания», – подчеркнула профессор Ж.Д. Кобалава.

Согласно новой концепции, СНсФВ не является болезнью диастолической дисфункции. Это системное заболевание, характеризующееся воспалением, микрососудистой дисфункцией с неблагоприятными последствиями в отношении многих органов.

Диабетический фенотип – один из очерченных фенотипов СНсФВ¹⁵.

В консенсусе Американского колледжа кардиологов 2023 г. даны ответы на диагностические вопросы^{16, 17}. Например, у пациента с одышкой и/или отеками, с ФВЛЖ 50% и более прежде всего нужно исключить некардиаль-

ные мимикрирующие состояния, а при их наличии – определить причину (заболевание почек, печени, венозная недостаточность). В случае их отсутствия следует исключить состояния, мимикрирующие СНсФВ (инфильтративную кардиомиопатию, гипертрофическую кардиомиопатию, болезни перикарда, клапанную патологию, СН с высоким сердечным выбросом). Только исключив данные состояния, можно заподозрить истинную сердечную недостаточность.

Клиническими подсказками наличия мимикрирующих заболеваний являются очень высокий уровень NT-proBNP при низком балле по шкале H2FPEF, низкий вольтаж на ЭКГ, невозможность титровать

или инициировать нейрогуморальную терапию, заметные мышечные или неврологические отклонения.

После исключения мимикрирующих состояний следует помнить о множественных патофизиологических фенотипах СНсФВ. Иногда можно выделить ведущий фенотип, но в большинстве случаев фенотипы перекрываются.

Эксперт уточнила, что в проекте рекомендаций Российского общества кардиологов по СН отмечено, что для снижения риска госпитализаций из-за ХСН или смерти (IA) у пациентов с СНсФВ рекомендуется рассмотреть возможность приема дапаглифлозина или эмпаглифлозина.



Профессор, д.м.н.
И.Н. Бобкова

Кардио-рено-метаболический подход к терапии сахарного диабета 2 типа

го медицинского университета им. И.М. Сеченова Ирина Николаевна БОБКОВА, хроническая болезнь почек является мультидисциплинарной проблемой, поскольку риск ее развития повышается при таких заболеваниях, как СД (50%), ожирение (10–20%), АГ (23%), ССЗ (38%)¹⁸. В свою очередь пациенты с СД 2 типа подвержены высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ХСН и ХБП.

На сегодняшний день становится очевидным, что терапия СД 2 типа должна выйти за пределы глюко-

зоцентричного подхода и перейти на кардио-рено-метаболический. Несмотря на высокую распространенность, ХБП плохо диагностируется, что приводит к увеличению показателей смертности. Так, с 1997 по 2017 г. смертность среди больных ХБП возросла на 41,5%¹⁹. Влияние на факторы риска замедляет прогрессирование ХБП. Установлено, что риск смерти от всех причин у пациентов с более интенсивным контролем артериального давления снижался на 14%, риск почечных осложнений у лиц с более интенсивным контролем гликемии – на 20%^{20, 21}.

¹⁵ Lindman B.R. The diabetic heart failure with preserved ejection fraction phenotype: is it real and is it worth targeting therapeutically? *Circulation*. 2017; 135 (8): 736–740.

¹⁶ Borlaug B.A., Sharma K., Shah S.J., Ho J.E. Heart failure with preserved ejection fraction: JACC scientific statement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023; 81 (18): 1810–1834.

¹⁷ Kittleson M.M., Panjrath G.S., Amancherla K., et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on management of heart failure with preserved ejection fraction: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023; 81 (18): 1835–1878.

¹⁸ Кам-Тао Ли Ф., Гарсия-Гарсия Г., Луи С-Ф. и др. Здоровье почек всем и везде: от профилактики до равного доступа к медицинской помощи. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (6): 4–14.

¹⁹ Kovesdy C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int. Suppl.* (2011). 2022; 12 (1): 7–11.

²⁰ Malhotra R., Nguyen H.A., Benavente O., et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2017; 177 (10): 1498–1505.

²¹ Zoungas S., Arima H., Gerstein H.C., et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (6): 431–437.



Положительное влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на уменьшение заболеваемости ХБП было продемонстрировано более 20 лет назад, однако, по словам эксперта, потребность в оптимизации лечения сохраняется.

Несмотря на то что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II являются стандартной терапией ХБП, только 21% больных получают эти препараты²². Более 55% пациентов в США и Японии применяют субоптимальные дозы блокаторов РААС²³. Рост распространенности ХБП и показателей смертности требует поиска новых методов нефропротекции.

Проведенные за последние десятилетия исследования кардиоренальных исходов у пациентов с диабетической нефропатией дают основание утверждать, что ингибиторы НГЛТ-2 являются следующим шагом на пути к снижению риска прогрессирования ХБП и оптимизации результатов лечения.

Наиболее изученным представителем ингибиторов НГЛТ-2 считается дапаглифлозин. В ряде крупномасштабных исследований, таких как DECLARE и DAPA-CKD, дапаглифлозин продемонстрировал кардиоренальную защиту (от профилактики до лечения) у лиц с и без СД 2 типа.

Знаковым стало исследование DECLARE-TIMI 58, в перечень первичных конечных точек эф-

фективности которого был включен комбинированный показатель сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН²⁴. Из 17 160 участников порядка 60% страдали СД 2 типа и имели факторы риска развития ССЗ. Вторичными конечными точками была комбинация событий, свидетельствующих об ухудшении функции почек (снижение расчетной СКФ (рСКФ) на 40% и более (до < 60 мл/мин/1,73 м²), терминальная почечная недостаточность, почечная или сердечно-сосудистая смерть).

Результаты исследования подтвердили протективные эффекты дапаглифлозина в отношении кардиоренальных исходов. Дапаглифлозин снижал риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН на 17%, почечных исходов – на 47%. Кроме того, дапаглифлозин приводил к большему регрессу макроальбуминурии^{25, 26}. Важной частью проведенного субанализа результатов стало получение данных об эффективности дапаглифлозина в отношении снижения риска прогрессирования ХБП независимо от исходного уровня гликированного гемоглобина²⁶.

Исследование DAPA-CKD стало первым по оценке роли дапаглифлозина в профилактике неблагоприятных исходов при ХБП²⁷. В рандомизированное двойное слепое параллельное групповое плацебо-контролируемое исследование включали пациентов с диабетической и недиа-

бетической ХБП, рСКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м² и соотношением «альбумин/креатинин» в моче от 200 до 5000 мг/г. Всего в исследование приняли участие 4304 человека, 67,5% из которых страдали СД 2 типа. Они были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут и группу плацебо. Медиана наблюдения составила 2,4 года.

Результаты исследования DAPA-CKD продемонстрировали способность дапаглифлозина в отличие от плацебо снижать первичную конечную точку (рСКФ на 50% и более, терминальная стадия почечной недостаточности, почечная или сердечно-сосудистая смерть) у больных ХБП как диабетического, так и недиабетического генеза^{27, 28}. Было показано, что на 19 пролеченных предотвращено одно событие.

В группе дапаглифлозина реже фиксировались сердечно-сосудистая смерть или госпитализации по поводу СН, а также смерть от любой причины²⁸.

Важно, что в исследованиях DECLARE-TIMI 58 и DAPA-CKD был подтвержден хороший профиль безопасности дапаглифлозина^{25, 27}.

«Сегодня наряду с эффективностью доказана безопасность применения ингибиторов НГЛТ-2. Препараты этой группы не только контролируют сахарный диабет, но и тормозят развитие хронической болезни почек и сердечно-сосудистых осложнений», – отметил профессор И.Н. Бобкова в заключение. 🌐

²² Carpio E.M., Ashworth M., Asgari E., et al. Hypertension and cardiovascular risk factor management in a multi-ethnic cohort of adults with CKD: a cross sectional study in general practice. *J. Nephrol.* 2022; 35 (3): 901–910.

²³ Kanda E., Rastogi A., Murohara T., et al. Clinical impact of suboptimal RAASi therapy following an episode of hyperkalemia. *BMC Nephrol.* 2023; 24 (1): 18.

²⁴ Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am. Heart J.* 2018; 200: 83–89.

²⁵ Wiviott S.D., Raz I., Sabatine M.S. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Reply. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (19): 1881–1882.

²⁶ Mosenzon O., Wiviott S.D., Cahn A., et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (8): 606–617.

²⁷ Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R., et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (15): 1436–1446.

²⁸ Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (1): 22–31.

Сиофор® метформин

500 мг · 850 мг · 1000 мг



В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет¹

Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии^{1*}

Благоприятно воздействует на липидный обмен¹



КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ^{1,2}

ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ПРЕДИАБЕТЕ¹

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Сиофор® 500 П N013673/01-270122, Сиофор® 850 П N013674/01-020222, Сиофор® 1000 ПС-002180-080621.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. (дополненный), М., 2021

* В монотерапии. ** У пациентов с хронической болезнью почек или сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска рекомендуется персонализированный подход.

Краткая информация по медицинскому применению. Торговое название: Сиофор®500/850/1000. **Международное непатентованное название:** метформин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой. **Показания к применению (Сиофор®500/850/1000):** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для адекватного контроля концентрации глюкозы в плазме крови при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином; у детей старше 10 лет в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином. **Профилактика сахарного диабета 2 типа** у пациентов с преддиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или любому из вспомогательных веществ в составе препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, лактоацидоз (в том числе, и в анамнезе); почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина [КК] менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных или мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (в том числе ангиография или урография); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе); беременность. **С осторожностью:** детский возраст от 10 до 12 лет; в период грудного вскармливания; у пациентов старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза); у пациентов с почечной недостаточностью (КК 30-59 мл/мин). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Взрослые с нормальной функцией почек (КК \geq 90 мл/мин). Монотерапия или в составе комбинированной терапии в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа. Обычная начальная доза составляет 500 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Через каждые 10-15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов определения концентрации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению количества и уменьшению выраженности нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500 - 2000 мг/сут. Для уменьшения нежелательных реакций со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000 - 3000 мг/сутки, могут быть переведены на прием другого препарата метформина в дозировке 1000 мг. В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического препарата: необходимо прекратить прием другого препарата и начинать прием препарата Сиофор® в дозе, указанной выше. В комбинации с инсулином. Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Сиофор® составляет 500 мг 2-3 раза в сутки, разделенная на 2-3 приема. При необходимости приема метформина в дозе 1700 мг пациенты могут быть переведены на прием препарата метформина в дозировке 850 мг. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. Применение препарата в особых клинических группах пациентов. **Пожилые пациенты.** Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек (определение концентрации креатинина в плазме крови не менее 2-4 раз в год). Пациенты с нарушенной функцией почек. Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний/факторов риска, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Пациенты с КК 30-44 мл/мин: начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг, разделенная на 2 приема. Для пациентов с КК 45-59 мл/мин максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема, а начальная доза в большинстве случаев — в 2 раза меньше максимальной дозы. Функция почек (определение КК) должна оцениваться до начала терапии метформинем, а затем не реже 1 раза в год. У пациентов с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функцию почек следует контролировать чаще (каждые 3-4 месяца). Если КК ниже 30 мл/мин, прием метформина должен быть немедленно прекращен. Продолжительность лечения. Препарат Сиофор® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие.** Нарушения со стороны нервной системы. Часто: нарушение вкуса (металлический привкус во рту). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти нежелательные реакции часто возникают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самопроизвольно. Для предотвращения симптомов дозу препарата рекомендуется распределить на 2-3 приема во время или после основных приемов пищи. Постепенное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны ЖКТ. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень редко: кожные реакции, например, эритема, зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны обмена веществ и питания. Очень редко: лактоацидоз (требует прекращения лечения). Симптомы лактоацидоза — (см. раздел «Особые указания»). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у пациента метаболической патологии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Очень редко: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Детский возраст. Согласно данным, полученным в ходе постмаркетингового применения и результатам контролируемых клинических исследований, при применении метформина в течение 1 года у детей в возрасте 10-16 лет характер и выраженность нежелательных реакций сопоставима с таковыми для взрослых. **Условия отпуска.** Подробная информация овереджена в инструкции по применению препаратов Сиофор® 500 П N013673/01-270122, Сиофор® 850 П N013674/01-020222, Сиофор® 1000 ПС-002180-080621. Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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



L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



RU-LTh-05-2023-v1-print Обновлено: июнь 2023

Краткая информация по медицинскому применению препаратов L-Тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. Показания: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб; после достижения эутиреоидного состояния антиэутиреоидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Режим дозирования:** суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. Суточную дозу левотироксина натрия принимают внутрь утром натощак, по крайней мере за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяют в суточной дозе 1,6-1,8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу левотироксина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде (10-15 мл) до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата и дают запивать дополнительно небольшим количеством жидкости (5-10 мл). У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени – на 12,5 мкг каждые 2 недели, и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия применяют в комплексной терапии с антиэутиреоидными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. Таблетку можно разделить на две равные части. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левотироксину натрия и/или любому из вспомогательных веществ препарата; нелеченный тиреотоксикоз; нелеченная недостаточность надпочечников; нелеченная гипопитуитарная недостаточность; применение в период беременности в комбинации с антиэутиреоидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии; при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы), у пациентов с предрасположенностью к психотическим реакциям. **Побочные действия:** при правильном применении препаратов L-Тироксин Берлин-Хеми под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека. **Условия отпуска:** по рецепту.

* Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов
L-Тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-100423,
L-Тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-100523,
L-Тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-160523,
L-Тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807/08-100523,
L-Тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-150523.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини"
123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ "Башня на Набережной", блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>
Информация для специалистов здравоохранения.