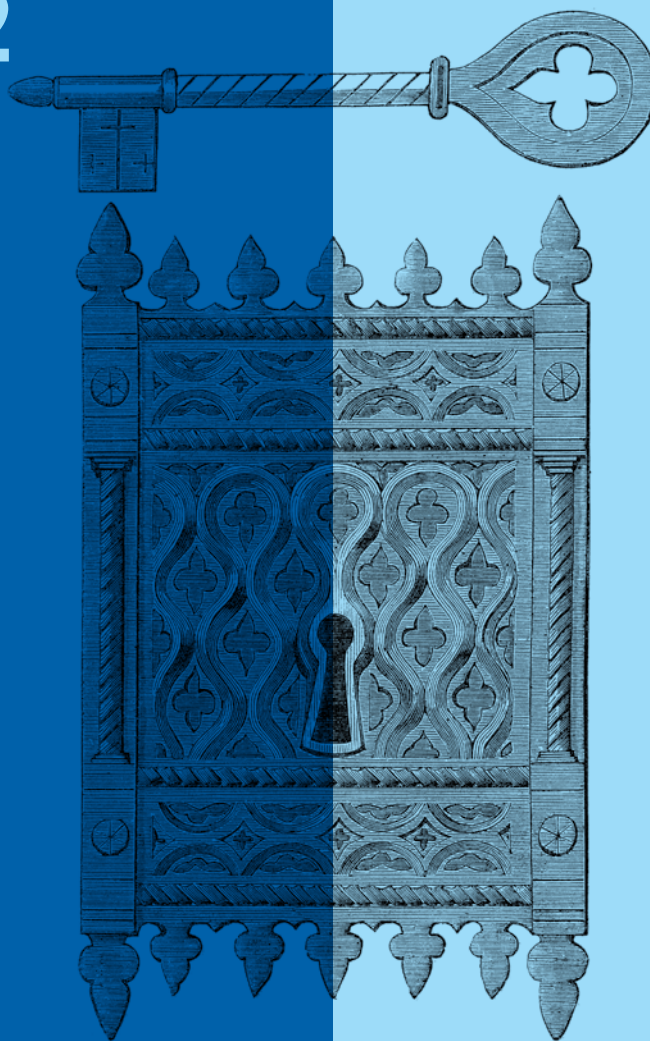


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 19 ТОМ 18
2022

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №3

Анализ динамики
вариабельности
ритма сердца
и артериального
давления
при разных вариантах
инсулинотерапии

6

Перспективы применения
противодиабетических
препаратов
при болезни Паркинсона

32

Актуальный подход
к лечению неалкогольной
жировой болезни печени
у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа

52



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

17

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



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



Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 19.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 19.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, 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. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Клинические исследования

- В.И. КУДИНОВ, Е.В. САЛАЙЧУК, М.С. ЛАНКИНА,
А.В. КОЦКАЯ, В.П. ТЕРЕНТЬЕВ, Е.В. ПАЩЕНКО,
Н.А. КОРСУН
Вариабельность ритма сердца и артериального давления
при разных вариантах инсулинотерапии у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца 6
- Е.Н. ЮЩУК, А.М. МКРТУМЯН, М.М. ЩЕРБАК,
О.В. КРИКУНОВА, А.С. ДОРОВСКИХ, И.А. АВЕРКОВА
Новый подход к лечению пациентов
с сахарным диабетом 2 типа
и сердечной недостаточностью неишемического генеза 12

Клиническая практика

- А.В. БАЛАШОВА, И.В. ГЛИНКИНА, В.В. ФАДЕЕВ,
А.В. ОДЕРИЙ, А.С. ШЫМАН, А.В. СУЧКОВ, Н.Н. ГРОМОВА
Пожилые пациенты с сахарным диабетом 2 типа,
проживающие в доме престарелых: опыт одного центра 20

Лекции для врачей

- А.Ю. ТРОШНЕВА, О.С. ЛЕВИН, А.С. АМЕТОВ
Взаимосвязь болезни Паркинсона
и сахарного диабета 2 типа 32
- М.М. ТАНАШЯН, К.В. АНТОНОВА, А.С. МАЗУР,
Н.Е. СПРЫШКОВ
Неврологические заболевания и остеопороз 42

Медицинский форум

- Сахарный диабет 2 типа и неалкогольная жировая болезнь
печени: взгляд эндокринолога 52

Contents

Clinical Studies

- V.I. KUDINOV, E.V. SALAICHUK, M.S. LANKINA,
A.V. KOTSKAYA, V.P. TERYTYEV, E.V. PASHCHENKO,
N.A. KORSUN
Heart Rate Variability and Blood Pressure Variability
in Different Variants of Insulin Therapy in Patients
with Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease
- Ye.N. YUSHCHUK, A.M. MKRTUMYAN, M.M. SHCHERBAK,
O.V. KRKUNOVA, A.S. DOROVSKIKH, I.A. AVERKOVA
A New Approach in the Treatment of Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus
and Non-Ischemic Heart Failure

Clinical Practice

- A.V. BALASHOVA, I.V. GLINKINA, V.V. FADEEV,
A.V. ODERIY, A.S. SHYMAN, A.V. SUCHKOV, N.N. GROMOVA
Elderly Diabetic Patients in Nursing Homes:
One Center Experience

Clinical Lectures

- A.Yu. TROSHNEVA, O.S. LEVIN, A.S. AMETOV
The Relationship Between Parkinson's Disease
and Type 2 Diabetes Mellitus
- M.M. TANASHYAN, K.V. ANTONOVA, A.S. MAZUR,
N.Ye. SPRYSHKOV
Neurological Diseases and Osteoporosis

Medical Forum

- Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease:
an Endocrinologist's View



В терапии сахарного диабета с **Субеттой** возможно больше!



Добавление Субетты в комбинированную терапию сахарного диабета 2 типа способствует:

- повышению чувствительности тканей к инсулину (активирует рецептор инсулина, увеличивает захват глюкозы миоцитами) [1,2]
- дополнительному снижению HbA1c от 0,4% до 1,1 % в зависимости от исходного уровня гликемии [2]
- улучшению контроля гликемии: доля пациентов достигших ответа на терапию по международным критериям составляет 71,37%* [2]

Субетта – комбинированный лекарственный препарат гипогликемического действия с эндотелиопротективными свойствами [1]

1. Инструкция по медицинскому применению препарата – ЛП-Н (000028) – (РГ – RU) – 181219

2. Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. No 2. С. 12–17. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-2-12-17

*Доля пациентов, у которых уровень HbA1c снизился на 0,3% и более через три месяца комплексной терапии (с добавлением препарата Субетта), составила 71,37%. Согласно международным данным, снижение HbA1c на 0,3% и более свидетельствует о положительном ответе на терапию. Исследования: 1) Kim H.J., Jung T.S., Jung J.H. et al. Improvement of glycemic control after re-emphasis of lifestyle modification in type 2 diabetic patients reluctant to additional medication // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54. No 2. P. 345–351. 2) Bloomgarden Z. Beyond HbA1c // J. Diabetes. 2017. Vol. 9. No 12. P. 1052–1053. 3) Chehregosha H., Khamseh M.E., Malek M. et al. A view beyond HbA1c: role of continuous glucose monitoring // Diabetes Ther. 2019. Vol. 10. No 3. P. 853–863

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»

127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9 | Тел./факс: 8 (495) 684 43 33

Информация для специалистов здравоохранения

Реклама



www.materiamedica.ru



¹ Ростовский
государственный
медицинский
университет

² Ростовская
областная
клиническая
больница

Вариабельность ритма сердца и артериального давления при разных вариантах инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца

В.И. Кудинов, к.м.н.¹, Е.В. Салайчук¹, М.С. Ланкина, к.м.н.^{1, 2}, А.В. Коцкая², В.П. Терентьев, д.м.н.¹, Е.В. Пащенко, к.м.н.^{1, 2}, Н.А. Корсун, к.м.н.²

Адрес для переписки: Владимир Иванович Кудинов, endo-kudinov@mail.ru

Для цитирования: Кудинов В.И., Салайчук Е.В., Ланкина М.С. и др. Вариабельность ритма сердца и артериального давления при разных вариантах инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (19): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-19-6-11

Ранними признаками кардиоваскулярной диабетической автономной нейропатии являются нарушения variability сердечного ритма и артериального давления вследствие частых гипогликемических состояний. Аналоги инсулина человека характеризуются низким риском развития гипогликемий и, возможно, меньшим риском развития и прогрессирования автономной нейропатии. В связи с этим особый интерес может представлять первый и единственный на сегодняшний день комбинированный препарат аналогов инсулина человека – инсулина деглудек и инсулина аспарт.

Цель исследования – сравнить изменение variability сердечного ритма и артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца на фоне использования фиксированной комбинации инсулина деглудек и инсулина аспарт и человеческих генно-инженерных инсулинов в базис-болюсном режиме.

Материал и методы. Обследовано 56 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, у которых имела место нарушенная variability ритма сердца и артериального давления при нормальных значениях классических кардиоваскулярных тестов.

Первую группу составили 27 больных, продолживших получать в базис-болюсном режиме человеческие генно-инженерные инсулины, вторую группу – 29 человек, переведенных на комбинацию инсулина деглудек и инсулина аспарт. Режим применения комбинации инсулинов – перед завтраком и ужином, инсулина аспарт – перед обедом. Для больных обеих групп были разработаны индивидуальные режимы питания и физической активности, назначен метформин в дозе 1700–2500 мг/сут.

Через 24 недели анализировали показатели углеводного обмена, инсулинорезистентность, частоту гипогликемических состояний, массу тела, а также variability ритма сердца и артериального давления по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии и суточного мониторирования артериального давления.

Результаты. Применение комбинации инсулина деглудек и инсулина аспарт способствовало уменьшению уровня гликированного гемоглобина на 1,4%. При этом 68,9% пациентов достигли его целевого значения при минимальном риске развития гипогликемических состояний. Кроме того, улучшились показатели variability сердечного ритма и артериального давления.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, variability ритма сердца, variability артериального давления, инсулин деглудек, инсулин аспарт



Введение

Несмотря на появление новых пероральных сахароснижающих препаратов, количество пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, достигающих целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), существенно не увеличивается. Так, только 50% достигают уровня HbA1c менее 7% [1]. Как следствие, прогрессирование дисфункции β -клеток островков Лангерганса, необходимость перевода на инсулинотерапию, повышение частоты случаев развития ишемической болезни сердца (ИБС) [2].

Поражение сердечно-сосудистой системы у больных СД 2 типа реализуется за счет различных механизмов, среди которых одним из наиболее серьезных признано прогрессирование нарушений функции вегетативной нервной системы с развитием кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН).

Кардиоваскулярная автономная нейропатия является независимым фактором риска прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа и ассоциируется с пятикратным увеличением риска смерти [3].

Некоторые авторы указывают на то, что КАН может встречаться у 25% больных СД 2 типа [4]. Согласно нашим данным, при наличии клинических проявлений ИБС ее распространенность увеличивается до 43% [5]. Для выявления КАН в клинической практике используют кардиоваскулярные тесты по D. Ewing (1975 г.), так называемые классические кардиоваскулярные тесты. Однако этот метод характеризуется невысокой чувствительностью и специфичностью. Он позволяет диагностировать КАН только при наличии явных признаков. Для диагностики КАН на ранней, доклинической стадии целесообразна оценка вариабельности ритма сердца (ВРС) и вариабельности артериального давления (ВАД) с использованием холтеровского мониторирования электрокардиографии (ХМЭКГ) и суточного мониторирования АД (СМАД) [1].

С целью коррекции нарушений углеводного обмена таким коморбидным больным часто требуется назначение инсулинотерапии в базис-болюсном режиме. В практическом здравоохранении в подобных случаях чаще используют человеческие генно-инженерные инсулины (инсулины растворимые и изофан-инсулины), для которых характерна выраженная вариабельность действия, значительные интра- и межиндивидуальные различия в фармакодинамике, что обуславливает высокий риск возникновения гипогликемических состояний и невозможность достижения стойкой и постоянной концентрации инсулина в плазме, аналогичной физиологической [6, 7]. В результате создаются условия для возникновения и прогрессирования изменений вегетативной нервной системы и увеличивается риск сердечно-сосудистых событий [8].

В этой связи особый интерес представляют аналоги инсулина человека, у которых в отличие от человеческих генно-инженерных инсулинов более низкая вариабельность действия и соответственно меньше риск возникновения гипогликемических состояний

и, возможно, развития и прогрессирования изменений вегетативной нервной системы. Фармакодинамика аналогов человеческого инсулина позволяет моделировать профиль выработки инсулина, максимально приближенный к физиологическому режиму, то есть так, как это происходит в здоровом организме. Кроме того, аналоги человеческого инсулина не имеют ограничений для применения по возрасту больных, клинической ситуации. Их можно назначать коморбидным пациентам с сердечно-сосудистой патологией [9, 10].

Особый интерес представляет комбинация инсулина деглудек и инсулина аспарт (ИДегАсп) (компания «Ново Нордиск», Дания). Это первый и единственный комбинированный препарат инсулинов, содержащий в одной шприц-ручке 70% инсулина сверхдлительного действия деглудек и 30% инсулина ультракороткого действия аспарт и обеспечивающий потребность как в базальном, так и в прандиальном инсулине [11].

В доступной нам литературе не обнаружено исследований влияния аналогов человеческого инсулина, в том числе ИДегАсп, на функциональное состояние вегетативной нервной системы, нарушенные ВРС и ВАД, что позволило бы оценить возможность их использования для предупреждения прогрессирования КАН у больных с СД 2 типа.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стал анализ динамики ВРС и ВАД по результатам ХМЭКГ и СМАД у больных СД 2 типа и ИБС, получавших ИДегАсп для предупреждения прогрессирования КАН.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе Ростовской областной клинической больницы (ГБУ РО «РОКБ»).

Для реализации поставленной цели обследовано 56 пациентов с СД 2 типа и ИБС, находившихся на лечении в кардиологическом отделении ГБУ РО «РОКБ». Во время пребывания в стационаре все пациенты получали инсулинотерапию в базис-болюсном режиме. Для этого использовали генно-инженерные препараты инсулина (растворимый и изофан-инсулин человеческий).

У всех пациентов имели место нарушения ВРС и ВАД: циркадный индекс (ЦИ) $< 1,24$, вариабельность систолического АД в дневные (САДд) и ночные (САДн) часы – более 15 мм рт. ст., вариабельность диастолического АД в дневные (ДАДд) и ночные (ДАДн) часы – более 14 и 12 мм рт. ст. соответственно, сумма баллов по классическим кардиоваскулярным тестам – менее 4,0. Последнее свидетельствовало об отсутствии клинической стадии КАН.

Больные были сопоставимы по возрасту ($61,4 \pm 0,8$ года), длительности СД 2 типа ($12,8 \pm 3,5$ года) и длительности ИБС ($11,6 \pm 3,1$ года).

Все включенные в исследование получали лечение по поводу ИБС: статины, ацетилсалициловая кислота, ингибиторы ангиотензинпревращающего фер-



мента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, селективные β -адреноблокаторы, дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов. При этом в течение всего периода наблюдения терапия ИБС не корректировалась.

После выписки из стационара в указанной когорте были выделены две группы. Первая группа ($n = 27$) продолжила получать инсулинотерапию в базис-болюсном режиме – растворимые человеческие генно-инженерные инсулины в виде прандиальных инъекций и человеческий изофан-инсулин, вводимый в 22.00 и 8.00. Вторая группа ($n = 29$) была переведена на аналоги человеческого инсулина – инсулин аспарт (компания «Ново Нордиск», Дания), вводимый однократно перед обедом, и комбинированный ИДегАсп, вводимый перед завтраком с 8.00 до 10.00 и перед ужином с 18.00 до 20.00. Время приема пищи определял сам пациент [12].

Для обеих групп был разработан индивидуальный режим питания с расчетом хлебных единиц. Рекомендованы ежедневные дозированные пешие прогулки от 30 минут до одного часа.

С целью воздействия на инсулинорезистентность в обеих группах использовался метформин в индивидуально подобранной дозе от 1700 до 2500 мг/сут. С учетом того что после выписки из стационара потребность в инсулине может уменьшаться, суточная

доза инсулина была сокращена на 20–30%. В дальнейшем с целью достижения значений $HbA1c < 7\%$ дозы вводимых инсулинов корректировались ежемесячно. Длительность динамического наблюдения составила 24 недели.

На этапе включения в исследование и через 24 недели лечения все больные заполняли специально разработанную анкету, позволявшую анализировать показатели самоконтроля гликемии, частоту гипогликемических состояний, динамику массы тела.

Кроме того, проводили биохимические исследования для оценки уровня $HbA1c$, С-пептида, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR).

Инструментальные методы исследования включали ХМЭКГ с определением средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) в сутки, ЦИ, временных характеристик ВРС: средняя длительность интервала RR (RRNN, мс), стандартное отклонение всех RR-интервалов (SDNN), квадратный корень суммы разностей последовательных RR-интервалов (RMSSD), процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более чем на 50 мс (pNN50), вегетативный показатель ритма (ВПР), индекс вегетативного равновесия (ИВР), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР), индекс напряжения регуляторных систем (ИН), вариационный размах (ВР) и СМАД с расчетом вариабельности САДд и САДн, ДАДд и ДАДн.

В исследование не включали пациентов с перенесенным инфарктом миокарда или инсультом менее чем за три месяца до начала исследования, с выраженной патологией печени и почек, онкологическими заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью третьей стадии и/или четвертого функционального класса, эпизодом тяжелого гипогликемического состояния, потребовавшим помощи другого лица, с потерей сознания или без нее, за три месяца до исследования.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., США). Рассчитывали среднее значение (M), ошибку среднего (m) и стандартное отклонение (SD). Результаты представляли в виде $M \pm m$. Достоверность различий средних величин выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента, если распределение показателей подчинялось нормальному закону, и с помощью критерия Манна – Уитни, если распределение значений не подчинялось нормальному закону. Достоверность различий величин до и после лечения оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона. При сравнении выраженных в процентах значений использовали критерий согласия Пирсона, или критерий согласия χ^2 (хи-квадрат). Для оценки связи между показателями вычисляли парные коэффициенты корреляции Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика показателей углеводного обмена, инсулинорезистентности, общей суточной дозы инсулина и массы тела представлена в табл. 1.

Таблица 1. Динамика показателей углеводного обмена, ИМТ и общей суточной дозы инсулина у пациентов с СД 2 типа и ИБС при использовании разных препаратов инсулина

Показатель	Первая группа (n = 27)		Вторая группа (n = 29)		
	значение	p	значение	p	P_1
ГПН, ммоль/л: ■ исходно ■ через 24 недели	10,03 ± 0,36 9,28 ± 0,17	0,08	10,34 ± 0,46 7,28 ± 0,19	0,000001	0,002
ППГ, ммоль/л: ■ исходно ■ через 24 недели	13,78 ± 0,79 10,86 ± 0,38	0,00005	13,29 ± 0,56 9,22 ± 0,21	0,000001	0,18
$HbA1c$, %: ■ исходно ■ через 24 недели	10,02 ± 0,18 9,69 ± 0,15	0,07	9,49 ± 0,15 8,04 ± 0,16	0,000001	0,001
С-пептид, пмоль/л: ■ исходно ■ через 24 недели	1107,4 ± 76,6 1110,7 ± 72,4	0,6	1191,9 ± 59,28 1188,80 ± 74,72	0,8	0,48
ИРИ, мкМЕ/мл: ■ исходно ■ через 24 недели	22,52 ± 1,27 23,06 ± 1,13	0,2	22,59 ± 1,10 22,47 ± 1,09	0,9	0,58
НОМА-IR: ■ исходно ■ через 24 недели	9,37 ± 0,64 9,28 ± 0,54	0,9	10,33 ± 0,59 7,18 ± 0,38	0,0002	0,01
ИМТ, кг/м ² : ■ исходно ■ через 24 недели	35,27 ± 0,86 36,39 ± 0,77	0,5	34,75 ± 0,67 33,82 ± 0,64	0,08	0,04
Общая суточная доза инсулина, ЕД: ■ исходно ■ через 24 недели	67,32 ± 1,44 78,24 ± 1,24	0,04	66,21 ± 1,41 68,13 ± 1,39	0,8	0,03

Примечание. p – достоверность различия величины с соответствующим показателем до начала исследования; p_1 – достоверность различия величины с соответствующим показателем первой группы после завершения исследования; ППГ – постпрандиальная гликемия.



В обеих группах углеводный обмен улучшился. Однако если в первой группе лишь наметилась тенденция к снижению уровня HbA1c ($p = 0,07$), то во второй – он достоверно уменьшился в среднем на 1,4% ($p = 0,000001$).

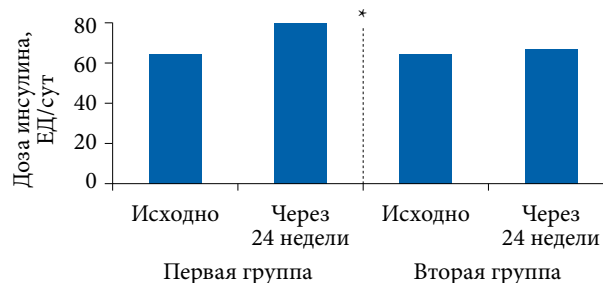
Целевых значений HbA1c в первой группе достигли 11,1% пациентов, во второй – 68,9%.

Трудности в достижении целевых показателей углеводного обмена могли быть связаны с разной частотой гипогликемических состояний.

Дозы инсулина и распространенность гипогликемических состояний представлены на рис. 1 и 2.

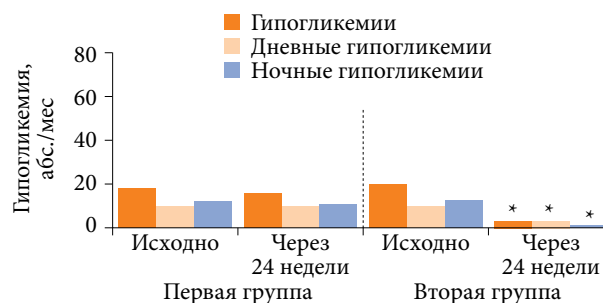
У пациентов второй группы достижение целевых значений HbA1c сопровождалось достоверным уменьшением числа эпизодов гипогликемий (см. рис. 2). Они были зарегистрированы у 10,3% и только в дневные часы. У пациентов первой группы существенного снижения частоты гипогликемических состояний не зафиксировано. Их отмечали 74,0% пациентов ($p < 0,05$). При этом в первой группе доза инсулина увеличилась с $67,32 \pm 1,44$ до $78,24 \pm 1,24$ ЕД/сут ($p < 0,05$) (см. рис. 1). Во второй группе общая суточная доза инсулина не изменилась.

Как следствие, в первой группе индекс массы тела (ИМТ) оказался выше, чем во второй группе ($p = 0,04$). Через 24 недели у пациентов обеих групп показатели



* Достоверность различия величины с соответствующим исходным показателем.

Рис. 1. Дозы инсулина у пациентов с СД 2 типа на фоне проводимой терапии



* Достоверность различия величины с соответствующим исходным показателем.

Рис. 2. Динамика частоты и времени возникновения гипогликемий у пациентов с СД 2 типа на фоне проводимой терапии

Таблица 2. Показатели ВРС у пациентов с СД 2 типа и ИБС при использовании разных препаратов инсулина

Показатель	Первая группа (n = 27)		Вторая группа (n = 29)		
	значение	p	значение	p	p ₁
RRNN, мс:		0,75		0,04	0,01
■ исходно	792,29 ± 37,18		758,24 ± 25,21		
■ через 24 недели	796,37 ± 34,22		812,38 ± 40,12		
SDNN, мс:		0,21		0,01	0,01
■ исходно	28,16 ± 4,38		27,14 ± 4,22		
■ через 24 недели	31,24 ± 5,29		57,21 ± 7,44		
RMSSD, мс:		0,24		0,04	0,02
■ исходно	19,07 ± 2,25		20,11 ± 5,27		
■ через 24 недели	22,32 ± 4,09		31,21 ± 7,56		
pNN50, %:		0,28		0,04	0,04
■ исходно	2,69 ± 1,08		2,12 ± 0,81		
■ через 24 недели	4,16 ± 0,91		5,17 ± 2,71		
BP, с:		0,69		0,28	0,02
■ исходно	0,34 ± 0,03		0,31 ± 0,03		
■ через 24 недели	0,37 ± 0,04		0,28 ± 0,22		
IBP, усл. ед.:		0,87		0,04	0,01
■ исходно	192,31 ± 42,16		194,23 ± 43,19		
■ через 24 недели	181,39 ± 32,31		135,41 ± 33,21		
ВПР, усл. ед.:		0,32		0,04	0,02
■ исходно	5,75 ± 0,74		5,55 ± 0,61		
■ через 24 недели	5,16 ± 0,71		4,19 ± 0,41		
ИН, усл. ед.:		0,21		0,03	0,02
■ исходно	177,81 ± 32,06		172,21 ± 32,19		
■ через 24 недели	137,51 ± 33,14		87,28 ± 14,17		
ПАПР, усл. ед.:		0,64		0,02	0,02
■ исходно	79,33 ± 6,48		75,13 ± 5,21		
■ через 24 недели	75,28 ± 7,55		62,22 ± 4,07		
ЦИ:		0,65		0,17	0,33
■ исходно	1,20 ± 0,02		1,21 ± 0,03		
■ через 24 недели	1,22 ± 0,02		1,22 ± 0,03		

Примечание. p – достоверность различия величины с соответствующим показателем до начала исследования; p₁ – достоверность различия величины с соответствующим показателем первой группы после завершения исследования.



Таблица 3. Показатели ВАД у пациентов с СД 2 типа и ИБС при использовании разных препаратов инсулина, мм рт. ст.

Показатель	Первая группа (n = 27)		Вторая группа (n = 29)		
	значение	p	значение	p	p ₁
Вариабельность САДд:		0,23		0,04	0,01
■ исходно	17,8 ± 0,9		17,7 ± 0,9		
■ через 24 недели	16,7 ± 0,8		14,3 ± 0,8		
Вариабельность ДАДд:		0,24		0,08	0,06
■ исходно	13,7 ± 0,7		13,2 ± 0,7		
■ через 24 недели	13,1 ± 0,6		12,7 ± 0,6		
Вариабельность САДн:		0,26		0,04	0,01
■ исходно	16,7 ± 0,9		16,7 ± 0,8		
■ через 24 недели	15,9 ± 0,8		13,6 ± 0,7		
Вариабельность ДАДн:		0,21		0,07	0,07
■ исходно	13,3 ± 0,7		13,8 ± 0,9		
■ через 24 недели	12,7 ± 0,6		11,9 ± 0,9		

Примечание. p – достоверность различия величины с соответствующим показателем до начала исследования; p₁ – достоверность различия величины с соответствующим показателем первой группы после завершения исследования.

С-пептида и ИРИ существенно не изменились. Однако во второй группе отмечено статистически значимое уменьшение НОМА-IR (p = 0,0002). Данный факт можно объяснить достоверно меньшей частотой ночных гипогликемий при использовании ИДегАсп. Это позволило добиться более значимого снижения глюкозы плазмы натощак (ГПН) – с 10,34 ± 0,46 до 7,28 ± 0,19 ммоль/л (p < 0,000001). В отличие от второй группы в первой разница показателей ГПН оказалась несущественной (p = 0,08).

Особый интерес представляла динамика ВРС и ВАД, так как данные показатели в большей степени позволяют оценить состояние вегетативной нервной системы [1, 3, 4]. Через 24 недели во второй группе наблюдалось существенное увеличение таких показателей ВРС, как SDNN – с 27,14 ± 4,22 до 57,21 ± 7,44 мс (p = 0,01), pNN50 – с 2,12 ± 0,81 до 5,17 ± 2,71% (p = 0,04), RMSSD – с 20,11 ± 5,27 до 31,21 ± 7,56 мс (p = 0,04) (табл. 2). Это свидетельствовало о повышении активности парасимпатической нервной системы. Важно отметить, что у пациентов данной группы также достоверно уменьшились показатели ИВР – с 194,23 ± 43,19 до 135,41 ± 33,21 усл. ед. (p = 0,04), ВПР – с 5,55 ± 0,61 до 4,19 ± 0,41 усл. ед. (p = 0,04), ИН – с 172,21 ± 32,19 до 87,28 ± 14,17 (p = 0,03), ПАПР – с 75,13 ± 5,21 до 62,22 ± 4,07 усл. ед. (p = 0,02), что подтверждало снижение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Следует подчеркнуть, что в первой группе не наблюдалось достоверной динамики показателей ВРС. Следовательно, у больных сохранялась повышенная активность симпатoadренальной системы, а значит, был высокий риск прогрессирования дисфункции вегетативной нервной системы и КАН.

Таким образом, ИДегАсп способствовали улучшению показателей не только углеводного обмена, но и ВРС.

Поскольку выраженный симпатоадреналовый ответ на гипогликемию может оказывать серьезное влияние на АД, важное место в исследовании отводилось оценке динамики показателей ВАД (табл. 3). У пациентов первой группы, у которых не удалось добиться существенного уменьшения эпизодов гипогликемии, показатели ВАД как в дневное, так и в ночное время существенно не улучшились. В то же время у больных второй группы благодаря значимому улучшению показателей углеводного обмена и низкому риску гипогликемий показатели ВАД улучшались. В частности, отмечено достоверное снижение вариабельности САДд и САДн – с 17,7 ± 0,9 до 14,3 ± 0,8 мм рт. ст. (p = 0,04) и с 16,7 ± 0,8 до 13,6 ± 0,7 мм рт. ст. (p = 0,04) соответственно. При этом существенной динамики вариабельности ДАДд и ДАДн не продемонстрировано.

Выводы

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

1. Использование ИДегАсп у лиц с СД 2 типа и ИБС способствует снижению уровня HbA1c на 1,4% и достижению целевых значений HbA1c в 68,9% случаев.
2. При использовании ИДегАсп благодаря улучшению показателей углеводного обмена, снижению риска развития гипогликемических состояний улучшаются показатели ВРС и ВАД.
3. Улучшение показателей ВРС и ВАД может свидетельствовать о регрессе нарушений функции вегетативной нервной системы и предупреждении прогрессирования КАН. 🌟



Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021.
2. Rodacki M., Carvalho R.M., Zajdenverg L. The potential effect of ultra-long insulin degludec on glycemic variability. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017; 133: 92–103.
3. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–2200.
4. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 125 (1): 188–197.
5. Коцкая А.В., Салайчук Е.В., Кудинов В.И. и др. Вариабельность артериального давления и ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, влияние ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2021; 29 (4): 489–496.
6. Amiel S.A., Dixon T., Mann R., Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2008; 25 (3): 245–254.
7. Hanefeld M., Fleischmann H., Siegmund T., Seufert J. Rationale for timely insulin therapy in type 2 diabetes within the framework of individualised treatment: 2020 update. *Diabetes Ther.* 2020; 11 (8): 1645–1666.
8. Ткачева О.Н., Зорина С.А., Хайбулина Э.Т. и др. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, лечение. *РМЖ.* 2005; 13 (20): 1329–1334.
9. Hirsch I. Insulin analogues. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (2): 174–183.
10. Weatherall J., Polonsky W.H., Lanar S., et al. When insulin degludec enhances quality of life in patients with type 2 diabetes: a qualitative investigation. *Health Qual. Life Outcomes.* 2018; 16 (1): 87.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инсулин деглудек/инсулин аспарт – первый комбинированный препарат базального и прандиального аналогов инсулина. *Сахарный диабет.* 2014; 4: 108–119.
12. Шестакова М.В., Суркова Е.В., Вачугова А.А. и др. Первая и единственная комбинация базального и прандиального аналогов инсулина деглудек и аспарт: позиция российских экспертов-эндокринологов. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (2): 175–184.

Heart Rate Variability and Blood Pressure Variability in Different Variants of Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease

V.I. Kudinov, PhD¹, E.V. Salaichuk¹, M.S. Lankina, PhD^{1,2}, A.V. Kotskaya², V.P. Terentyev, PhD¹, E.V. Pashchenko, PhD^{1,2}, N.A. Korsun, PhD²

¹ Rostov State Medical University

² Rostov Regional Clinical Hospital

Contact person: Vladimir I. Kudinov, endo-kudinov@mail.ru

Early onset of the cardiovascular autonomic neuropathy are disordered heart rate variability and blood pressure variability this is contributed to by frequent hypoglycemic conditions.

Human insulin analogues have a low risk of hypoglycemia and, possibly, a lower risk of developing and progressing diabetic autonomic neuropathy. Of particular interest is insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) is the first soluble co-formulation of the basal analog insulin degludec and the rapid-acting prandial insulin aspart in a single injection.

The aim of the study was to analyze the dynamics of changes in heart rate variability and blood pressure variability in patients with type 2 diabetes in combination with coronary heart disease against the background of the use of IDegAsp in the basal bolus regimen compared with human insulins.

Material and methods. 56 patients with type 2 diabetes and coronary heart disease were examined, who had impaired heart rate variability and blood pressure variability at normal values of the sum of the scores of classical cardiovascular tests.

Group 1 – 27 patients received human insulins in the basal bolus regimen, group 2 – 29 patients were transferred to IDegAsp before breakfast and dinner, insulin aspart before lunch.

Individual dietary and physical activity regimens were developed for patients of both groups, metformin was prescribed at a dose of 1700–2500 mg/day. After 24 weeks, the indicators of carbohydrate metabolism, insulin resistance, the frequency of hypoglycemic conditions, body weight, as well as heart rate variability and blood pressure variability were analyzed according to Holter ECG monitoring and daily blood pressure monitoring.

Results. Compared to group 1 patients, in group 2, against the background of using IDegAsp, the level of glycated hemoglobin decreased by 1.4%, 68.9% of patients reached the target value of glycated hemoglobin with minimal risk of hypoglycemic conditions. The indicators of heart rate variability and blood pressure improved.

Key words: type 2 diabetes, coronary heart disease, heart rate variability, blood pressure variability, insulin degludec, insulin aspart



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

² Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

Новый подход к лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечной недостаточностью неишемического генеза

Е.Н. Ющук, д.м.н., проф.¹, А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1,2},
М.М. Щербак, к.м.н.¹, О.В. Крикунова, к.м.н.¹, А.С. Доровских¹,
И.А. Аверкова¹

Адрес для переписки: Михаил Михайлович Щербак, sheka2820mix@yandex.ru

Для цитирования: Ющук Е.Н., Мкртумян А.М., Щербак М.М. и др. Новый подход к лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечной недостаточностью неишемического генеза. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (19): 12–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-19-12-19

Цель исследования – разработка и внедрение нового подхода к лечению, влияющего на снижение глобальной смертности и повышение качества жизни пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и сердечной недостаточностью неишемического генеза.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 60 пациентов, из них 37 мужчин и 23 женщины. Средний возраст обследованных составил $70,1 \pm 7,6$ года.

Критериями включения в исследование были длительность сахарного диабета 2 типа более пяти лет, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II и III функционального класса (ФК) по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации на фоне стандартной стабильной медикаментозной терапии в течение как минимум одного месяца до включения в исследование и отсутствие сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

Все участники исследования были рандомизированы на три группы. Первую группу составили 20 пациентов, получавших оптимальную медикаментозную терапию СД 2 типа (группа стандартной терапии (СТ)), вторую группу – 20 пациентов, которые в дополнение к СТ принимали ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут (группа СТ + иНГЛТ-2), третью группу – 20 пациентов, которым помимо СТ и иНГЛТ-2 был назначен курс экстракорпоральной ударно-волновой терапии (УВТ) по ускоренному модифицированному протоколу – девять сеансов в течение трех недель (группа СТ + иНГЛТ-2 + УВТ).

Исходно и через три месяца у всех пациентов проводились электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ), оценка глобальной продольной деформации по двумерному изображению (Speckle-tracking), анкетирование с помощью Миннесотского опросника качества жизни больных с сердечной недостаточностью, тест с шестиминутной ходьбой.

Результаты. К третьему месяцу наблюдения в группах СТ + иНГЛТ-2 и СТ + иНГЛТ-2 + УВТ отмечалось достоверное клиническое улучшение в виде увеличения пройденного расстояния при проведении теста с шестиминутной ходьбой с 329 (309; 371) до 347 (316; 377) м ($p = 0,05$) и с 331,5 (298,0; 371,0) до 342,0 (312,5; 377,0) м ($p = 0,02$) соответственно. Согласно результатам ЭхоКГ, через три месяца в группе СТ + иНГЛТ-2 + УВТ достоверно уменьшились как диаметр, так и объем левого предсердия – с 40,5 (37,5; 42,5) до 40 (37,0; 42,0) мм ($p = 0,05$) и с 70,0 (52,0; 81,5) до 68,5 (50,5; 81,5) мл



($p = 0,007$) соответственно. Кроме того, в данной группе достоверно снизились размеры левого желудочка: конечно-диастолический размер с 53,0 (49,0; 56,5) до 51,5 (47,5; 55,5) мм ($p < 0,0001$), объем с 120,5 (98,5; 149,5) до 113,5 (103,0; 135,0) мл ($p = 0,001$), а также индекс массы миокарда левого желудочка с $107,4 \pm 21,2$ до $101,4 \pm 20,5$ г/м² ($p = 0,005$). Через три месяца наблюдения в группе СТ + иНГЛТ-2 + УВТ наметилась тенденция к увеличению фракции выброса левого желудочка – с 55,5 (53,0; 57,5) до 56,5 (55,0; 61,0) % ($p = 0,06$). В этой группе также было выявлено достоверное улучшение глобальной продольной деформации левого желудочка – с -16,5 (-16,0; -18,0) до -17,0 (-16,0; -19,0) % ($p = 0,04$).

В группах СТ и СТ + иНГЛТ-2 по данным ЭхоКГ достоверных изменений не выявлено.

Заключение. Добавление к стандартной сахароснижающей терапии препарата из группы иНГЛТ-2 дапаглифлозина и экстракорпоральной УВТ (использование по ускоренному модифицированному протоколу) способствовало улучшению качества жизни, достоверному повышению толерантности к физической нагрузке, снижению ФК ХСН, улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка у пациентов с СД 2 типа и сердечной недостаточностью. Положительные изменения отмечались уже через три месяца лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, дапаглифлозин, экстракорпоральная ударно-волновая терапия сердца

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) вносит весомый вклад в показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Согласно официальным данным, опубликованным в национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, в Российской Федерации диагнозов ХСН I–IV функционального класса (ФК) установлен 12,35 млн человек, или 7–10% населения. При этом у большей части пациентов имеет место ХСН I ФК. ХСН II–IV ФК страдают 4,5 млн, или 3,1%. Однолетняя смертность в популяции с ХСН II–IV ФК достигает 12%, даже несмотря на широкие возможности стационарного лечения. Усугубляет проблему отсутствие эффективных кардиотропных препаратов, оказывающих положительное влияние на прогноз при сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (СНсФВ) [1].

Одним из наиболее важных неблагоприятных прогностических факторов у пациентов с СН как со сниженной, так и с сохраненной ФВ является сахарный диабет (СД). У больных СД 2 типа по сравнению со здоровыми лицами повышен риск развития ССЗ, в том числе СН. ХСН наряду с ССЗ атеросклеротического генеза по-прежнему остается одной из основных причин госпитализации пациентов с СД 2 типа и смерти больных СД 1 и 2 типов в Российской Федерации.

В настоящее время не получено убедительных данных, что строгий контроль гликемии у лиц с СД и СН способен предотвратить неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Более перспективным подходом в отношении снижения риска развития ССЗ атеросклеротического генеза и СН у пациентов с СД 2 типа считается применение сахароснижающих препаратов с дополнительными эффектами [2–4].

К таким препаратам следует отнести ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2).

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 являются представителями новой группы сахароснижающих средств. Их эффект обусловлен блокадой обратного всасывания глюкозы из первичной мочи в проксимальных почечных канальцах, в результате чего суточная экскреция глюкозы с мочой достигает 80 г. Это непосредственно влияет на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), который у принимающих препараты данной группы в среднем снижается на 0,8–0,9%.

Назначение иНГЛТ-2 при СД 2 типа возможно как в виде монотерапии, так и в дополнение к базовой терапии [5].

Согласно российским алгоритмам специализированной помощи больным СД 2019 г., у пациентов с СД 2 типа и факторами риска развития ССЗ или подтвержденными ССЗ атеросклеротического генеза наиболее предпочтительно комбинировать иНГЛТ-2 с метформином.

Аналогичная комбинация указана как оптимальная в совместных рекомендациях экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета 2020 г. В них, в частности, подчеркивается, что иНГЛТ-2 в сочетании с метформином следует назначать пациентам с СД 2 типа и СН, в особенности со сниженной ФВ, при наличии или отсутствии ССЗ атеросклеротического генеза вне зависимости от исходного уровня HbA1c или индивидуальных целевых показателей гликемии [6].

Несмотря на предпринимаемые попытки повысить эффективность лечения пациентов с СД и СН, прогноз в этой популяции остается неблагоприятным. Поэтому поиск новых неинвазивных методов лечения ХСН продолжается [7].



В нескольких исследованиях было показано, что механизм развития СН при СД 2 типа напрямую связан с процессами, приводящими к атерогенезу и фиброзу миокарда. В условиях хронической гипергликемии повреждается слой эндотелиальных клеток на внутренней поверхности кровеносных сосудов, который в свою очередь участвует в синтезе активных биологических веществ, из которых наиболее важными являются оксид азота (NO), простагландины, эндотелин, а также ангиотензин II. В условиях хронической гипергликемии снижается синтез матричной рибонуклеиновой кислоты, кодирующей NO-синтазу. В результате уменьшаются синтез и активность NO. Кроме того, высвобождение свободных жирных кислот, а также их метаболитов в условиях гипергликемии вызывает каскад процессов, связанных с продукцией NO и токсичным воздействием на кардиомиоциты. Оксид азота – мощный противовоспалительный фактор уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, их миграцию через сосудистую стенку. Кроме того, он является ключевым звеном в процессах вазодилатации и регуляции выработки других противовоспалительных веществ. Нарушение секреции NO оказывает провоспалительный эффект, приводит к дисфункции микрососудистого русла, в том числе коронарного, усилению фиброза и атерогенеза с формированием диастолической дисфункции левого желудочка и возникновению ХСН [8, 9].

В связи со сказанным ранее особый интерес может представлять такой современный неинвазивный метод лечения, как экстракорпоральная ударно-волновая терапия (УВТ). Он основан на действии низкоинтенсивных акустических волн, производимых в резонирующей камере, заполненной водой, под влиянием электрических разрядов. В результате в водной среде происходит микровзрыв с образованием ударной волны высокой энергии. Аппликатор прибора для УВТ сконструирован таким образом, чтобы у врача была возможность сфокусировать, направить волну в зону интереса.

Акустическая волна вызывает так называемый эффект сдвига – увеличение количества NO-синтазы в клетках эндотелия в зоне воздействия ударной волны, что приводит к местной вазодилатации.

В нескольких исследованиях на животных моделях продемонстрировано положительное влияние УВТ при ишемической болезни сердца [10–12]. Так, применение данного метода позволяло уменьшать зоны ишемии миокарда. Исследователи связали этот эффект с аттракцией эндотелиальных клеток-предшественников, увеличением продукции ангиогенных факторов (фактора роста эндотелия сосудов, фактора роста фибробластов, интерлейкина 8) и активацией неоангиогенеза [10–12].

Согласно современным представлениям, неоангиогенез, то есть процесс образования нового микроциркуляторного русла, происходит вследствие активации эндотелия и миграции клеток-предшественников, последние формируют первичные сосудистые структуры, которые затем «обрастают» эндотелием. При

этом межклеточный матрикс претерпевает деградацию. Волны способны оказывать непосредственное влияние на эти процессы, реализуя противовоспалительный эффект за счет экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты фактора некроза опухоли α и модуляции активности ядерного фактора κB , а также за счет непосредственной активации выброса эндотелиальных ангиогенных факторов роста, усиления миграции стволовых клеток в зону интереса [13]. В недавно проведенном экспериментальном исследовании на животных моделях оценивалось влияние экстракорпоральной УВТ на процессы фиброза миокарда [14]. Исследователи отметили существенное улучшение показателей функции сердца и снижение фиброобразования в кардиомиоцитах вследствие уменьшения уровня антигена CD34 и α -гладкомышечного актина. Применение УВТ способствовало значительному повышению экспрессии сигнальных путей p -PI3K и Akt, которые играют важную роль в неоангиогенезе [14].

Эффективность экстракорпоральной УВТ сердца при лечении стабильной стенокардии подтверждена в большом количестве исследований. Применение данной методики в дополнении к стандартной медикаментозной терапии приводило к достоверному уменьшению частоты приступов стенокардии, потребности в нитратах, повышению толерантности к физической нагрузке по данным электрокардиографических стресс-тестов.

Помимо уже упомянутых эффектов метаанализ результатов 39 исследований с участием 1189 пациентов с ишемической болезнью сердца показал достоверное влияние экстракорпоральной УВТ на выраженность стенокардии и качество жизни пациентов, оцениваемых с помощью Сизтловского опросника [15]. Исследователи также описали достоверное улучшение перфузии миокарда левого желудочка по данным сцинтиграфии, в том числе в режиме «нагрузка – покой» [15].

В 2014–2020 гг. в ряде научно-исследовательских работ оценивалась возможность экстракорпоральной УВТ при ХСН [16]. В ходе их проведения были получены данные о протективном влиянии данного метода на систолическую функцию левого желудочка, клиническое течение и прогноз у пациентов с ХСН.

В другом исследовании эффектов экстракорпоральной УВТ у пациентов с ишемической болезнью сердца также было продемонстрировано достоверное улучшение показателей диастолической функции левого желудочка (снижение пиковой скорости раннего (E) и позднего (A) наполнения желудочка) уже через месяц после лечения [17]. Кроме того, достоверно уменьшилось соотношение S/D кровотока по легочным венам, что могло свидетельствовать о снижении давления в левом предсердии. Согласно результатам тканевой доплерографии, достоверно улучшалась диастолическая функция как левого, так и правого желудочка.

Перед внедрением экстракорпоральной УВТ сердца в клиническую практику были проведены экспериментальные и клинические исследования. В данных



исследованиях не сообщалось о значимых побочных эффектах как во время проведения процедуры, так и в отдаленном периоде. В экспериментальном исследовании на гистологическом уровне не наблюдалось увеличения фиброза, воспаления и апоптоза [18].

В проведенном нами ранее исследовании безопасности экстракорпоральной УВТ в клинической практике не зафиксировано повышения уровня высокочувствительного тропонина I у пациентов с ХСН ишемического генеза через один, три и шесть месяцев наблюдения, что доказывало отсутствие повреждения кардиомиоцитов при механическом воздействии ударной волны [19].

В рамках гранта ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (2021 и 2022 гг.) нами было проведено исследование нового подхода к лечению, сочетающего фармакологический и инструментальный методы, у пациентов с СД 2 типа и СН.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов (37 мужчин, 23 женщины), средний возраст которых составил $70,1 \pm 7,6$ года.

Критерии включения:

- ✓ возраст старше 18 лет;
- ✓ длительность СД 2 типа более пяти лет;
- ✓ наличие ХСН II и III ФК по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA);
- ✓ отсутствие анамнестических и клинических данных о наличии ишемической болезни сердца;
- ✓ наличие синусового ритма;
- ✓ уровень HbA1c от 7 до 10%;
- ✓ получение сахароснижающей терапии, кроме иНГЛТ-2;
- ✓ наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты с СД 1 типа, с ХСН I и IV ФК по NYHA, пациенты на инсулинотерапии, с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), со скоростью клубочковой фильтрации менее $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, а также с нарушениями ритма сердца, в частности с фибрилляцией предсердий.

У 56 (93,3%) пациентов диагностирована артериальная гипертензия, у 37 (61,6%) – гиперлипидемия, у 21 (35%) – ожирение.

Все участники исследования находились на стабильной медикаментозной терапии. Бета-блокаторы получали 15 (25%) больных, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II – 50 (83,3%), диуретики – 24 (40%), статины – 58 (96,6%), блокаторы кальциевых каналов – 26 (43,3%).

При включении в исследование и через три месяца проводились анкетирование с помощью Миннесотского опросника качества жизни больных с сердечной недостаточностью (MHFLQ), измерение артериального

давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрических данных, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой глобальной продольной деформации по двумерному изображению, а также тест с шестиминутной ходьбой.

Пациенты были рандомизированы на три группы. Первую группу составили 20 пациентов, получавших оптимальную медикаментозную терапию СД (группа стандартной терапии (СТ)), вторую группу – 20 больных, которые в дополнение к СТ принимали иНГЛТ-2 дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут (группа СТ + иНГЛТ-2), третью группу – 20 пациентов, которым помимо СТ и иНГЛТ-2 был назначен курс экстракорпоральной УВТ по ускоренному модифицированному протоколу (девять сеансов в течение трех недель с последовательным воздействием на все сегменты миокарда левого желудочка) (группа СТ + иНГЛТ-2 + УВТ) (рис. 1). Сегментарное деление левого желудочка проводилось в соответствии с рекомендациями экспертов Американского общества эхокардиографии (ASE) (рис. 2) [20].

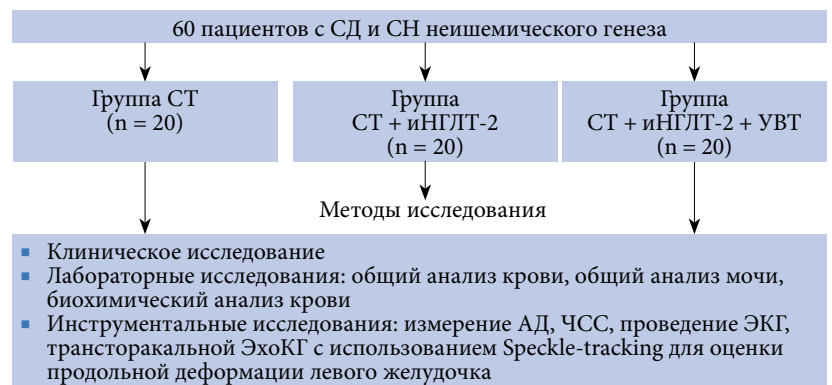
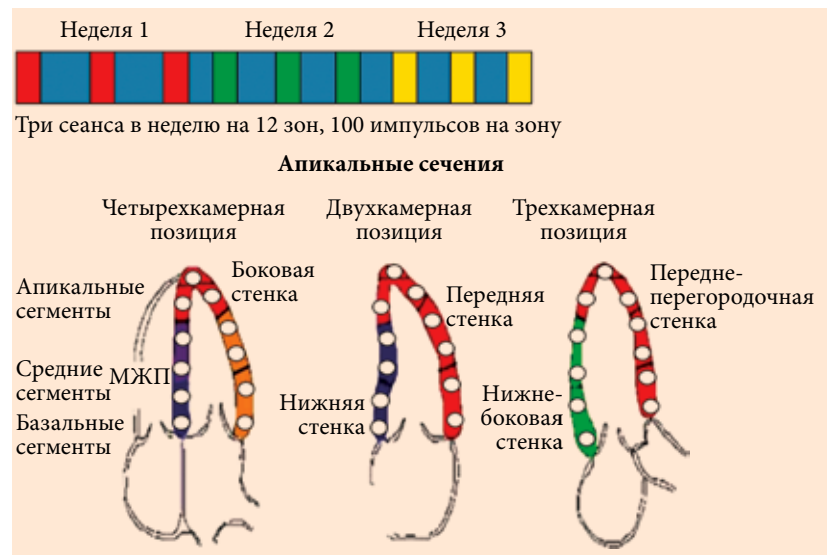


Рис. 1. Дизайн исследования



Примечание. МЖП – межжелудочковая перегородка.

Рис. 2. Ускоренный модифицированный протокол УВТ и схема воздействия ударной волны на сегменты левого желудочка



Стандартная трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате General Electric Vivid 7 Dimension (США) в соответствии с рекомендациями экспертов ASE [20]. Оценка глобальной продольной систолической деформации левого желудочка по его двумерному изображению проводилась с помощью Speckle-tracking и программного обеспечения 2D-strain на приставке EchoPAC v 7.1, General Electric (США).

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 13.0. С целью проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей применяли двусторонние статистические критерии, а именно критерий Манна – Уитни при сравнении двух независимых групп и критерий Краскела – Уоллиса (непараметрический аналог дисперсного анализа). Для сравнения двух зависимых переменных использовали критерий Вилкоксона.

Результаты

Сформированные группы достоверно не различались по демографическим (пол и возраст) и клиническим (основным факторам риска развития ишемической болезни сердца, ФК СН) показателям. Между группами не было достоверных различий и по величине индекса массы тела (ИМТ), АД, ЧСС, ФВ левого желудочка (таблица).

Общая характеристика больных в разных группах терапии

Показатели	Группа СТ (n = 20)	Группа СТ + иНГЛТ-2 (n = 20)	Группа СТ + иНГЛТ-2 + УВТ (n = 20)
<i>Демографические показатели</i>			
Пол, абс. (%):			
■ муж.	15 (75)	11 (55)	11 (55)
■ жен.	5 (25)	9 (45)	9 (45)
Возраст, лет	68,3 ± 8,6	71,5 ± 6,9	70,5 ± 7,1
<i>Факторы риска ССЗ</i>			
Артериальная гипертензия, абс. (%)	18 (90)	20 (100)	18 (90)
Курение, абс. (%)	3 (15)	1 (5)	8 (40)
Ожирение, абс. (%)	6 (30)	9 (45)	6 (30)
Гиперлипидемия, абс. (%)	15 (75)	16 (80)	16 (80)
<i>Клинические показатели</i>			
Систолическое АД, мм рт. ст.	138,5 (126,5; 149,5)	133,5 (120,5; 151,5)	130,0 (120,0; 140,0)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	75,5 (70,0; 80,0)	80,0 (75,0; 84,5)	80,0 (70,0; 90,0)
ЧСС, уд/мин	75,5 (66,5; 84,0)	75,0 (64,0; 81,5)	71,0 (61,5; 78,5)
ИМТ, кг/м ²	28,9 (26,6; 33,9)	31,5 (29,4; 34,8)	28,5 (27,5; 31,5)
ФВ левого желудочка, %	56,0 (53,0; 62,5)	56,5 (54,0; 64,5)	55,5 (53,0; 57,5)
ФК СН по NYHA, абс. (%):			
■ II ФК	13 (65)	16 (80)	14 (70)
■ III ФК	7 (35)	4 (20)	6 (30)

К третьему месяцу наблюдения в группах СТ + иНГЛТ-2 и СТ + иНГЛТ-2 + УВТ зафиксировано значимое клиническое улучшение. В частности, достоверно увеличилось расстояние, преодолеваемое при проведении теста с шестиминутной ходьбой, – с 329,0 (309,0; 371,0) до 347,0 (316,0; 377,0) м (p = 0,05) и с 331,5 (298,0; 371,0) до 342,0 (312,5; 377,0) м (p = 0,02) соответственно. В группе СТ изменения не носили достоверного характера. В группах СТ + иНГЛТ-2 и СТ + иНГЛТ-2 + УВТ также наблюдалось достоверное снижение систолического и диастолического АД. Так, в обеих группах систолическое АД уменьшилось с 133,5 (120,5; 151,5) до 130,0 (110,0; 141,0) мм рт. ст. (p = 0,04) и с 130,4 (120,0; 140,0) до 127,5 (120,0; 140,0) мм рт. ст. (p = 0,04), диастолическое – с 80,0 (75,0; 84,5) до 72,5 (70,0; 87,0) мм рт. ст. (p = 0,05) и с 80,0 (70,0; 90,0) до 72,0 (70,0; 80,0) мм рт. ст. (p = 0,003) соответственно.

Добавление иНГЛТ-2 к СТ способствовало значительному снижению ИМТ. Так, в группе СТ + иНГЛТ-2 он уменьшился с 31,5 (29,4; 34,7) до 31,4 (29; 34,1) кг/м² (p < 0,001), в группе СТ + иНГЛТ-2 + УВТ – с 28,5 (27,5; 31,6) до 28,3 (27,0; 31,1) кг/м² (p < 0,000).

На фоне терапии иНГЛТ-2 дапаглифлозином отмечалась тенденция к снижению уровня HbA1c с 7,89 ± 0,35 до 7,86 ± 0,33% (p = 0,06) и с 7,92 ± 0,37 до 7,90 ± 0,36% (p = 0,06) в группах СТ + иНГЛТ-2 и СТ + иНГЛТ-2 + УВТ соответственно. В группе СТ достоверной динамики данного показателя не выявлено. Ни в одной из групп не было зарегистрировано случаев гипогликемии.

Согласно результатам ЭхоКГ, в группе СТ + иНГЛТ-2 + УВТ через три месяца достоверно уменьшился как диаметр, так и объем левого предсердия – с 40,5 (37,5; 42,5) до 40,0 (37,0; 42,0) мм (p = 0,05) и с 70,0 (52,0; 81,5) до 68,5 (50,5; 81,5) мл (p = 0,007) соответственно. Кроме того, в этой группе достоверно снизился как конечно-диастолический размер левого желудочка (с 53,0 (49,0; 56,5) до 51,5 (47,5; 55,5) мм (p < 0,000)), так и его объем (с 120,5 (98,5; 149,5) до 113,5 (103,0; 135,0) мл (p = 0,001)), а также индекс массы миокарда левого желудочка (с 107,4 ± 21,2 до 101,4 ± 20,5 г/м² (p = 0,005)). Через три месяца наблюдения в группе СТ + иНГЛТ-2 + УВТ наметилась тенденция к увеличению ФВ левого желудочка – с 55,5 (53,0; 57,5) до 56,5 (55,0; 61,0) % (p = 0,06). В группах СТ и СТ + иНГЛТ-2 достоверных изменений по данным ЭхоКГ не обнаружено (рис. 3).

Кроме того, нами была оценена глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка по двумерному изображению (2D-strain и strain rate). Через три месяца наблюдения в группе СТ + иНГЛТ-2 + УВТ выявлено достоверное улучшение глобальной продольной деформации левого желудочка – с -16,5 (-16,0; -18,0) до -17,0 (-16,0; -19,0) % (p = 0,04). В группах СТ и СТ + иНГЛТ-2 достоверных изменений рассматриваемого показателя не обнаружено – с -17,0 (-16,0; -19,0) до -17,0 (-16,0; -18,5) % (p = 0,45) и с -17,0 (-16,0; -18,0) до -17,0 (-16,0; -18,0) % (p = 0,38) соответственно (рис. 4).



При анализе показателей диастолической функции левого желудочка через три месяца наблюдения в группе СТ + иНГЛТ-2 + УВТ на фоне уменьшения размеров левого предсердия наблюдалась тенденция к снижению соотношения E/A – с 0,9 (0,9; 1,1) до 1,0 (1,0; 1,1) мм ($p = 0,09$), что может свидетельствовать об улучшении наполнения левого желудочка. В группах СТ и СТ + иНГЛТ-2 аналогичной динамики не отмечалось. При анализе результатов тканевой доплерографии в группе СТ + иНГЛТ-2 + УВТ была выявлена тенденция к повышению показателя митральной скорости $e'_{ср}$ с 7,25 (6,50; 7,50) до 7,25 (7,00; 8,00) мм ($p = 0,09$), что также может свидетельствовать об улучшении диастолической функции левого желудочка. Других изменений в оценке диастолической функции левого желудочка не зарегистрировано.

На основании результатов опроса по MNFLQ установлено, что в группе СТ количество баллов осталось неизменным: исходно – 37,0 (32,5; 44,5), через три месяца – 36,5 (32,0; 44,5) ($p = 0,8$). В группе СТ + иНГЛТ-2 была выявлена тенденция к снижению общего балла – с 45,5 (40,0; 50,0) до 45,0 (39,5; 50,5) ($p = 0,07$), а в группе СТ + иНГЛТ-2 + УВТ – достоверное его снижение – с 44,5 (38,5; 49,5) до 43,0 (38,5; 49,0) ($p = 0,04$), что указывало на улучшение качества жизни пациентов с ХСН.

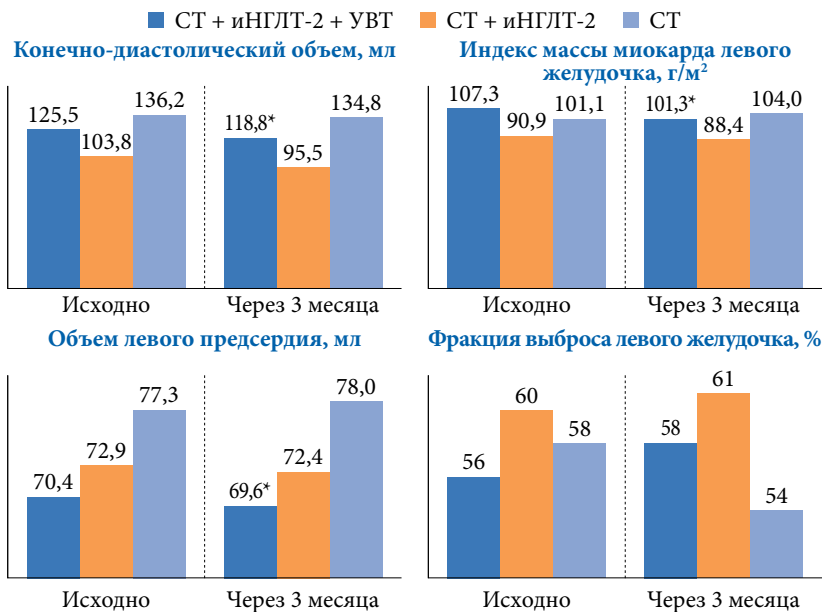
Добавление к стандартной терапии СД 2 типа экстракорпоральной УВТ не сопровождалось побочными эффектами как в процессе лечения, так и по его окончании.

Обсуждение

На сегодняшний день СН у больных СД 2 типа встречается в два раза чаще, чем у пациентов без диабета. Этот факт в совокупности с показателями ежегодной смертности от СН доказывает актуальность изучения данной коморбидной патологии. Важно подчеркнуть, что около половины пациентов с СН имеют сохраненную ФВ левого желудочка – основного интегрального прогностического показателя [21].

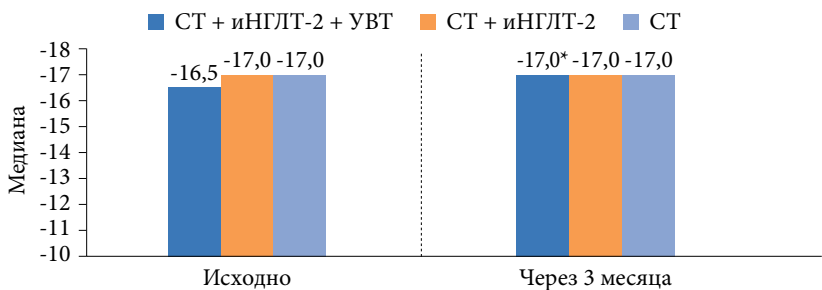
В недавно проведенном исследовании DAPA-HF по оценке применения дапаглифлозина у пациентов с СН с низкой ФВ левого желудочка независимо от наличия СД 2 типа продемонстрировано достоверное снижение смертности от ССЗ и частоты госпитализаций по поводу СН по сравнению с использованием плацебо [22]. В экспериментальном исследовании на животных моделях с СНсФВ установлено, что через девять недель дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут существенно не влиял на диастолическую функцию левого желудочка [23]. При этом было выявлено достоверное снижение АД и улучшение показателей ремоделирования левого желудочка [23].

Таким образом, на сегодняшний день роль дапаглифлозина у пациентов с СНсФВ остается неизвестной. При анализе литературы нами не обнаружено клинических исследований применения экстракорпоральной УВТ сердца у пациентов с СНсФВ, в том числе страдающих СД. Однако в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что ее использование у пациентов с ишемической болезнью сердца и ХСН ишемического генеза значительно повышало качество жизни и толерантность



* $p < 0,05$ внутри группы.

Рис. 3. Динамика показателей ЭхоКГ



* $p < 0,05$ внутри группы.

Рис. 4. Динамика глобальной продольной деформации левого желудочка

к физической нагрузке, улучшало систолическую функцию левого желудочка и показатели перфузии миокарда по данным сцинтиграфии [24–26].

Нами впервые проведено исследование влияния экстракорпоральной УВТ в комбинации с дапаглифлозином в дозе 10 мг/сут у больных СД и СН, в котором было установлено достоверное улучшение клинико-функционального состояния уже через три месяца наблюдения, что сопоставимо с данными ряда исследований в отношении эффекта экстракорпоральной УВТ при СН ишемического генеза [17, 19].

Результаты нашего исследования по достоверному увеличению общего времени нагрузки при проведении теста с шестиминутной ходьбой в группах СТ + иНГЛТ-2 и СТ + иНГЛТ-2 + УВТ согласуются с данными недавно завершившегося исследования M.R. Akbar и соавт. [27].

Прием дапаглифлозина в комбинации с экстракорпоральной УВТ сердца привел к достоверному улучшению ряда ЭхоКГ-параметров, включая ФВ левого желудочка, глобальную продольную деформацию по двумерному изображению. Эти результаты под-



тверждены результатами нескольких наших исследований и исследований других ученых [28–30]. Комбинированный метод лечения достоверно улучшал качество жизни, оцениваемое по MHFLQ, что сопоставимо с результатами одного из первых российских исследований применения УВТ у пациентов с ХСН ишемического генеза [19].

Заключение

У больных СД и СН добавление к стандартной сахароснижающей терапии препаратов из группы иНГЛТ-2, в частности дапаглифлозина, и экстракорпоральной УВТ по ускоренному модифицированно-

му протоколу способствовало улучшению качества жизни, достоверному повышению толерантности к физической нагрузке, снижению ФК ХСН, улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка. При этом положительные изменения наблюдались уже через три месяца.

Полученные результаты позволяют предположить, что комбинированный фармако-инструментальный подход к лечению пациентов с СД и СН неишемического генеза обеспечивает одновременное воздействие на несколько этиологических факторов риска развития СН. К кардиопротективному эффекту иНГЛТ-2 добавляется комплекс эффектов экстракорпоральной УВТ сердца. ❁

Литература

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4083.
2. Saunders J., Mathewkuty S., Drazner M.H., McGuire D.K. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: update on pathophysiological mechanisms. *Herz*. 2008; 33 (3): 184–190.
3. Faden G., Faganello G., De Feo S., et al. The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease: data from the SHORTWAVE study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2013; 101 (3): 309–316.
4. Kenny H.C., Abel E.D. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ. Res.* 2019; 124 (1): 121–141.
5. Garcia-Ropero A., Badimon J.J., Santos-Gallego C.G. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018; 14 (12): 1287–1302.
6. Ibrahim M., Davies M.J., Ahmad E., et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus. *BMJ Open. Diabetes Res. Care.* 2020; 8 (1): e001248.
7. Cubbon R.M., Adams B., Rajwani A., et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2013; 10 (4): 330–336.
8. Драпкина О.М., Геренава Б.Б. Фиброз миокарда у больных с сахарным диабетом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (1): 62–65.
9. Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12 (6): 743–748.
10. Fu M., Sun C.-K., Lin Y.-C., et al. Extracorporeal shock wave therapy reverses ischemia-related left ventricular dysfunction and remodeling: molecular-cellular and functional assessment. *PLoS One*. 2011; 6 (9): e24342.
11. Fukumoto Y., Ito A., Uwatoku T., et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 2006; 17 (1): 63–70.
12. Khattab A.A., Brodersen B., Schuermann-Kuchenbrandt D., et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy: first experience in the everyday practice for treatment of chronic refractory angina pectoris. *Int. J. Cardiol.* 2007; 121 (1): 84–85.
13. Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Школьник Е.Л. и др. Ударно-волновая терапия сердца: особенности механизма действия и возможности применения. *Доктор.Ру*. 2013; 10: 14–19.
14. Wang L., Tian X., Cao Y., et al. Cardiac shock wave therapy improves ventricular function by relieving fibrosis through PI3K/Akt signaling pathway: evidence from a rat model of post-infarction heart failure. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 693875.
15. Burneikaitė G., Shkolnik E., Čelutkienė J., et al. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Ultrasound*. 2017; 15 (1): 11.
16. Assmus B., Schächinger V., Teupe C., et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002; 106 (24): 3009–3017.
17. Мацкеплишвили С.Т., Борбодоева Б.М., Асымбекова Э.У. и др. Влияние ударно-волновой терапии на клинико-функциональное состояние пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (4): 22–28.
18. Di Meglio F., Nurzynska D., Castaldo C., et al. Cardiac shock wave therapy: assessment of safety and new insights into mechanisms of tissue regeneration. *J. Cell. Mol. Med.* 2012; 16 (4): 936–942.
19. Vasyuk Y.A., Hadzegova A.B., Shkolnik E.L., et al. Initial clinical experience with extracorporeal shock wave therapy in treatment of ischemic heart failure. *Congest. Heart Fail.* 2010; 16 (5): 226–230.
20. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39.e14.
21. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care*. 2019; 42 (Suppl. 1): S103–S123.
22. 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.



23. Zhang N., Feng B., Ma X., et al. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18 (1): 107.
24. Schmid J.P., Capoferri M., Wahl A., et al. Cardiac shock wave therapy for chronic refractory angina pectoris. A prospective placebo-controlled randomized trial. *Cardiovasc. Ther.* 2013; 31 (3): e1–6.
25. Prasad M., Wan Ahmad W.A., Sukmawan R., et al. Extracorporeal shockwave myocardial therapy is efficacious in improving symptoms in patients with refractory angina pectoris – a multicenter study. *Coron. Artery Dis.* 2015; 26 (3): 194–200.
26. Yang P., Guo T., Wang W., et al. Randomized and double-blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease. *Heart Vessels.* 2013; 28 (3): 284–291.
27. Akbar M.R., Adiputro D.L., Tiksnadi B.B., et al. Case series: extracorporeal shockwave myocardial revascularization therapy improves ischemic response, functional capacity, and quality of life in indicated CABG-stable angina pectoris patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 799834.
28. Čelutkienė J., Burneikaitė G., Shkolnik E., et al. The effect of cardiac shock wave therapy on myocardial function and perfusion in the randomized, triple-blind, sham-procedure controlled study. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2019; 17 (1): 13.
29. Shkolnik E., Burneikaite G., Celutkiene J., et al. Efficacy of cardiac shock wave therapy in patients with stable angina: the design of randomized, triple blind, sham-procedure controlled study. *Anatol. J. Cardiol.* 2018; 19 (2): 100–109.
30. Shkolnik E., Burneikaite G., Jakutis G., et al. A randomized, triple-blind trial of cardiac shock-wave therapy on exercise tolerance and symptoms in patients with stable angina pectoris. *Coron. Artery Dis.* 2018; 29 (7): 579–586.

A New Approach in the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Ischemic Heart Failure

Ye.N. Yushchuk, MD, PhD, Prof.¹, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}, M.M. Shcherbak, PhD¹, O.V. Krikunova, PhD¹, A.S. Dorovskikh¹, I.A. Averkova¹

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

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

Contact person: Mikhail M. Shcherbak, sheka2820mix@yandex.ru

Aim of the study – development and implementation of a new approach in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and non-ischemic heart failure to reduce global mortality and improve the quality of life in this group of patients.

Material and methods. The study included 60 patients (37 men, 23 women). The average age of them was 70.1 ± 7.6 years. Inclusion criteria: T2DM lasting more than 5 years, chronic heart failure (CHF) II-III FC (NYHA) and optimal stable drug therapy for at least 1 month before inclusion in the study, the absence of cardiovascular events in medical history. All patients after inclusion were randomized into three groups. The first group consisted of 20 patients receiving optimal drug therapy for T2DM (the standard therapy group (ST)). The second group also included 20 patients who, in addition to basic (standard) therapy, took an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 (iSGLT-2) (dapagliflozin 10 mg once a day) (ST + iSGLT-2 group). The third group of patients (20 people), in addition to standard therapy and iSGLT-2, underwent a course of cardiac shockwave therapy (CSWT) according to an accelerated universal protocol (9 sessions over 3 weeks) (ST + iSGLT-2 + CSWT group). Upon inclusion in the study and after 3 months of follow-up, all patients underwent electrocardiography, echocardiography (TTE), assessment of global longitudinal strain using a two-dimensional image (Speckle-tracking), a questionnaire using the Minnesota Quality of Life Questionnaire, a 6-minute walking test.

Results. By the third month of follow-up, significant clinical improvement was observed in the ST + iSGLT-2 and ST + iSGLT-2 + CSWT groups: a significant increase in the test distance with a 6-minute walk (from 329 (309; 371) to 347 (316; 377) m ($p = 0.05$) and from 331.5 (298.0; 371.0) to 342.0 (312.5; 377.0) m ($p = 0.02$), respectively, for the iSGLT-2 groups and ST + iSGLT-2 + CSWT). According to the TTE in the ST + iSGLT-2 + CSWT group, after three months of follow-up, there was a significant decrease in both the diameter and volume of the left atrium (from 40.5 (37.5; 42.5) to 40 (37.0; 42.0) mm ($p = 0.05$), and from 70.0 (52.0; 81.5) to 68.5 (50.5; 81.5) ml ($p = 0.007$), respectively). In addition, LV size indicators significantly decreased in this group: end-diastolic size (from 53.0 (49.0; 56.5) to 51.5 (47.5; 55.5) mm ($p = 0.000$)), LV volume (from 120.5 (98.5; 149.5) to 113.5 (103.0; 135.0) ml ($p = 0.001$)) and LV mass index (from 107.4 ± 21.2 to 101.4 ± 20.5 g/m² ($p = 0.005$)). After three months of follow-up, the ST + iSGLT-2 + CSWT group showed a tendency to increase LV EF (from 55.5 (53.0; 57.5) to 56.5 (55.0; 61.0) % ($p = 0.06$)). Also, in the ST + iSGLT-2 + CSWT group, a significant improvement in the GLS of the LV was revealed: from -16.5 (-16.0; -18.0) to -17.0 (-16.0; -19.0) % ($p = 0.04$).

There were no significant changes in the ST and ST + iSGLT-2 groups according to TTE data.

Conclusion. According to our study, the addition of iSGLT-2 (dapagliflozin) and CSWT to standard T2DM therapy according to an accelerated universal protocol improves the quality of life of patients, leads to a significant increase in exercise tolerance, a decrease in CHF FC, and an improvement in systolic and diastolic LV function in patients with T2DM in combination with HF, whereas these positive changes are observed after 3 months of follow-up.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, dapagliflozin, cardiac shock-wave therapy



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

Пожилые пациенты с сахарным диабетом 2 типа, проживающие в доме престарелых: опыт одного центра

А.В. Балашова¹, И.В. Глинкина, к.м.н.¹, В.В. Фадеев, д.м.н., член-корр. РАН¹,
А.В. Одерий¹, А.С. Шыман¹, А.В. Сучков, к.п.н.², Н.Н. Громова²

Адрес для переписки: Анастасия Владимировна Балашова, nastabkoklina@mail.ru

Для цитирования: Балашова А.В., Глинкина И.В., Фадеев В.В. и др. Пожилые пациенты с сахарным диабетом 2 типа, проживающие в доме престарелых: опыт одного центра. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (19): 20–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-19-20-30

Пожилые пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа, проживающие в учреждениях долговременного ухода, – малоизученная когорта.

Целью данного пилотного одномоментного поперечного исследования было дать комплексную эндокринологическую и гериатрическую характеристику пациентам с ранее выявленным СД, находящимся на обеспечении в ГБУ «Дом ветеранов сцены им. А.А. Яблочкиной» Департамента труда и социальной защиты населения г. Москвы (ДВС).

Исследование было проведено в апреле 2021 г. В рамках исследования были выполнены анализ медицинской документации, интервьюирование и комплексное гериатрическое обследование.

На момент проведения исследования в ДВС проживал 21 человек с ранее диагностированным СД 2 типа (25,3% из всех резидентов). Средний возраст участников исследования составил 83 (73–87) года. 66,7% из них были женщины.

При оценке гериатрического статуса функциональная зависимость была выявлена у 2/3 пациентов, тяжелые когнитивные нарушения – у каждого четвертого.

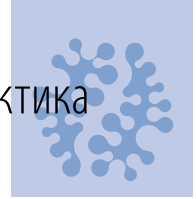
Исследованная когорта характеризовалась высокой коморбидностью (в среднем 11 (7–12) нозологий) и полипрагмазией (7 (8–10) принимаемых лекарственных средств).

Фактический уровень гликированного гемоглобина был значимо ниже индивидуального целевого (в среднем 6,4 (5,5–7,2) %) на фоне приема одного-двух сахароснижающих препаратов. Тремя наиболее распространенными классами препаратов были метформин (52,0%), производные сульфонилмочевины (43,0%) и базальный инсулин (28,6%). Об эпизодах гипогликемии сообщал каждый третий пациент.

С диабетологической точки зрения в данной группе наиболее актуальной клинической задачей представляется выполнение контролируемого депрескрайбинга сахароснижающей терапии.

В связи с небольшим размером выборки необходимо проведение дальнейших работ по комбинированной эндогериатрической оценке у пожилых в домах престарелых. Полученные данные могут быть использованы при разработке соответствующих клинических рекомендаций.

Ключевые слова: сахарный диабет, пожилые пациенты, гериатрические синдромы, дом престарелых



Введение

С возрастом не только повышается риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа, но и изменяется характер течения болезни. Как следствие, требуется коррекция целей лечения и способов их достижения. В отношении оптимальных значений углеводного обмена у пожилых пациентов с СД международные эксперты высказывают различные точки зрения. Однако они едины в том, что для выбора целей лечения необходимо проведение гериатрической оценки, поскольку функциональный и когнитивный статус имеет большее значение, чем паспортный возраст [1]. Рекомендации экспертов Российской ассоциации эндокринологов в отношении целевых показателей терапии представлены в табл. 1 [2].

Лица с СД 2 типа, проживающие в домах престарелых, пансионатах и иных учреждениях с оказанием услуг жизнеобеспечения, гораздо менее изучены, чем пациенты того же возраста, живущие у себя дома.

Более глубокое понимание особенностей данной популяции позволит сформулировать оптимальные подходы к ее ведению.

Цель исследования

В настоящем исследовании изучали диабетологический и гериатрический фенотип пациентов с СД 2 типа, проживающих в домах престарелых.

Материал и методы

Проведено пилотное одномоментное поперечное исследование пациентов с ранее выявленным СД, проживающих в ГБУ «Дом ветеранов сцены им. А.А. Яблочников» Департамента труда и социальной защиты населения г. Москвы (ДВС).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (ПМГМУ им. И.М. Сеченова).

Дом ветеранов сцены расположен в Перовском районе рядом с Измайловским парком. В ДВС обеспечивается стационарное социальное и медицинское обслуживание граждан пожилого возраста и инвалидов.

Жилые и медицинские корпуса представляют собой двухэтажные здания, соединенные между собой. Четыре двухэтажных корпуса соединены общим холлом, в котором располагается зимний сад длиной

около 180 м. Он также оборудован диванами, спортивными тренажерами, столом для пинг-понга. В каждом корпусе предусмотрены открытые балконы для прогулок. В ДВС также есть библиотека и актовый зал. ДВС рассчитан на 90 мест. Все пациенты проживают в отдельных комнатах. В каждой комнате есть прихожая, санузел, ванная и собственно жилое помещение. Жилая площадь на одного пациента составляет от 11 до 16 м².

Проживающим разрешается заводить питомцев.

В ДВС организовано шестиразовое питание с диетическим заказным меню. Один-два раза в день проживающие получают молочные продукты, два раза в день – блюда с высоким содержанием белка (рыба, птица, мясо). Маломобильным лицам питание доставляется в комнаты в специальной посуде.

В медицинском корпусе есть две палаты для нуждающихся в непрерывном медицинском наблюдении. В штат сотрудников ДВС входят терапевт, медицинские сестры, психолог. Организуются внешние консультации профильных специалистов. Например, при необходимости коррекции сахароснижающей терапии пациент направляется к эндокринологу в государственную поликлинику.

На каждого проживающего при поступлении заводятся медицинская карта и лист назначений, которые заполняются штатным терапевтом. В них вносятся все лабораторно-инструментальные исследования, консультации внешних специалистов, информация о коррекции терапии.

В начале каждого календарного года проводится консилиум, по результатам которого составляется заключение о динамике состояния пациента за прошедший год. Листы назначения обновляются по мере коррекции терапии.

Исследование предполагало интервьюирование, комплексное гериатрическое обследование и анализ карт динамического наблюдения за последний год.

Все пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Интервьюирование. В режиме индивидуальной беседы обсуждались социальный статус, диабетологический анамнез (порядок и регулярность самоконтроля гликемии, наличие гипогликемий), функционирование органов таза, компенсация сенсорных нарушений, выраженность хронической боли при ее наличии, необходимость использования вспомогательных средств, анамнез падений, степень

Таблица 1. Цели лечения СД в пожилом возрасте в зависимости от клинической характеристики пациентов

Клиническая характеристика/риск	Функционально независимые	Функционально зависимые		
		без старческой астении и/или деменции	со старческой астенией и/или деменцией	завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии	HbA1c < 7,5%	HbA1c < 8,0%	HbA1c < 8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	HbA1c < 8,0%			



физической активности, некоторые аспекты лекарственного анамнеза.

Комплексное гериатрическое обследование выполнялось по стандартной форме с использованием шкал и тестов, представленных в табл. 2 [1].

После выполнения тестирования общее состояние пациента оценивалось по Клинической шкале старческой астении (Clinical Frailty Scale – CFS), представленной в приложении [1].

Анализ медицинской документации и сбор недостающей информации. Из медицинских карт брали информацию о длительности СД, наличии осложнений, сопутствующих заболеваниях и проводимой постоянной и курсовой медикаментозной терапии, росте и весе пациентов, результатах биохимического (гликированный гемоглобин (HbA1c), креатинин, общий холестерин и холестерин липопротеинов низкой

плотности (ЛПНП)) и общего анализа крови, а также общего анализа мочи, выполненных не ранее чем за три месяца до включения в исследование, последнем заключении офтальмолога. Оценка альбуминурии не представлялась возможной по техническим причинам.

Важно отметить, что с учетом эпидемиологической обстановки допуск внешних лиц к проживающим осуществлялся только после завершения полного курса вакцинации от COVID-19 обеих сторон.

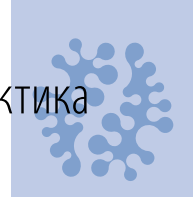
Полученные данные обрабатывали в программе IBM SPSS Statistics 26. Количественные переменные представлены в виде Me (Q₁–Q₃). Для сравнения непараметрических значений применялся критерий Манна – Уитни. Анализ номинальных переменных осуществляли с помощью хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Таблица 2. Шкалы и тесты, использованные при проведении комплексного гериатрического обследования

Шкалы и тесты	Интерпретация результатов
<i>Оценка функционального статуса</i>	
Шкала способности выполнения основных функций	10 баллов – норма < 10 баллов – функциональная зависимость
Шкала Бартела	100 баллов – норма 91–99 баллов – легкая функциональная зависимость 61–90 баллов – умеренная функциональная зависимость 21–60 баллов – выраженная функциональная зависимость < 10 баллов – полная функциональная зависимость
Шкала Лоутона	≥ 27 баллов – норма < 27 баллов – функциональная зависимость
<i>Диагностика саркопении и оценка риска падений</i>	
Оценка мышечной силы с помощью кистевого динамометра (МЕГЕОН 34090)	Нормы, принятые с учетом пола и индекса массы тела
Тест с ходьбой на 6 м*	Максимальная скорость ходьбы ≥ 0,8 м/с – норма Максимальная скорость ходьбы < 0,8 м/с – снижение скорости ходьбы
Тест «Встань и иди»*	< 10 с – норма 10–14 с – умеренный риск падений ≥ 14 с – высокий риск падений
<i>Когнитивные и эмоциональные нарушения</i>	
MMSE	28–30 баллов – норма 24–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения 20–23 балла – деменция легкой степени 11–19 баллов – деменция средней степени < 11 баллов – тяжелая деменция
ГШД-15	5 баллов – депрессия маловероятна > 5 баллов – высокий риск депрессии
Индекс выраженности бессонницы	< 8 баллов – норма 8–14 баллов – легкая инсомния 15–21 балл – инсомния средней тяжести 22–28 баллов – тяжелая инсомния
<i>Оценка питания</i>	
MNA	≥ 27 баллов – норма 17,0–23,5 балла – риск мальнутриции < 17 баллов – мальнутриция
<i>Оценка работы нервной и сердечно-сосудистой систем</i>	
Ортостатическая проба*	Снижение САД на ≥ 20 мм рт. ст. и/или ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. в течение 3 минут после перехода в вертикальное положение – положительная проба

* Выполнялись пациентам без выраженного ограничения мобильности.

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.



Результаты

Исследование было запланировано в декабре 2020 г. и выполнено после завершения вакцинации пациентов в период с марта по апрель 2021 г. На момент исследования в ДВС проживали 83 человека, у 21 из них ранее был диагностирован СД 2 типа. Однако у одного пациента, исходя из клинических данных – отсутствие избыточной массы тела и раннее начало базис-болюсной инсулинотерапии, нельзя было исключить наличия латентного аутоиммунного диабета взрослых (LADA). Одна пациентка находилась в палате медицинского корпуса под постоянным наблюдением.

Социально-демографическая характеристика группы представлена в табл. 3. В сфере искусства работали менее половины пациентов.

Гериатрический статус. Оценка функционального статуса по основным гериатрическим шкалам представлена в табл. 4. Так, 67,0% резидентов оказались функционально зависимыми (рис. 1). Самостоятельно выходили из помещения 57,0% пациентов, гуляли регулярно пять – семь раз в неделю – 28,6%. Использовали для перемещения вспомогательные средства, такие как трость, костыли, ходунки, 38% лиц. Только 23,8% участников исследования самостоятельно выполняли упражнения для поддержания физической формы.

Тест с ходьбой на 6 м смогли выполнить 76,2% пациентов. Максимальная скорость ходьбы свыше 0,8 м/с зафиксирована у 43,0%. Вставали без опоры на руки 23,8%. Высокий риск падений по результатам теста «Встань и иди» выявлен у 52,0%. Шаткость походки отмечена у 47,6%. Снижение мышечной силы по данным динамометрии выявлено у 81% обследованных.

Таким образом, у 52,4% пациентов имели место оба клинических проявления саркопении, а именно снижение скорости ходьбы и снижение мышечной силы, у 28,6% – хотя бы одно из них.

О когнитивных нарушениях в медицинских картах упоминалось в 43,0% случаев. При проведении тестирования по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE) когнитивные нарушения различной степени тяжести выявлены у 52,0% (рис. 2). Деменция легкой или умеренной степени обнаружена у 23,0% пациентов. Специфическую терапию антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов мемантином получали 10,5%.

Согласно данным, полученным при использовании Гериатрической шкалы депрессии (краткая версия) (ГШД-15), высокая вероятность депрессии зафиксирована у 33,0%. Нейролептики принимали 14,3%. Четверть пациентов на постоянной основе получали снотворные препараты. При этом у 38% были выявлены нарушения сна легкой и средней тяжести в равном соотношении.

В зависимости от гериатрического статуса группа оказалась разнородной. Распределение пациентов

Таблица 3. Социально-демографическая характеристика пациентов с СД, проживающих в Доме ветеранов сцены им. А.А. Яблочкиной

Показатель	Значения
Пол, абс. (%):	
▪ жен.	14 (66,7)
▪ муж.	7 (33,3)
Средний возраст, лет	83 (73–87)
Длительность проживания в учреждении, лет	8 (5–10)
Образование, абс. (%):	
▪ высшее	19 (90,5)
▪ среднее	2 (9,5)
Трудовой статус, абс. (%):	
▪ пенсионер	19 (90,5)
▪ работающий пенсионер	2 (9,5)
Инвалидность, абс. (%):	
▪ не инвалид	1 (4,8)
▪ инвалид третьей группы	8 (38,1)
▪ инвалид второй группы	12 (57,1)

Таблица 4. Оценка функционального статуса пациентов с СД, проживающих в Доме ветеранов сцены им. А.А. Яблочкиной

Шкала	Количество баллов	Количество пациентов со сниженной функциональной активностью, %
Шкала способности выполнения основных функций	9 (6–10)	57,1
Шкала Бартела	95 (65–100)	57,1
Шкала Лоутона	22 (15–27)	71,4

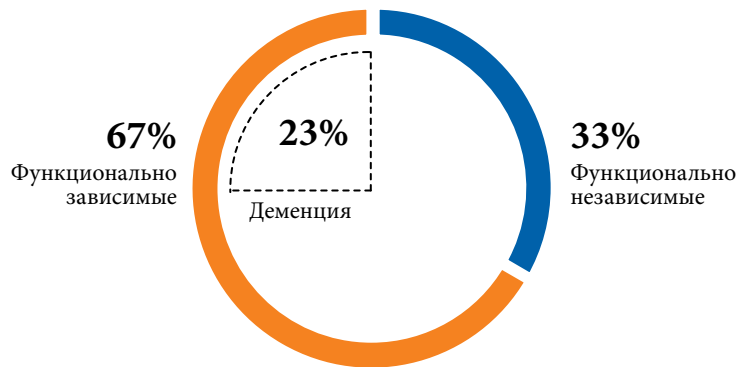


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от функционального статуса

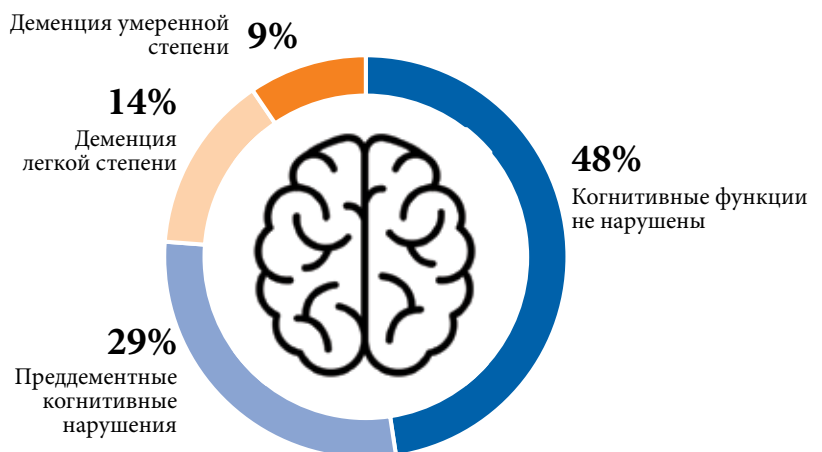


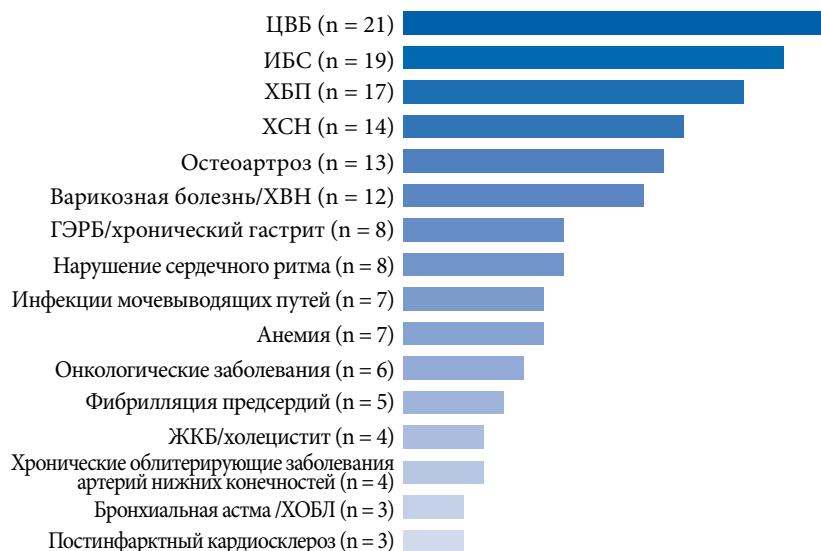
Рис. 2. Оценка когнитивного статуса пациентов по MMSE



Рис. 3. Распределение пациентов по категориям CFS

по категориям CFS представлено на рис. 3. Для дальнейшего анализа участники исследования были распределены на группу без старческой астении (третья-четвертая категории по CFS) и группу со старческой астенией различной степени тяжести (пятая – восьмая категории по CFS). Первую составили 33,3% пациентов, вторую – 66,7%.

При оценке статуса питания средний балл по Краткой шкале оценки питания (Mini Nutritional Assessment – MNA) составил 22,0 (18,8–24,3). У 14,3% пациентов результаты соответствовали развившейся мальнутриции, у 57,1% – группе риска таковой. Вместе с тем у 66,7% пациентов индекс массы тела соответствовал ожирению первой – третьей степени. Несмотря на то



Примечание. ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХВН – хроническая венозная недостаточность; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Рис. 4. Коморбидная патология и частота ее встречаемости у обследованных пациентов

что у большей половины участников были съемные зубные протезы, 57% испытывали трудности с пережевыванием пищи.

Из обследованных 81,0% использовали очки, при этом 43,0% указывали на недостаточность компенсации снижения зрения. У 61,9% ранее была диагностирована катаракта, у 33,0% – проведена факэмульсификация.

Нейросенсорная тугоухость или пресбиакузис фигурировали в 33,0% карт. Слуховым аппаратом пользовалась одна (4,8%) пациентка. О недостаточности компенсации снижения слуха сообщали 19,0%, то есть каждый пятый пациент.

Эпизоды недержания мочи отмечались у трети пациентов, постоянное недержание – у такого же количества больных. Потребность в абсорбирующем белье испытывали 57,0% обследованных.

На хроническую боль жаловались 76,2% пациентов, при этом 24,0% из них отмечали ее персистирующий характер. Регулярный прием (один раз в неделю и чаще) обезболивающих требовался 38,0%. Преимущественно пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты, один пациент получал наркотические обезболивающие с помощью помпы.

О наличии головокружения сообщали 66,7% пациентов. За предшествующий год хотя бы одно падение имело место у 23,3%. Многократно падали 14,3%. Страх падений испытывали 81,0% пожилых.

У каждого пациента в среднем было 11 (7–12) нозологий. Среди сопутствующих заболеваний наиболее распространены атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), хроническая болезнь почек (ХБП), дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата, венозная недостаточность нижних конечностей, нарушение сердечного ритма, патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта, инфекция мочевыводящих путей и анемия (рис. 4).

В структуре цереброваскулярных заболеваний доминировали хронические формы. Диагноз «цереброваскулярная болезнь» был установлен в 100% случаев. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе зафиксировано в 4,8% случаев.

У 9,5% больных имели место трофические язвы, обусловленные венозной недостаточностью или лимфостазом и не связанные с СД.

Заболевания щитовидной железы обнаружены у 28,6% пациентов. Так, у 14,3% ранее был выявлен гипотиреоз, у такого же количества больных – узловые образования щитовидной железы.

Достоверно судить о распространенности остеопороза в данной популяции не представлялось возможным. Денситометрия проводилась только одной пациентке после компрессионного перелома поясничных позвонков, хотя как минимум еще одна пациентка нуждалась в подобном исследовании по результатам анализа абсолютного риска переломов в ближайшие десять лет (Fracture Risk Assessment Tool – FRAX). У большинства пациентов была низкая десятилетняя вероятность переломов.



Необходимо подчеркнуть, что FRAX позволяет оценить риск переломов только у пациентов до 90 лет. В нашем исследовании 19,0% участников относились к группе долгожителей.

Витамин D на регулярной основе принимали менее 10,0% пациентов.

Согласно листу назначений, одномоментно пациенты принимали 7 (8–10) препаратов. Кроме того, 86,0% получали препараты по требованию, в частности при болевом синдроме, повышении артериального давления, диспепсии. Каждый третий пациент применял растительные/гомеопатические препараты без согласования с медицинскими работниками. Наиболее часто применяемые для постоянной сопутствующей терапии препараты представлены на рис. 5.

Самостоятельный прием рекомендованных препаратов осуществляли 43,0% пациентов. Столько же больных принимали препараты, подготовленные медицинским персоналом. В контроле приема лекарственных средств нуждались 14,0% пациентов. Хотя бы однажды прекращали прием препарата, назначенного врачом, 38,0%.

Антиагрегантную терапию получали 62,0% обследованных, в то время как только у 19,0% в анамнезе было острое сердечно-сосудистое событие, являющееся показанием к этой терапии. У трех пациентов – острый инфаркт миокарда, у одного – острое нарушение мозгового кровообращения.

Диабетологический статус. Средняя длительность СД у обследованных составила 11 (5–17) лет. При этом у большинства пациентов дебют заболевания приходился на достаточно поздний возраст – 71 (60–75) год.

Уровень HbA1c в среднем составлял 6,4 (5,5–7,2) %. После учета гериатрического статуса и сопутствующих заболеваний (ХБП, АССЗ) для каждого пациента была определена индивидуальная цель лечения (рис. 6). Значения HbA1c были ниже индивидуальных целевых у 85,7%. У пациентов с целевым уровнем HbA1c < 8,0% его фактическое значение составляло 7,2 (5,5–9,4) %. У пациентов с целевым HbA1c < 8,5% и на завершающем этапе жизни он оказался еще ниже – 6,5 (5,8–6,6) %.

Регулярный самоконтроль гликемии осуществляли два (9,5%) пациента. У остальных измерения гликемии проводили медсестры. Ввиду удовлетворительных значений гликемии у большинства пациентов контроль проводился в режиме «по требованию», то есть при появлении симптомов гипо- или гипергликемии.

Практически треть обследованных сообщали об эпизодах гипогликемии. Чаще всего при возникновении ее симптомов пациенты эмпирически принимали легкоусвояемые углеводы без контроля гликемии. Тяжелых гипогликемий, требовавших вмешательства медперсонала, зарегистрировано не было.

Только одна пациентка находилась на диетотерапии. Остальные получали различные сахароснижающие препараты (ССП), преимущественно в виде



Примечание. иАПФ II – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента II.

Рис. 5. Наиболее часто применяемые классы препаратов для постоянной сопутствующей терапии

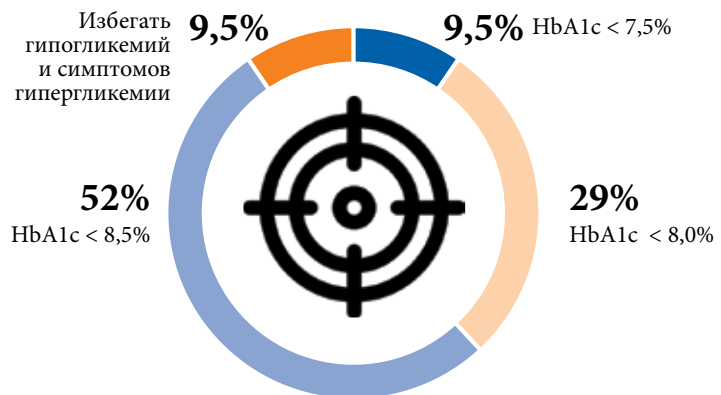


Рис. 6. Цели сахароснижающей терапии у обследованных пациентов с учетом гериатрического статуса и сопутствующих заболеваний

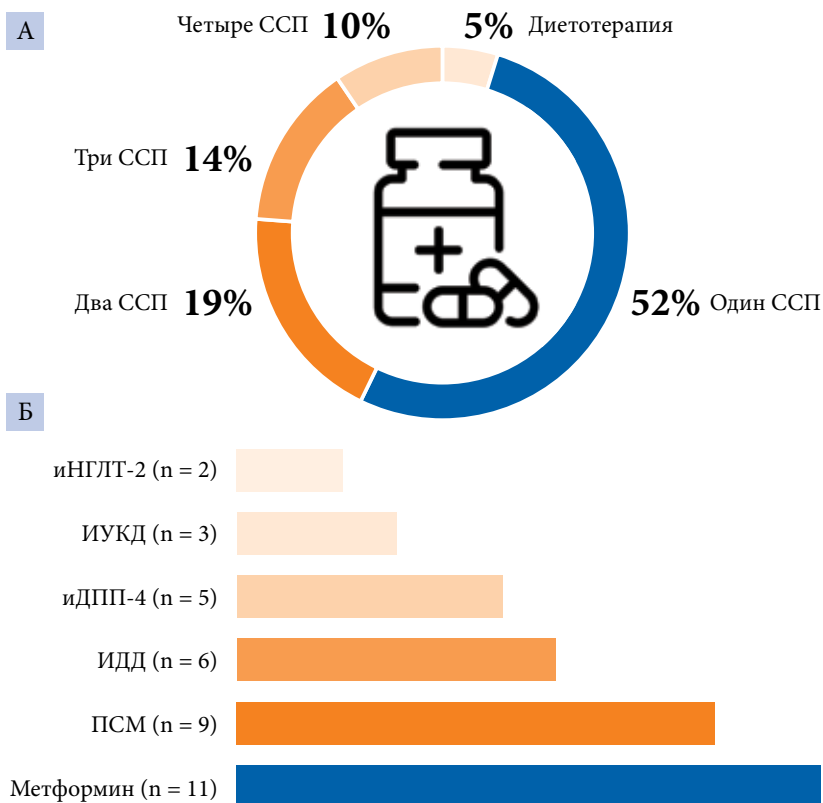
монотерапии (рис. 7). Двумя наиболее широко представленными классами ССП были бигуаниды (метформин) и производные сульфонилмочевины (ПСМ) (гликлазид МВ и глимепирид). Их получали 52,0 и 43,0% пациентов соответственно. Фиксированную комбинацию пероральных ССП получал один (4,8%) пациент. Инсулинотерапию проводили в 28,6% случаев.

У 90,5% достигших индивидуального целевого уровня HbA1c в составе терапии был 1 (1–2) препарат, чаще всего метформин (47,4%) или ПСМ (42,1%). Инсулинотерапию получали 21,1% обследованных.

О гипогликемии сообщали 33,3%.

Связь между гипогликемией и терапией ПСМ или инсулинотерапией не прослеживалась ($p = 0,68$ и $p = 0,12$ соответственно).

У двух (9,5%) пациентов с уровнем HbA1c выше целевого терапия была более агрессивная. Они получали три-четыре лекарственных средства



Примечание. ИДД – инсулин длительного действия.

Рис. 7. Структура сахароснижающей терапии (А – количество сахароснижающих препаратов, Б – классы препаратов)

Таблица 5. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия старческой астении

Показатель	Пациенты без старческой астении (n = 7)	Пациенты со старческой астенией (n = 14)	P
Возраст, лет	74,0 (68,0–78,5)	84,5 (80,0–90,0)	0,012
Длительность СД, лет	8,0 (4,5–12,0)	11,0 (5,0–20,0)	0,52
HbA1c, %	6,40 (5,75–7,65)	6,40 (5,50–6,75)	0,68
Количество сообщавших о гипогликемии, %	42,8	28,6	0,64
Количество лекарственных средств	8,0 (7,0–10,5)	8,5 (7,0–10,0)	0,62
Количество сахароснижающих препаратов	3,0 (1,0–3,5)	1,0 (1,0–2,0)	0,09
Метформин, %	71,0	42,9	–
ПСМ, %	57,0	35,7	
иДПП-4, %	57,0	7,1	
иНГЛТ-2, %	14,3	7,1	
Инсулиноterapia, %	43,0	21,4	

(метформин + базальный инсулин + ПСМ/ингибитор дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4)/инсулин ультракороткого действия (ИУКД)). У обоих пациентов были зафиксированы эпизоды гипогликемии.

Пациенты со старческой астенией были старше ($p = 0,012$). Других статистически значимых различий в диабетологических характеристиках не установлено (табл. 5).

Данные в отношении поздних осложнений СД у пациентов были ограниченными.

Непролиферативная диабетическая ретинопатия описана у 4,8%. Лазерная коагуляция не проводилась. У 81,0% пациентов диагностирована нефропатия смешанного генеза, в частности ХБП С3а и С3б у 42,9 и 23,8% соответственно. У 14,3% – ХБП С4. Пациентов на диализе среди обследованных не было. У одного (4,8%) пациента по результатам общего анализа мочи определялась протеинурия.

Диабетическая периферическая полинейропатия была установлена 23,8% лиц.

У всех обследованных имела место гипертоническая болезнь. У 81,0% – артериальная гипертензия третьей степени. Все пациенты получали антигипертензивную терапию, структура которой представлена на рис. 5 и 8. На фоне проводимой терапии значения артериального давления не превышали рекомендованных 140/90 мм рт. ст. у 90,5%. В то же время у 38,1% пациентов была положительная ортостатическая проба.

Все пациенты относились к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска, при этом гиполипидемическую терапию (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) получали только 38,0%. Целевые значения холестерина ЛПНП были достигнуты у двух (9,5%) обследованных: у одной пациентки на медикаментозной терапии и пациента с подозрением на LADA на фоне соблюдения рекомендаций по питанию и физической активности. Утверждать об отсутствии необходимости назначения гиполипидемической терапии можно было лишь у двух пациентов, так как ожидалась низкая продолжительность жизни.

Смертность в течение полугодия (на октябрь 2021 г.) составила 14,3%. Один пациент умер от полиорганной недостаточности в исходе онкологического заболевания. Причина смерти пациентки, госпитализированной с подозрением на COVID-19-пневмонию, окончательно не установлена. Наиболее вероятной причиной смерти еще одной пациентки указан тромбоз после падения.

Обсуждение

Согласно данным зарубежных авторов, каждый четвертый старше 65 лет имеет диагноз СД. Распространенность СД среди проживающих в домах престарелых варьируется от 25 до 34% [3, 4]. Полученные нами результаты согласуются с приведенными данными. В зарубежной литературе нам удалось найти единичные работы, описывающие пациентов с СД в домах престарелых [3, 5, 6]. Аналогичных отечественных исследований пока не проводилось.



Основные гериатрические и диабетологические характеристики обследованной группы представлены на рис. 9.

Исходя из полученных результатов можно предложить несколько направлений, которые могли бы улучшить ведение пожилых пациентов с СД 2 типа в домах престарелых. В первую очередь следует обратить внимание на сахароснижающую терапию и возможность ее деинтенсификации.

Существует ряд физиологических и поведенческих факторов, обуславливающих высокий риск развития гипогликемии в пожилом возрасте, таких как нарушение и замедление контринсулярной регуляции, снижение функции почек, замедление абсорбции углеводов в кишечнике, переменность аппетита, когнитивные нарушения, которые могут приводить к пропуску приема пищи и повторному приему ССП. В свою очередь гипогликемии ассоциируются с ухудшением когнитивного статуса, риском падений и, как следствие, переломов. Именно поэтому в старшей возрастной группе ключевым требованием к сахароснижающей терапии является ее безопасность с точки зрения риска гипогликемии [7].

В реальной клинической практике безопасность сахароснижающей терапии по-прежнему остается нерешенным вопросом. Так, согласно результатам американского исследования, в ответ даже на тяже-

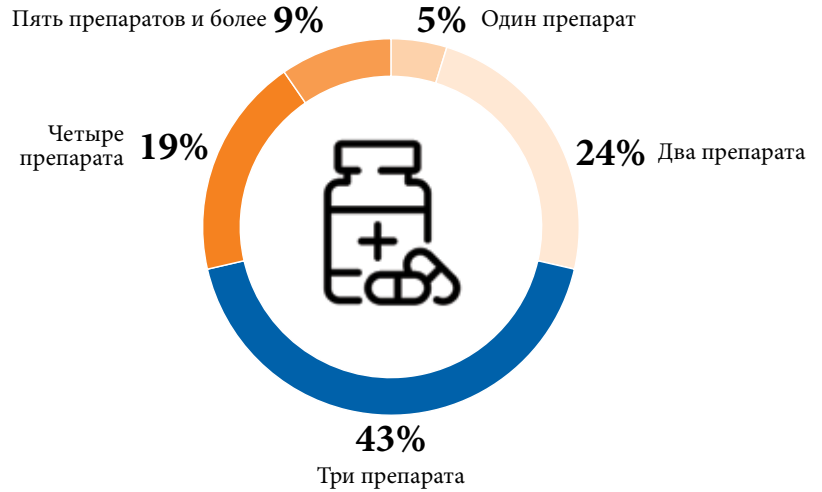
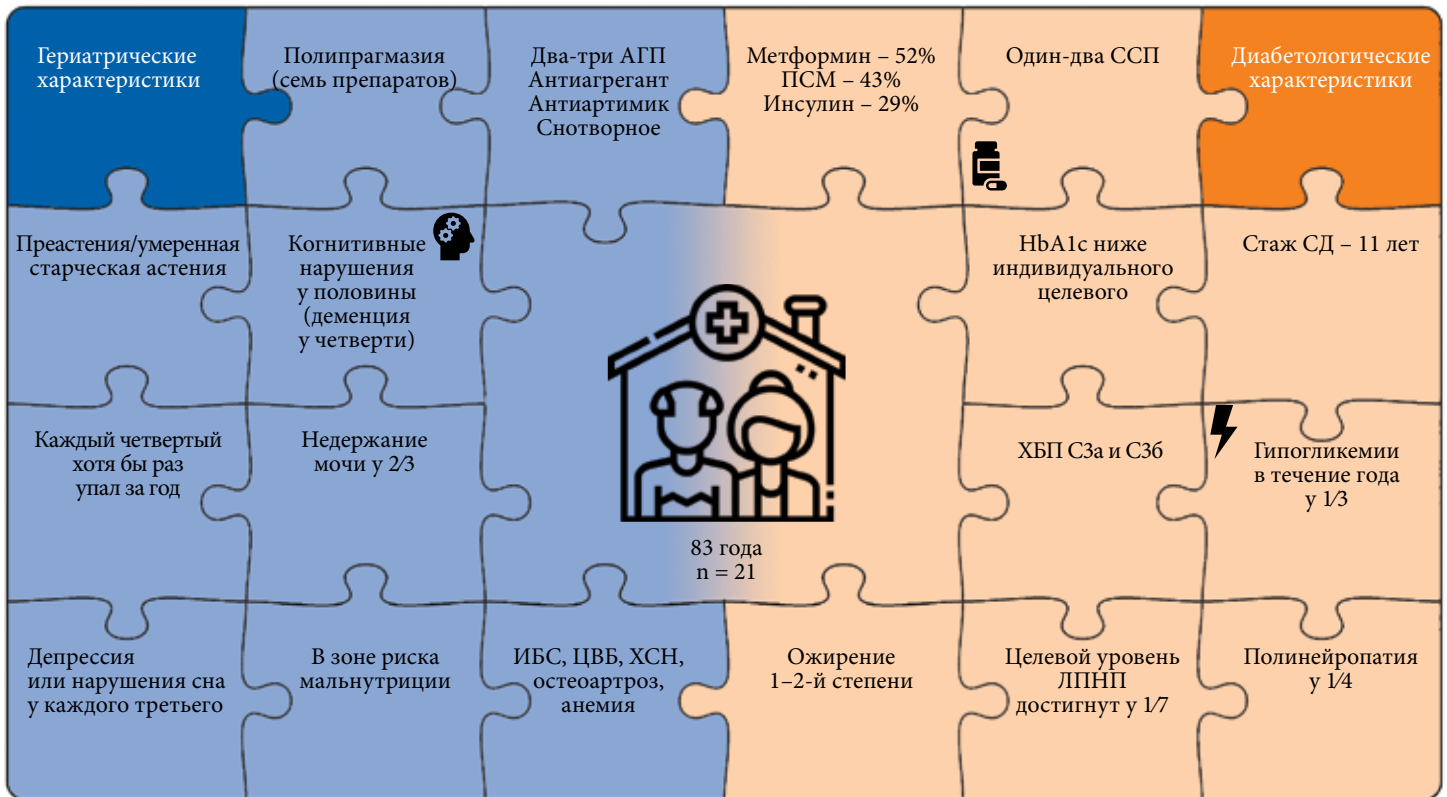


Рис. 8. Структура антигипертензивной терапии у обследованных пациентов

лую гипогликемию у пожилых с СД, получающих ПСМ и/или инсулин, деинтенсификация терапии в течение трех месяцев осуществлялась менее чем у половины [8].

У большинства пациентов с СД, проживавших в ДВС, уровень HbA1c был значительно ниже индивидуального целевого, при этом компенсация достигалась



Примечание. ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГП – антигипертензивный препарат.

Рис. 9. Фенотип пациентов с СД, проживающих в Доме ветеранов сцены им. А.А. Яблочкиной



применением одного-двух препаратов. При анализе структуры сахароснижающей терапии установлено, что 43,0% пациентов получали ПСМ. Однако препараты данного класса нежелательно использовать у пожилых. Новые классы ССП в структуре сахароснижающей терапии были представлены незначительно. Так, иДПП-4 получали 23,8%, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) – менее 10,0%. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) не принимал ни один пациент. Важно отметить, что лица со старческой астенией были перелечены, как и более сохранные пациенты. Уровень HbA1c и количество ССП не различались между группами.

Сопоставимые результаты были получены в достаточно крупном турецком исследовании в отношении 159 пациентов с СД, проживающих в частном доме престарелых в Стамбуле. Так, средний уровень HbA1c у них составил $6,4 \pm 1,5\%$. Наиболее часто применяемыми ССП были ПСМ, метформин и инсулин (41,0, 42,0 и 42,0% соответственно) [3].

Согласно данным аналогичного итальянского исследования, проведенного на базе двух домов престарелых, из 46 пациентов 20,0% находились на диетотерапии, 40,0% получали пероральные ССП (преимущественно монотерапия метформином), еще у 40,0% в составе терапии был инсулин, менее 10,0% пациентов применяли ПСМ. При этом у 75,0% обследованных HbA1c был менее 7,0%, у 25,0% – от 7,0 до 8,3% [5].

В норвежском исследовании с участием 116 пациентов из 19 домов престарелых 25,0% находились на диетотерапии. Наиболее часто применяемыми ССП были метформин (27,0%) и глимепирид (18,0%). Половина пациентов получали инсулинотерапию в виде монотерапии или в комбинации с пероральными ССП [6].

Представленные результаты, особенно с учетом вынужденной полипрагмазии и наличия у половины обследованных когнитивных нарушений, свидетельствуют о необходимости разумного депрескрайбинга и деинтенсификации терапии. Речь, в частности, идет об отмене пациентам с целевыми значениями HbA1c препаратов из группы ПСМ или замене их на более безопасные препараты других групп, а также замене инсулина на пероральные ССП. Особенно обоснованным такой подход представляется в учреждении, в котором есть условия для своевременного динамического наблюдения за показателями углеводного обмена. При назначении ССП других групп следует помнить об их потенциальных побочных действиях. Так, иНГЛТ-2, несмотря на их кардио- и нефропротективные эффекты, могут потенцировать гипотензию, что повышает риск падений, и развитие инфекций мочевыводящих путей, особенно у пациентов с недержанием мочи. Назначение арГПП-1 зачастую сопровождается снижением аппетита и диспепсией, что может быть нежелательно при риске развития мальнутриции. Снижение массы тела, которое обычно рассматривается как положительный эффект пре-

паратов этой группы, у пожилых пациентов может быть нежелательным ввиду риска потери мышечной массы и ухудшения функционального статуса. Наиболее перспективными в этой популяции представляются иДПП-4, единственным недостатком которых является умеренный сахароснижающий эффект, которого тем не менее может быть достаточно у исходно перелеченных пациентов [7].

Физическая активность обследованных представляется крайне низкой. Лишь треть из них регулярно совершали прогулки. Зарядку делали меньше четверти пациентов. Отчасти это может быть связано с последствиями эпидемии COVID-19. С марта 2020 г. по март 2021 г. ДВС работал в закрытом режиме (до завершения вакцинации от COVID-19). Групповые занятия лечебной физкультурой не проводились.

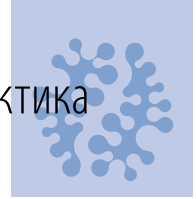
Повышение физической активности пациентов может рассматриваться как один из компонентов успешного депрескрайбинга сахароснижающей терапии.

Обсуждения также заслуживает сопутствующая терапия, в первую очередь антиагрегантная и гиполлипидемическая. Антиагрегантная терапия представляется избыточной и может рассматриваться как поле для депрескрайбинга. Гиполипидемическая терапия, наоборот, реализована в недостаточном объеме. Так, статины получали 8 из 18 пациентов вне терминальных состояний с нецелевым уровнем ЛПНП. Необходимо отметить, что применение статинов уменьшается по мере увеличения возраста пациентов и в общемировой практике, что связано как с более редким назначением этого класса препаратов врачами, так и со снижением приверженности пациентов терапии. Тем не менее пожилым пациентам с АССЗ статины рекомендуются в том же формате, что и более молодым, несмотря на меньшую доказательную базу в отношении их влияния на долгосрочные исходы у лиц старше 75 лет [9].

Наше исследование было одноцентровым, проведенным на небольшой выборке и в учреждении с нетипичной для домов престарелых организацией жизни. ДВС в большей степени соответствовал уровню пансионата с возможностью получения постоянной медицинской помощи. Выбор учреждения был продиктован готовностью и желанием администрации постоянно улучшать качество оказания медицинской помощи.

Очевидным ограничением исследования являются как маленький размер выборки, что значительно влияет на статистическую обработку данных, так и невозможность экстраполировать полученные результаты на учреждения с иной организацией медицинской помощи и иным контингентом пациентов, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования в более крупных центрах.

Во все время наше исследование способствовало внесению некоторых изменений в работу учреждения. Так, после проведения исследования врачам и пациентам были предложены варианты коррекции сахароснижающей терапии. В частности, одной па-




циентке, получавшей инсулин, успешно осуществлен депрескрайбинг. Всем участникам было рекомендовано применение холекальциферола в профилактических дозах, а у пациентки с остеопорозом возобновлена антиостеопоротическая терапия.

Заключение

Лица с СД, проживающие в ДВС, представляют собой гетерогенную группу как с гериатрической, так и с диабетологической точек зрения. Ведение

таких пациентов требует тесного взаимодействия терапевтов, гериатров и эндокринологов, так как при определении целей лечения СД и выборе методов их достижения следует учитывать как особенности пациентов, так и профиль безопасности сахароснижающих препаратов.

Для разработки последующих клинических рекомендаций необходимо продолжать работу по комбинированной эндогериатрической оценке проживающих в домах престарелых. 

Литература

1. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; 1: 11–46.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021.
3. Ozturk M.A., Gunturk A., Kucukardali Y. Characteristics of diabetic ageing patients in nursing homes: one center experience in Turkey. *Nutr. Metab. Insights*. 2021; 14: 1178638821990345.
4. Munshi M.N., Florez H., Huang E.S., et al. Management of diabetes in long-term care and skilled nursing facilities: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016; 39 (2): 308–318.
5. Diabetic care: an observational study in two nursing homes in the Province of Pordenone, Italy, June 2019, Conference: 24th WONCA Europe Conference, Bratislava, Slovakia // <https://doi:10.13140/RG.2.2.24613.04321>.
6. Andreassen L.M., Sandberg S., Kristensen G.B., et al. Nursing home patients with diabetes: prevalence, drug treatment and glycemic control. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 105 (1): 102–109.
7. Глинкина И.В., Балашова А.В., Шыман А.С. и др. Факторы, определяющие клиническую значимость ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа пожилого возраста. *Медицинский совет*. 2021; 7: 56–67.
8. Alexopoulos A.S., Kahkoska A.R., Pate V., et al. Deintensification of treatment with sulfonylurea and insulin after severe hypoglycemia among older adults with diabetes. *JAMA Netw. Open*. 2021; 4 (11): e2132215.
9. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (5): 3826.

Elderly Diabetic Patients in Nursing Homes: One Center Experience

A.V. Balashova¹, I.V. Glinkina, PhD¹, V.V. Fadeev, MD, PhD, Corresponding member of the RASci.¹, A.V. Oderiy¹, A.S. Shyman¹, A.V. Suchkov, PhD², N.N. Gromova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Moscow State Budgetary Institution Honored Theatre Workers Nursing Home named of A.A. Yablochkina, Moscow

Contact person: Anastasia V. Balashova, nasta6koklina@mail.ru

Elderly patients with type 2 diabetes mellitus (DM) living in long-term care facilities are an unexplored group. In this pilot cross-sectional study all patients with previously diagnosed type 2 DM living in the A.A. Yablochkina House of Veteran Stage were included. The study was completed in april 2021. Medical records analysis, comprehensive geriatric assessment, and patients interviewing were performed. The data were processed in the IBM SPSS Statistics 26 program. Twenty one patients had previously diagnosed DM (25.3% of all residents). The mean age was 83 (73–87) years, 66.7% were women. Functional dependence was found in two-thirds of participants, severe cognitive impairment was in every fourth. The group were highly comorbid (11 (7–12) diagnosis) with average 7 (8–10) drugs taken.

Actual HbA1c level was significantly below the individual target value with average level 6.4 (5.5–7.2) % that was achieved on 1–2 antidiabetic drugs (52.0% received metformin, 43.0% sulfonylureas, 28.6% basal insulin).

Hypoglycemia episodes were reported by one-third respondents.

The most urgent diabetic clinical task in this group is the implementation of controlled deprescribing of hypoglycemic therapy.

Due to the small sample size, further work on combined endocrinological and geriatric evaluation in the elderly in nursing homes is needed. The data obtained may be useful in the development of appropriate clinical guidelines.

Key words: diabetes mellitus, elderly, geriatric syndromes, nursing home



ПРИЛОЖЕНИЕ

Категория	Внешний вид	Описание	Функциональная категория	Гериатрические синдромы	Деменция
1		Пациенты активны, энергичны, высокий уровень мотивации, нет ограничений физической активности	Независимы от посторонней помощи	нет	нет
2		Имеются заболевания в неактивной фазе. Уровень активности несколько ниже, чем у пациентов из категории 1. Нередко выполняют физические упражнения, высокая сезонная активность (например, летом)	Независимы от посторонней помощи	нет	нет
3		Имеются хронические заболевания, которые хорошо контролируются лечением. Нерегулярная активность помимо рутинной ходьбы	Независимы от посторонней помощи	Нет или единичные гериатрические синдромы в легкой форме. Например, недержание мочи или снижение зрения/слуха. Мобильность сохранена	нет
4		Несмотря на независимость от посторонней помощи, физическая активность ограничена. Типичны жалобы на медлительность, повышенную утомляемость	В основном независимы от посторонней помощи. Может потребоваться помощь при необходимости добраться до мест, расположенных вне привычной дистанции. БФА сохранена (индекс Бартел 100/100 баллов). ИФА сохранена или незначительно снижена (Индекс Лоутона 7-8/8 баллов)	Небольшое снижение мобильности. + появление или усиление степени выраженности гериатрические синдромы, однако, они по-прежнему единичные	нет
5		Значительно более медлительны, нуждаются в помощи для выполнения сложной активности (финансовые вопросы, транспорт, работа по дому, прием препаратов). Возникают проблемы самостоятельным совершением покупок и прогулками, приготовлением пищи и выполнением работы по дому	Зависимы от посторонней помощи. БФА сохранена (индекс Бартел 100/100 баллов). ИФА умеренно снижена (Индекс Лоутона 3-6/8 баллов)	Множественные гериатрические синдромы	нет может быть деменция легкой-умеренной степени
6		Нуждаются в помощи почти во всех видах инструментальной активности и ведении домашнего хозяйства. Проблемы с подъемом по лестнице, нуждаются в помощи при выполнении гигиенических мероприятий. Минимальная потребность в помощи с одеванием	Зависимы от посторонней помощи. БФА умеренно снижена (индекс Бартел > 60 баллов), ИФА значительно снижена (Индекс Лоутона 1-2/8 баллов)	Множественные гериатрические синдромы	нет может быть деменция от легкой до тяжелой степени
7		Полностью зависят от посторонней помощи независимо от причины (физически или когнитивно). В целом состояние относительно стабильное. Не высокий риск смерти в течение ближайших 6-ти месяцев	Зависимы от посторонней помощи. БФА значительно снижена (индекс Бартел ≤ 60 баллов), ИФА полностью снижена (Индекс Лоутона 0-1/8 баллов)	Множественные гериатрические синдромы	нет может быть деменция от легкой до тяжелой степени
8		Полностью зависимы от посторонней помощи, приближаются к концу жизни. Обычно не могут восстановиться даже после легкой болезни	Полностью зависимы от посторонней помощи (индекс Бартел < 20 баллов, индекс Лоутона 0-1/8 баллов)	Множественные гериатрические синдромы	нет может быть деменция от легкой до крайне тяжелой степени
9		Приближаются к концу жизни. Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев	Уровень зависимости от посторонней помощи может быть различным	Множественные гериатрические синдромы	нет может быть деменция от легкой до крайне тяжелой степени



АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

2022
10–11 декабря



Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе XII Межрегиональной конференции **«Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний»**, которая организована в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение Москвы и московского региона»

Мероприятие проводится при поддержке:

**Медицинской секции МООИ «Московская диабетическая ассоциация»
Московской ассоциации эндокринологов
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России
АНО «МИР XXI ВЕК»**

В программе конференции доклады ведущих эндокринологов; симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений, заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; обсуждение перспектив развития городской эндокринологической службы.

Традиционно в работе Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» участвуют более 1500 специалистов из разных регионов России и стран ближнего зарубежья.

Программа конференции подана для включения в план научно-образовательных и научно-практических мероприятий Департамента здравоохранения города Москвы в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение».

В рамках конференции организовываются тематические оборудованные площадки (информационные, учебные, дискуссионные).

Организована видеотрансляция с возможностью подключения слушателей и обратной связью в режиме реального времени на специализированной онлайн-платформе на сайте imfd.ru

Адрес проведения: Москва, здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Время работы: 10 декабря 2022 г. с 09:00 до 18:00
11 декабря 2022 г. с 09:00 до 18:00

Вход на конференцию по пригласительным билетам

Ждем вас и желаем успешной работы!

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты:
информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127030, Москва, ул. Сущевская, д. 25, стр. 1. Тел.: 8 (495) 797-62-92,
8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47. Сайт: www.imfd.ru





Взаимосвязь болезни Паркинсона и сахарного диабета 2 типа

А.Ю. Трошнева, О.С. Левин, д.м.н., проф., А.С. Аметов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Анна Юрьевна Трошнева, troshneva@yandex.ru

Для цитирования: Трошнева А.Ю., Левин О.С., Аметов А.С. Взаимосвязь болезни Паркинсона и сахарного диабета 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (19): 32–41.
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-19-32-41

В последние годы появляется все больше данных, подтверждающих связь между болезнью Паркинсона и сахарным диабетом 2 типа.

Установлено, что сахарный диабет 2 типа ассоциируется с повышением риска развития болезни Паркинсона, скоростью ее прогрессирования, тяжестью моторного и когнитивного дефицита.

Одним из ключевых звеньев патогенеза сахарного диабета 2 типа является инсулинорезистентность. Процесс, аналогичный периферической инсулинорезистентности, происходит в тканях головного мозга пациентов с болезнью Паркинсона.

На сегодняшний день не существует эффективных методов лечения болезни Паркинсона, которые бы изменили ее течение. Применение противодиабетических препаратов в качестве нейропротективных средств открывает новые возможности таргетной терапии патологии.

В статье рассматриваются эпидемиологические, клинические и патофизиологические аспекты связи этих двух заболеваний, а также возможности перепрофилирования противодиабетических препаратов для лечения болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, сахарный диабет, инсулинорезистентность, нейродегенерация

Введение

Болезнь Паркинсона является наиболее частым двигательным расстройством, вторым по распространенности нейродегенеративным [1] и самым быстро распространяющимся неврологическим заболеванием. Так, количество страдающих болезнью Паркинсона с 1990 по 2016 г. увеличилось более чем вдвое, при этом ожидается, что эта тенденция будет сохраняться в течение следующих 30 лет [2].

Несмотря на многолетние исследования, этиология болезни Паркинсона остается неизвестной. От 5 до 10% случаев обусловлены наследственной предрасположенностью. В большинстве случаев заболевание является спорадическим и имеет мультифакторную природу [3].

Ключевым молекулярным событием в развитии нейродегенерации при болезни Паркинсона считается нарушение конформации везикулярного белка α -синуклеина с формированием нейротоксичных цитоплазматических агрегатов и телец/нейритов Леви [3]. Классические двигательные проявления патологии, такие как гипокинезия, ригидность, тремор покоя,

нарушение ходьбы, обусловлены преимущественно утратой nigrostriарных дофаминергических нейронов. Спектр немоторных симптомов более широк и часто связан не только с дегенерацией nigrostriарных нейронов и дефицитом дофамина в головном мозге, но и с другими механизмами, включая нейроэндокринные и нейрометаболические [4].

Сахарный диабет – одно из наиболее распространенных хронических метаболических заболеваний [5].

В многочисленных исследованиях была выявлена связь между болезнью Паркинсона и сахарным диабетом 2 типа [6–11].

В статье рассматриваются эпидемиология, патогенез, а также общие подходы к терапии сахарного диабета 2 типа и болезни Паркинсона.

Эпидемиология

Диабет является глобальной проблемой здравоохранения. Данной патологией страдают почти 537 млн человек во всем мире [12].

Согласно эпидемиологическим данным, сахарный диабет 2 типа увеличивает риск возникновения



болезни Паркинсона [13, 14]. Развитие сахарного диабета 2 типа у пациентов с болезнью Паркинсона коррелирует с быстрым прогрессированием заболевания, а также тяжестью моторного и когнитивного дефицита [14, 15]. Однако эти данные находят подтверждение не во всех работах [16, 17].

Патогенез

Инсулинорезистентность является одним из ключевых звеньев патогенеза как сахарного диабета 2 типа, так и болезни Паркинсона. Для обеих патологий характерны aberrантное накопление белка, лизосомная и митохондриальная дисфункция, хроническое системное воспаление [6, 18].

Между инсулином и дофамином возможна функциональная связь. Так, на сегодняшний день убедительно доказано действие дофамина на β -клетки поджелудочной железы, а также плейотропные эффекты инсулина в центральной нервной системе, в значительной степени независимые от утилизации глюкозы [19].

В недавних работах установлено взаимодействие патологических форм белка амилина и α -синуклеина [20], что приводило к их коагрегации как *in vitro*, так и *in vivo*. Это позволяет предположить как роль α -синуклеина в образовании амилоида β -клеток, так и возможную роль амилина в формировании амилоидов α -синуклеина в клетках поджелудочной железы [21–23].

Для диабета и болезни Паркинсона характерны общие патологические микрососудистые изменения в головном мозге. В исследовании O.F. Elabi и соавт. по оценке влияния 21-недельного воздействия диеты с высоким содержанием жиров в сочетании с индуцированной токсинами моделью болезни Паркинсона на микрососудистые изменения установлено, что это приводило к значительному истощению перицитов, отсутствию ангиогенного ответа и значительному снижению взаимодействия микроглии/сосудов, что указывало на усугубление сосудистой патологии [24].

Открытие общих патофизиологических характеристик диабетической ретинопатии и болезни Паркинсона позволило предположить наличие положительной связи между этими патологиями.

До недавнего времени диабетическая ретинопатия считалась преимущественно микрососудистым заболеванием. Однако последние данные идентифицируют нейродегенерацию сетчатки как раннее событие ее патогенеза.

Болезнь Паркинсона и диабетическая ретинопатия коррелируют по заболеваемости, клиническим проявлениям и патофизиологическим механизмам, обусловленным нарушением активности дофамина (снижение уровня дофамина, повышение экспрессии α -синуклеина и аномальная экспрессия нейротрофических факторов) [25]. Однако доказательств того, что диабетическая ретинопатия относится к независимым факторам риска развития болезни Паркинсона, не обнаружено [26].

Накапливаются данные о том, что конечные продукты усиленного гликирования и их предшественник метилглиоксаль также влияют на изменение дофаминергической системы.

В исследовании, проведенном Y.Q. Lv и соавт., показано, что нейровоспаление, вызванное гипергликемией, способствовало нигростриарной дегенерации и прогрессированию болезни Паркинсона [27].

Однако E. de Pablo-Fernández и соавт. установили, что более быстрое прогрессирование болезни Паркинсона и повышение смертности среди пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, не связано с вкладом сосудистой патологии или усилением отложения α -синуклеина в ключевых областях мозга [28]. Исследователи предположили, что на течение болезни Паркинсона влияет дополнительная неспецифическая нейродегенерация, связанная с хронической инсулинорезистентностью мозга.

Инсулин играет важную роль в росте и регенерации нейронов, оказывает нейротрофическое, нейромодулирующее воздействие, способствует поддержанию нейропластичности [29–33]. Таким образом, нарушение передачи сигналов инсулина в клетках головного мозга потенциально может как предрасполагать к возникновению, так и способствовать прогрессированию нейродегенерации.

Инсулинорезистентность – состояние, сопровождающееся нарушением биологического ответа периферических тканей на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина. В широком смысле данное понятие отражает реакцию периферических тканей на все эффекты инсулина, включая его воздействие на жировой и белковый метаболизм. Однако клинический термин «инсулинорезистентность» характеризует это состояние как нарушение ответа тканей на сахароснижающее действие инсулина [34].

Периферическая инсулинорезистентность. Многочисленные исследования указывают на высокий уровень аномальной толерантности к глюкозе у пациентов с болезнью Паркинсона [35, 36]. В то же время некоторые авторы сообщают о том, что явно нарушенный метаболизм глюкозы встречался примерно у 20% больных [37].

В большей степени инсулинорезистентность характерна для пациентов с избыточным весом или ожирением, что нередко встречается на ранних стадиях болезни Паркинсона из-за снижения физической активности, побочных эффектов препаратов [38–41], а также после глубокой стимуляции головного мозга [42].

Однако E. Hogg и соавт. выявили высокий процент худых среди пациентов с болезнью Паркинсона, у которых имела место инсулинорезистентность [43]. Исследователи также установили, что почти две трети лиц с болезнью Паркинсона, но без сахарного диабета 2 типа, могут быть инсулинорезистентными, несмотря на нормальный уровень глюкозы в крови натощак и во многих случаях нормальный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c).



Центральная инсулинорезистентность. Исторически считалось, что инсулин обладает исключительно периферическим действием. Однако в последнее десятилетие было установлено, что инсулин может преодолевать гематоэнцефалический барьер и влиять на клеточный и митохондриальный метаболизм не только на периферии, но и в головном мозге [29, 44–46]. В частности, показано, что процесс, аналогичный периферической инсулинорезистентности, происходит в головном мозге пациентов с болезнью Паркинсона [34].

Существует тесная связь между центральной инсулинорезистентностью и нарушением функции гематоэнцефалического барьера при болезни Паркинсона [47, 48], модуляцией синаптической передачи [11, 18] и аутофагией [49], нарушением функции митохондрий и системным воспалением [50, 51] (рис. 1).

В связи со сказанным ранее особый интерес могут представлять результаты исследования М. Tagliati и соавт., которые установили, что инсулинорезистентность тканей головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона не зависела от периферической инсулинорезистентности [52].

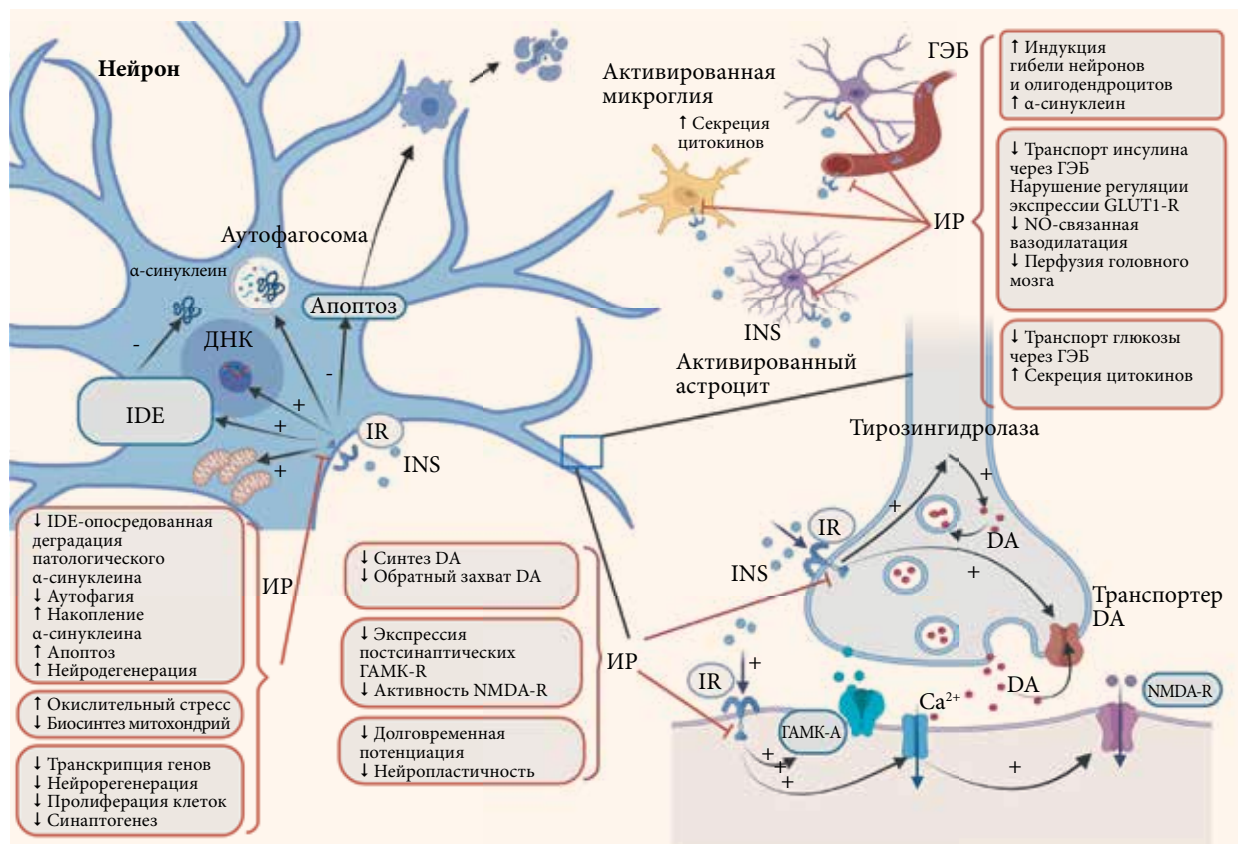
Важно отметить, что она может быть как причиной [53], так и следствием нейродегенерации [54].

Нарушение клеточных механизмов передачи сигналов инсулина в головном мозге. Передача сигналов инсулина в нейронах происходит посредством двух сигнальных путей, известных как путь PI3K/Akt (комплекс протеинкиназы В) и путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК).

Снижение передачи сигналов инсулина уменьшает активность Akt, модулируя активность множества киназ, включая механистическую мишень рапамицина, киназу гликогенсинтазы 3β и фактор транскрипции FoxO1, которые регулируют процессы, участвующие в развитии болезни Паркинсона [6], такие как деградация α-синуклеина [55, 56], митохондриальный биогенез и модуляция путей воспалительного и окислительного стресса [18, 33] (рис. 2).

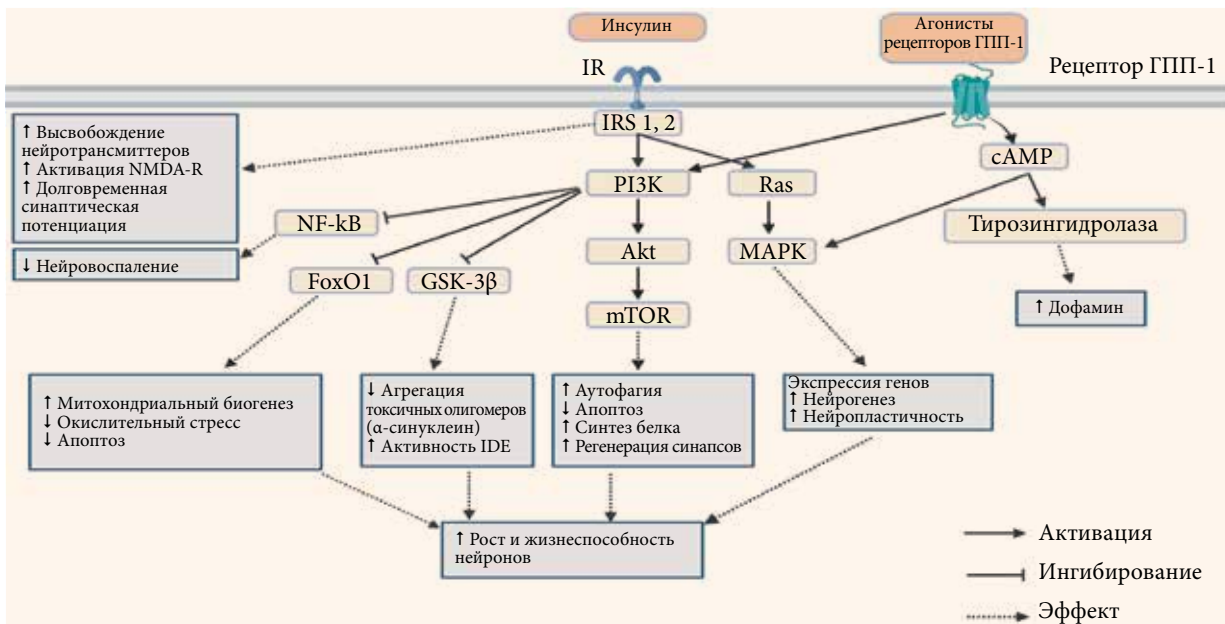
Клинические особенности болезни Паркинсона на фоне сахарного диабета 2 типа

Влияние инсулинорезистентности в рамках сахарного диабета и метаболического синдрома на моторные проявления болезни Паркинсона Согласно данным некоторых исследований, метаболический синдром и сахарный диабет коррелируют с тяжестью моторного дефицита [15, 37, 57]. При этом высокий уровень триглицеридов ассоциируется с защитным эффектом, высокое кровяное давление



Примечание. IDE – белок, разрушающий инсулин; INS – инсулин; DA – дофамин; IR – рецептор инсулина; ИР – инсулинорезистентность; ГАМК-R – рецептор ГАМК; NMDA-R – ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат; GLUT1-R – глюкозный транспортер 1; Ca²⁺ – ионы кальция; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

Рис. 1. Основные механизмы взаимосвязи центральной инсулинорезистентности с развитием болезни Паркинсона



Примечание. IR – рецептор инсулина; IRS 1, 2 – субстраты инсулинового рецептора 1, 2; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; NF-kB – транскрипционный ядерный фактор kB; FoxO1 – фактор транскрипции FoxO1; GSK-3β – киназа гликогенсинтазы 3β; Akt – протеинкиназа B; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих; Ras – пептид вируса саркомы крысы; cAMP – циклический аденозинмонофосфат; IDE – белок, разрушающий инсулин; NMDA-R – ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспарат.

Рис. 2. Физиологическая роль инсулина и эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 в нейронах

ние и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности – с ухудшением моторной функции и повышением риска падений [58]. Кроме того, в ряде исследований показано, что не только высокий, но и низкий уровень HbA1c может быть связан с ускорением прогрессирования двигательной симптоматики при болезни Паркинсона [59].

Диабет может способствовать постуральной нестабильности и затруднению походки через механизмы, не связанные с нигростриарной дофаминергической денервацией [14, 57, 60]. В то же время увеличение степени брадикинезии, скорее всего, обусловлено дофаминергической дисфункцией [61]. В исследовании J.D. Meléndez-Flores и соавт. не было выявлено связи компонентов метаболического синдрома с моторными проявлениями болезни Паркинсона [62]. Однако, используя метаанализ традиционных наблюдательных исследований и генетических данных, H. Choan и соавт. [63] получили убедительные доказательства роли сахарного диабета 2 типа в более быстром прогрессировании двигательных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона.

Влияние инсулинорезистентности в рамках сахарного диабета и метаболического синдрома на немоторные проявления болезни Паркинсона
 Корреляция метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа с риском возникновения когнитивных нарушений и тяжестью когнитивного дефицита у пациентов с болезнью Паркинсона неоднократно подтверждалась в разных работах [62, 63]. Так, M.R. Ashraghi и соавт. показали, что у пациентов

с болезнью Паркинсона и сахарным диабетом 2 типа дефицит внимания и исполнительной функции был выражен намного сильнее, чем у лиц с болезнью Паркинсона, но без сахарного диабета [64].

В нескольких клинических и экспериментальных исследованиях установлена корреляция между когнитивными нарушениями и инсулинорезистентностью [65]. Согласно данным C. Willmann и соавт. [66] и M.R. Ashraghi и соавт. [64], снижение когнитивных способностей у пациентов с инсулинорезистентностью преимущественно было обусловлено нарушением передачи сигналов инсулина в головном мозге, а не секрецией инсулина и уровнем гликемии.

Одним из наиболее важных открытий стала связь между патогенезом деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, и механизмами развития инсулинорезистентности [67]. У лиц с деменцией вследствие болезни Паркинсона в два раза чаще встречалась инсулинорезистентность по сравнению с пациентами с болезнью Паркинсона, но без деменции [68].

При этом деменция со смешанным морфологическим вариантом (патология паркинсонического типа + патология альцгеймеровского типа) может быть особенно тесно связана с центральной инсулинорезистентностью [67].

Отмечено также влияние метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа на развитие депрессии [69, 70]. Однако при болезни Паркинсона получены лишь отдельные доказательства связи депрессии с сахарным диабетом 2 типа и инсулинорезистентностью [71].



Метаболический синдром и болезнь Паркинсона

Сахарный диабет 2 типа считается компонентом метаболического синдрома.

В исследовании дисбаланса глюкозы у пациентов с болезнью Паркинсона было предложено рассматривать метаболический синдром как новое немоторное последствие дизавтономии [38]. В то же время J. Roh и соавт. показали, что метаболический синдром увеличивает риск развития болезни Паркинсона прямо пропорционально увеличению количества компонентов метаболического синдрома [72]. В исследовании G. Nam и соавт. абдоминальное ожирение, высокое кровяное давление, низкий уровень липопротеинов высокой плотности, высокий уровень триглицеридов и глюкозы в крови натошак увеличивали частоту случаев развития болезни Паркинсона [73]. Наличие сразу пяти компонентов метаболического синдрома удваивало риск возникновения патологии [73]. В то же время в исследовании K. Sääksjärvi и соавт. высокий уровень триглицеридов в плазме крови ассоциировался со снижением риска развития болезни Паркинсона, особенно среди мужчин [74].

Общие терапевтические подходы

На сегодняшний день не существует клинически эффективных нейропротективных или модифицирующих течение болезни Паркинсона методов лечения. С учетом влияния инсулинорезистентности на течение болезни Паркинсона представляют особый интерес способы восстановления чувствительности тканей к инсулину.

Известно, что низкокалорийная диета и физические упражнения, восстанавливающие чувствительность тканей к инсулину, положительно влияют на течение болезни Паркинсона. Не так давно было показано, что средиземноморская диета может играть нейропротективную роль, снижая риск развития патологии [75]. Необходимо отметить, что не во всех эпидемиологических исследованиях продемонстрировано положительное влияние средиземноморской диеты при нейродегенеративных заболеваниях [76].

Получены также данные о дозозависимой пользе упражнений при болезни Паркинсона, о способности упражнений высокой интенсивности нормализовать кортикомоторную возбудимость на ранних стадиях заболевания [77]. Актуальным направлением современных исследований является оценка возможностей коррекции инсулинорезистентности сахароснижающими препаратами.

Инсулин

С учетом описанных выше нейрозащитных эффектов инсулина введение экзогенного инсулина может принести потенциальную пользу пациентам с болезнью Паркинсона. Инсулин следует вводить интраназально, чтобы избежать воздействия на периферические уровни глюкозы. В экспериментах на моделях грызунов установлено, что интраназальный инсулин улучшал активацию и восстановление нейрональных стволовых клеток, разрастание дендритов и оказывал нейропротективное воздействие в условиях окислительного стресса [78].

В двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном клиническом исследовании у пациентов с болезнью Альцгеймера продемонстрировано, что интраназальное введение инсулина улучшало память и сохраняло познавательные способности [79].

Однако следует отметить, что постоянное использование препаратов инсулина может способствовать десенсibilизации инсулина в головном мозге [18].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

К наиболее перспективным методам лечения следует отнести агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Данные препараты не влияют на рецепторы инсулина и таким образом предотвращают снижение чувствительности к инсулину с течением времени [80, 81]. Кроме того, они способны повторно сенсibilизировать передачу сигналов инсулина [82], не влияют на уровень глюкозы в крови при нормогликемии [83]. Именно поэтому можно не опасаться назначать их пациентам с болезнью Паркинсона в отсутствие сахарного диабета 2 типа [11]. В центральной нервной системе рецепторы ГПП-1 в основном экспрессируются на поверхности пирамидных нейронов коры или гиппокампа и нейронах Пуркинье в мозжечке и черной субстанции [84].

Синтетические агонисты рецепторов ГПП-1 характеризуются более длительным периодом полувыведения по сравнению с эндогенным ГПП-1 [85]. Эти препараты связываются с рецепторами ГПП-1 и активируют путь PI3K/Akt, что приводит к инактивации микроглиальных клеток, снижению концентрации медиаторов воспаления, агрегации α -синуклеина [86], апоптоза [87] (см. рис. 2).

Через путь MAPK агонисты рецепторов ГПП-1 также активируют экспрессию генов, участвующих в росте и репарации клеток, улучшая нейрозащиту от стрессовых факторов, таких как α -синуклеин и медиаторы воспаления [78].

В исследованиях агониста рецепторов ГПП-1 эксенатиды получены многообещающие результаты в отношении замедления прогрессирования болезни Паркинсона, индуцированной у мышей [88].

В ходе открытого клинического испытания зафиксировано значимое улучшение моторных и когнитивных проявлений болезни Паркинсона [89].

При этом положительные эффекты терапии эксенатидом сохранялись через год после его отмены [90].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании подтвердилась концепция, согласно которой миметики ГПП-1 могут нормализовать передачу сигналов инсулина в головном мозге и изменять прогрессирование заболевания.

Проводятся также клинические испытания у пациентов с болезнью Паркинсона таких препаратов, как ликсисенатид [18], лираглутид [11] и семаглутид [91].

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы – еще один класс пероральных сахароснижающих средств, продемонстрировавший значительное снижение риска развития болезни Паркинсона



у страдающих сахарным диабетом 2 типа [92, 93]. В первую очередь они воздействуют на рецептор γ -активатора пролифератора пероксисом, модулируя транскрипцию генов, отвечающих за чувствительность к инсулину [7, 94].

Кроме того, считается, что тиазолидиндионы подавляют активацию микроглии и уменьшают окислительный стресс в нейронах, улучшая функцию митохондрий [95] и предотвращая нейродегенерацию. Однако в недавнем двойном слепом клиническом исследовании фазы II было отмечено, что применение пиоглитазона в течение года значительно не влияло на снижение риска прогрессирования болезни Паркинсона по сравнению с использованием плацебо [96]. Эффективность тиазолидиндионов как потенциального варианта лечения болезни Паркинсона может быть ограничена из-за возможности развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой, костной (переломы) и мочевыделительной систем (рак мочевого пузыря) [6].

Метформин

Метформин помимо сахароснижающего обладает плейотропным действием и потенциально замедляет старение, воздействуя на митохондриальный метаболизм и передачу сигналов инсулина [97]. В исследованиях последних лет доказана способность метформина быстро проникать через гематоэнцефалический барьер [98] и обеспечивать нейрозащиту от инсульта, когнитивных нарушений, болезни Хантингтона, а также потенциально предотвращать деменцию [99]. Метформин может снижать фосфорилирование и агрегацию α -синуклеина, влиять на клеточные процессы, связанные с возрастными состояниями, включая воспаление и аутофагию. Кроме того, он способен восстанавливать физиологические молекулярные функции, нарушенные генетическими мутациями, ассоциированными с болезнью Паркинсона (Parkin, PINK1, DJ1, SNCA и LRRK2), и влиять на познавательные процессы.

В недавнем исследовании с участием пожилых ветеранов США, страдающих сахарным диабетом 2 типа, оценивалась связь между продолжительностью воздействия метформина и риском развития болезни Паркинсона. В ходе исследования установлено, что снижение риска возникновения этого нейродегенеративного заболевания могло быть обусловлено длительной терапией метформином [99].

Известно также, что длительный прием метформина приводил к дефициту витамина B_{12} и, как следствие, ухудшению состояния больных [100–102].

Агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и двойные агонисты

Некоторые методы лечения воздействуют на другие медиаторы инсулинового пути, в частности глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). ГИП – это инкретин, гормон, который участвует в снижении уровня глюкозы в крови и запускает различные нисходящие пути инсулина, способствуя его биосинтезу и секреции [80]. При тестировании на мышинной модели болезни Паркинсона аналог ГИП уменьшал хронический воспалительный ответ

в головном мозге и окислительный стресс, оказывал нейропротективное воздействие на дофаминергические нейроны черной субстанции [11].

Определенные надежды связывают с разработкой двойных агонистов – и рецепторов ГИП, и рецепторов ГПП-1, которые обладают сходным сродством в отношении активации рецепторов как ГИП, так и ГПП-1, способных преодолевать гематоэнцефалический барьер и оказывать нейропротективное воздействие [103]. По сравнению с агонистом рецепторов ГПП-1 двойной агонист более эффективен в отношении стимуляции передачи сигналов инсулина [104] и обладает меньшим количеством побочных эффектов [105].

Двойной агонист рецепторов ГПП-1/ГИП может снижать активацию микроглии, что способствует выработке дофамина и обеспечивает нейрозащиту дофаминергических нейронов [106]. Кроме того, сообщалось о снижении нейровоспаления и восстановлении чувствительности к инсулину у грызунов, получавших 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин, после применения агониста рецепторов ГПП-1/ГИП [107].

Субетта

В качестве перспективного направления коррекции инсулинорезистентного состояния рассматривается оригинальный препарат на основе технологически обработанных антител Субетта.

Препарат активирует рецептор инсулина, увеличивает инсулинзависимый метаболизм глюкозы, повышая захват глюкозы миоцитами на 43% [108]. Второй компонент препарата позволяет корректировать эндотелиальную дисфункцию за счет стимулирования синтеза оксида азота (NO). Способность технологически обработанных антител к эндотелиальной NO-синтазе нивелировать дефицит NO приводит к снижению реактивности сосудов, уменьшению сосудистого спазма, нормализации уровня артериального давления и улучшению периферической микроциркуляции [109, 110]. Сосудистые эффекты препарата позволяют профилактировать развитие осложнений сахарного диабета.

В исследовании эффективности и безопасности препарата Субетта у пациентов с предиабетом было продемонстрировано значимое снижение уровня двухчасовой глюкозы плазмы до нормальных значений, что свидетельствовало о возможностях профилактики прогрессирования нарушений углеводного обмена [111].

Заключение

Эпидемиологические и экспериментальные данные подтверждают связь между болезнью Паркинсона и сахарным диабетом 2 типа. Патофизиология нейродегенерации при болезни Паркинсона гетерогенна и сложна. Сахарный диабет 2 типа увеличивает риск возникновения болезни Паркинсона, коррелирует с быстрым прогрессированием заболевания, тяжестью моторного и когнитивного дефицита.

В основе патогенеза как сахарного диабета 2 типа, так и болезни Паркинсона лежат aberrантное накопление белка, лизосомная и митохондриальная дисфункция, хроническое системное воспаление.

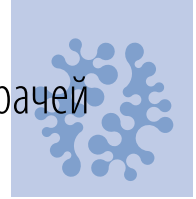


Ключевую роль в патогенезе болезни Паркинсона играет инсулинорезистентность. Нарушение передачи сигналов инсулина в клетках головного мозга потенциально может predisполагать к возникновению и прогрессированию нейродегенерации.

Общие патофизиологические процессы рассматриваемых нозологий обуславливают возможность применения сахароснижающих препаратов в качестве нейропротективных средств. Таким образом, может быть разработана новая стратегия таргетной терапии, модифицирующей течение болезни Паркинсона.

Литература

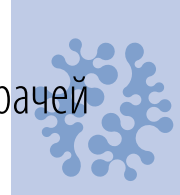
1. Mhyre T.R., Boyd J.T., Hamill R.W., Maguire-Zeiss K.A. Parkinson's disease. *Subcell. Biochem.* 2012; 65: 389–455.
2. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (11): 939–953.
3. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015; 20 (4): 4–13.
4. Верюгина Н.И., Левин О.С., Ляшенко Е.А. Нейроэндокринные и метаболические нарушения при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020; 120 (10-2): 67–73.
5. Hassan A., Kandel R.Sh., Mishra R., et al. Diabetes mellitus and Parkinson's disease: shared pathophysiological links and possible therapeutic implications. *Cureus.* 2020; 12 (8): e9853.
6. Athauda D., Foltynie T. Insulin resistance and Parkinson's disease: a new target for disease modification? *Prog. Neurobiol.* 2016; 145–146: 98–120.
7. Aviles-Olmos I., Limousin P., Lees A., Foltynie T. Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain.* 2013; 136 (Pt. 2): 374–384.
8. Santiago J.A., Potashkin J.A. Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes. *Trends Mol. Med.* 2013; 19 (3): 176–186.
9. Craft S., Watson G.S. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol.* 2004; 3 (3): 169–178.
10. Biosa A., Outeiro T.F., Bubacco L., Bisaglia M. Diabetes mellitus as a risk factor for Parkinson's disease: a molecular point of view. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55 (11): 8754–8763.
11. Hölscher C. Brain insulin resistance: role in neurodegenerative disease and potential for targeting. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2020; 29 (4): 333–348.
12. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022; 183: 109119.
13. Pagano G., Polychronis S., Wilson H., et al. Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology.* 2018; 90 (19): e1654–e1662.
14. Ben-Joseph A., Haque T., Gallagher D., et al. Type 2 diabetes mellitus may worsen severity of motor symptoms in people with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2020; 35 (Suppl. 1) // <https://doi.org/10.1002/mds.28268>.
15. Hussein M., Khamis A., Soliman R., Ali S. Metabolic syndrome and insulin resistance in Parkinson's disease: could they affect motor or cognitive symptoms? *Mov. Disord.* 2019; 34 (Suppl. 2) // <https://www.mdabstracts.org/abstract/metabolic-syndrome-and-insulin-resistance-in-parkinsons-disease-could-they-affect-motor-or-cognitive-symptoms/>.
16. Palacios N., Gao X., McCullough M.L., et al. Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26 (12): 2253–2259.
17. Lu L., Fu D., Li H., et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease: an updated meta-analysis of case-control studies. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e85781.
18. Cheong J., de Pablo-Fernandez E., Foltynie T., Noyce A. The association between type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2020; 10 (3): 775–789.
19. De Iuliis A., Montinaro E., Fatati G., et al. Diabetes mellitus and Parkinson's disease: dangerous liaisons between insulin and dopamine. *Neural. Regen. Res.* 2022; 17 (3): 523–533.
20. Martinez-Valbuena I., Valenti-Azcarate R., Amat-Villegas I., et al. Mixed pathologies in pancreatic β cells from subjects with neurodegenerative diseases and their interaction with prion protein. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021; 9 (1): 64.
21. Delamarre A., Rigalleau V., Meissner W. Insulin resistance, diabetes and Parkinson's disease: the match continues. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2020; 80: 199–200.
22. Mollenhauer B., Zimmermann J., Sixel-Döring F., et al. Baseline predictors for progression 4 years after Parkinson's disease diagnosis in the De Novo Parkinson Cohort (DeNoPa). *Mov. Disord.* 2019; 34 (1): 67–77.
23. Mucibabic M., Steneberg P., Lidh E., et al. α -Synuclein promotes IAPP fibril formation in vitro and β -cell amyloid formation in vivo in mice. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 20438.
24. Elabi O.E., Cunha J.P.M.C.M., Gaceb A., et al. High-fat diet-induced diabetes leads to vascular alterations, pericyte reduction, and perivascular depletion of microglia in a 6-OHDA toxin model of Parkinson disease. *J. Neuroinflammation.* 2021; 18 (1): 175.
25. Larsen M.E.C., Thykjaer A.S., Pedersen F.N., et al. Diabetic retinopathy as a potential marker of Parkinson's disease: a register-based cohort study. *Brain Commun.* 2021; 3 (4): fcab262.
26. Mauricio D., Vlachou B., Barrot de la Puente J., et al. Associations between diabetic retinopathy and Parkinson's disease: results from the Catalan primary care cohort study. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 8: 800973.
27. Lv Y.Q., Yuan L., Sun Y., et al. Long-term hyperglycemia aggravates α -synuclein aggregation and dopaminergic neuronal loss in a Parkinson's disease mouse model. *Transl. Neurodegener.* 2022; 11 (1): 14.



28. De Pablo-Fernández E., Courtney R., Rockliffe A., et al. Faster disease progression in Parkinson's disease with type 2 diabetes is not associated with increased α -synuclein, tau, amyloid- β or vascular pathology. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2021; 47 (7): 1080–1091.
29. Milstein J, Ferris H. The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. *Mol. Metab.* 2021; 52: 101234.
30. Fiory F, Perruolo G., Cimmino I., et al. The relevance of insulin action in the dopaminergic system. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 868.
31. Spinelli M., Fusco S., Grassi C. Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: mechanisms and biomarkers of cognitive decline. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 788.
32. Duarte A., Moreira P., Oliveira C. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J. Aging Res.* 2012; 2012: 1–21.
33. Pomytkin I., Pinelis V. Brain insulin resistance: focus on insulin receptor-mitochondria interactions. *Life (Basel).* 2021; 11 (3): 262.
34. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
35. Woert M., Mueller P. Glucose, insulin, and free fatty acid metabolism in Parkinson's disease treated with levodopa. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1971; 12 (2): 360–367.
36. Sandyk R. The relationship between diabetes mellitus and Parkinson's disease. *Int. J. Neurosci.* 1993; 69 (1–4): 125–130.
37. Marques A., Duthheil F., Durand E., et al. Glucose dysregulation in Parkinson's disease: too much glucose or not enough insulin? *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018; 55: 122–127.
38. Vikdahl M., Carlsson M., Linder J., et al. Weight gain and increased central obesity in the early phase of Parkinson's disease. *Clin. Nutr.* 2014; 33 (6): 1132–1139.
39. Morales-Briceno H., Cervantes-Arriaga A., Rodríguez-Violante M., et al. Overweight is more prevalent in patients with Parkinson's disease. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2012; 70 (11): 843–846.
40. Petroni M., Albani G., Bicchiera V., et al. Body composition in advanced-stage Parkinson's disease. *Acta Diabetol.* 2003; 40 (Suppl. 1): S187–190.
41. Femat-Roldán G., Gaitán Palau M.A., Castilla-Cortázar I., et al. Altered body composition and increased resting metabolic rate associated with the postural instability/gait difficulty Parkinson's disease subtype. *Parkinsons Dis.* 2020; 2020: 8060259.
42. Barichella M., Marczevska A., Mariani C., et al. Body weight gain rate in patients with Parkinson's disease and deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2003; 18 (11): 1337–1340.
43. Hogg E., Athreya K., Basile C., et al. High prevalence of undiagnosed insulin resistance in non-diabetic subjects with Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2018; 8 (2): 259–265.
44. Clegg D.J., Gotoh K., Kemp C., et al. Consumption of a high-fat diet induces central insulin resistance independent of adiposity. *Physiol. Behav.* 2011; 103 (1): 10–16.
45. Prasuhn J., Davis R., Kumar K. Targeting mitochondrial impairment in Parkinson's disease: challenges and opportunities. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021; 8: 615461.
46. Салмина А.Б., Яузина Н.А., Кувачева Н.В. и др. Инсулин и инсулинорезистентность: новые молекулы-маркеры и молекулы-мишени для диагностики и терапии заболеваний центральной нервной системы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2013; 12 (5): 104–118.
47. Rhea E.M., Banks W.A. Role of the blood-brain barrier in central nervous system insulin resistance. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 521.
48. Wu Y.C., Sonninen T.M., Peltonen S., et al. Blood-brain barrier and neurodegenerative diseases-modeling with iPSC-derived brain cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (14): 7710.
49. Hou X., Watzlawik J., Fiesel F., Springer W. Autophagy in Parkinson's disease. *J. Mol. Biol.* 2020; 432 (8): 2651–2672.
50. Liu X.L., Wang Y.D., Yu X.M., et al. Mitochondria-mediated damage to dopaminergic neurons in Parkinson's disease (review). *Int. J. Mol. Med.* 2018; 41 (2): 615–623.
51. Sripetchwandee J., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Links between obesity-induced brain insulin resistance, brain mitochondrial dysfunction, and dementia. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 9: 496.
52. Tagliati M., Hogg E., Wu T., et al. Central insulin resistance index is independent of peripheral insulin resistance in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2019; 34 (Suppl. 2) // <https://www.mdabstracts.org/abstract/central-insulin-resistance-index-is-independent-of-peripheral-insulin-resistance-in-parkinsons-disease/>.
53. Kleinridders A., Cai W., Cappellucci L., et al. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112 (11): 3463–3468.
54. Gao S., Duan C., Gao G., et al. Alpha-synuclein overexpression negatively regulates insulin receptor substrate 1 by activating mTORC1/S6K1 signaling. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2015; 64: 25–33.
55. Iravanpour F., Dargahi L., Rezaei M., et al. Intranasal insulin improves mitochondrial function and attenuates motor deficits in a rat 6-OHDA model of Parkinson's disease. *CNS. Neurosci. Ther.* 2021; 27 (3): 308–319.
56. Sharma S.K., Chorell E., Steneberg P., et al. Insulin-degrading enzyme prevents α -synuclein fibril formation in a nonproteolytical manner. *Sci. Rep.* 2015; 5: 12531.
57. Cereda E., Barichella M., Cassani E., et al. Clinical features of Parkinson disease when onset of diabetes came first: a case-control study. *Neurology.* 2012; 78 (19): 1507–1511.
58. Chan H., Cheung Y., Chau D., et al. Metabolic syndrome: its link with motor function of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2017; 32 (Suppl. 2). Abstr. 522 // <https://doi.org/10.1002/mds.27087>.
59. Zittel S., Uyar M., Lezius S., et al. HbA1c and motor outcome in Parkinson's disease in the Mark-PD study. *Mov. Disord.* 2021; 36 (8): 1991–1992.
60. Kotagal V., Albin R., Müller M., et al. Diabetes is associated with postural instability and gait difficulty in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19 (5): 522–526.



61. Sharma T, Kaur D, Grewal A, Singh T. Therapies modulating insulin resistance in Parkinson's disease: a cross talk. *Neurosci. Lett.* 2021; 749: 135754.
62. Meléndez-Flores J.D., Castillo-Torres S.A., Cerda-Contreras C., et al. Características clínicas del síndrome metabólico en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Rev. Neurol.* 2021; 72 (1): 9–15.
63. Chohan H, Senkevich K, Patel R, et al. Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression. *Mov. Disord.* 2021; 36 (6): 1420–1429.
64. Ashraghi M.R., Pagano G., Polychronis S., et al. Parkinson's disease, diabetes and cognitive impairment. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2016; 10 (1): 11–21.
65. Bergantin L.B. A link between brain insulin resistance and cognitive dysfunctions: targeting Ca^{2+} /cAMP signalling. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 2020; 20 (2): 103–109.
66. Willmann C., Brockmann K., Wagner R., et al. Insulin sensitivity predicts cognitive decline in individuals with prediabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2020; 8 (2): e001741.
67. Yoo H, Chung S, Lee P, et al. The influence of body mass index at diagnosis on cognitive decline in Parkinson's disease. *J. Clin. Neurol.* 2019; 15 (4): 517.
68. Kim H, Oh E, Lee J, et al. Relationship between changes of body mass index (BMI) and cognitive decline in Parkinson's disease (PD). *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2012; 55 (1): 70–72.
69. Lorefalt B, Ganowiak W, Palhagen S, et al. Factors of importance for weight loss in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 2004; 110 (3): 180–187.
70. Wills A, Li R, Pérez A, et al. Predictors of weight loss in early treated Parkinson's disease from the NET-PD LS-1 cohort. *J. Neurol.* 2017; 264 (8): 1746–1753.
71. Yang L, Wang H, Liu L, Xie A. The role of insulin/IGF-1/PI3K/Akt/GSK3 β signaling in Parkinson's disease dementia. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 73.
72. Roh J, Lee S, Yoon J. Metabolic syndrome and Parkinson's disease incidence: a nationwide study using propensity score matching. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2021; 19 (1): 1–7.
73. Nam G, Kim S, Han K, et al. Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease: a nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2018; 15 (8): e1002640.
74. Sääksjärvi K, Knekt P, Männistö S, et al. Prospective study on the components of metabolic syndrome and the incidence of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21 (10): 1148–1155.
75. Maraki M.I., Yannakoulia M., Stamelou M., et al. Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2019; 34 (1): 48–57.
76. Cassani E, Barichella M., Ferri V, et al. Dietary habits in Parkinson's disease: adherence to mediterranean diet. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017; 42: 40–46.
77. Fisher B.E., Wu A.D., Salem G.J., et al. The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2008; 89 (7): 1221–1229.
78. Hölscher C. First clinical data of the neuroprotective effects of nasal insulin application in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014; 10 (Suppl. 1): S33–S37.
79. Hölscher C. Insulin signaling impairment in the brain as a risk factor in Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2019; 11: 88.
80. Yu Y.W., Hsueh S.C., Lai J.H., et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide mitigates 6-OHDA-induced behavioral impairments in Parkinsonian rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (4): 1153.
81. Vaccari C., Grotto D., Pereira T, et al. GLP-1 and GIP receptor agonists in the treatment of Parkinson's disease: translational systematic review and meta-analysis protocol of clinical and preclinical studies. *PLoS One.* 2021; 16 (8): e0255726.
82. Zhou M., Chen S., Peng P, et al. Dulaglutide ameliorates STZ induced AD-like impairment of learning and memory ability by modulating hyperphosphorylation of tau and NFs through GSK3 β . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 511 (1): 154–160.
83. Wadden T.A., Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int. J. Obes. (Lond).* 2013; 37 (11): 1443–1451.
84. Hamilton A., Hölscher C. Receptors for the incretin glucagon-like peptide-1 are expressed on neurons in the central nervous system. *Neuroreport.* 2009; 20 (13): 1161–1166.
85. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007; 132 (6): 2131–2157.
86. Zhang L., Li L., Hölscher C. Semaglutide is neuroprotective and reduces α -synuclein levels in the chronic mptp mouse model of Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2019; 9 (1): 157–171.
87. Grieco M., Giorgi A., Gentile M., et al. Glucagon-like peptide-1: a focus on neurodegenerative diseases. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 1112.
88. Liu W., Jalewa J., Sharma M., et al. Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2015; 303: 42–50.
89. Aviles-Olmos I., Dickson J, Kefalopoulou Z., et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (6): 2730–2736.
90. Aviles-Olmos I., Dickson J, Kefalopoulou Z., et al. Motor and cognitive advantages persist 12 months after exenatide exposure in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2014; 4 (3): 337–344.
91. Athauda D., Maclagan K, Skene S, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 390 (10103): 1664–1675.
92. Zhu Y., Pu J., Chen Y., Zhang B. Decreased risk of Parkinson's disease in diabetic patients with thiazolidinediones therapy: an exploratory meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14 (10): e0224236.



93. Brakedal B, Flønes I, Reiter S.F, et al. Glitazone use associated with reduced risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2017; 32 (11): 1594–1599.
94. Wu H.F, Kao L.T, Shih J.H., et al. Pioglitazone use and Parkinson's disease: a retrospective cohort study in Taiwan. *BMJ Open.* 2018; 8 (8): e023302.
95. Saunders A., Burns D., Gottschalk W. Reassessment of pioglitazone for Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 666958.
96. NINDS Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) FS-ZONE Investigators. Pioglitazone in early Parkinson's disease: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14 (8): 795–803.
97. Valencia W, Palacio A, Tamariz L, Florez H. Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control. *Diabetologia.* 2017; 60 (9): 1630–1638.
98. Łabuzek K., Suchy D., Gabryel B., et al. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62 (5): 956–965.
99. Shi Q, Liu S., Fonseca V., et al. Effect of metformin on neurodegenerative disease among elderly adult US veterans with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open.* 2019; 9 (7): e024954.
100. Sportelli C., Urso D., Jenner P., Chaudhuri K. Metformin as a potential neuroprotective agent in prodromal Parkinson's disease – viewpoint. *Front. Neurol.* 2020; 11: 556.
101. Aroda V., Edelstein S., Goldberg R., et al. Long-term metformin use and vitamin B₁₂ deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (4): 1754–1761.
102. Christine C.W., Auinger P., Saleh N., et al. Relationship of cerebrospinal fluid vitamin B₁₂ status markers with Parkinson's disease progression. *Mov. Disord.* 2020; 35 (8): 1466–1471.
103. Hunter K., Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 33.
104. Yuan Z., Li D., Feng P., et al. A novel GLP-1/GIP dual agonist is more effective than liraglutide in reducing inflammation and enhancing GDNF release in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 812: 82–90.
105. Finan B., Ma T., Ottaway N., et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (209): 209ra151.
106. Ji C., Xue G., Lijun C., et al. A novel dual GLP-1 and GIP receptor agonist is neuroprotective in the MPTP mouse model of Parkinson's disease by increasing expression of BDNF. *Brain Res.* 2016; 1634: 1–11.
107. Shi L., Zhang Z., Li L., Hölscher C. A novel dual GLP-1/GIP receptor agonist alleviates cognitive decline by re-sensitizing insulin signaling in the Alzheimer icv. STZ rat model. *Behav. Brain Res.* 2017; 327: 65–74.
108. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β-subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr. Diabetes.* 2015; 5 (7): e169.
109. Белоус А.С., Покровская Т.Г., Покровский М.В. и др. Изучение кардиопротективных эффектов смеси гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота (eNOS) C12, C30, C200 при экспериментальном моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида. Тезисы докладов XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2007.
110. Petrova N.V., Tarasov S.A., Epstein O.L., et al. Highly diluted antibodies to eNOS restore endothelium function in aortic rings from hypertensive rats. *Dose Response.* 2022; 20 (2): 15593258221099281.
111. Mkrtumyan 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.

The Relationship Between Parkinson's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

A.Yu. Troshneva, O.S. Levin, MD, PhD, Prof., A.S. Ametov, MD, PhD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Anna Yu. Troshneva, troshneva@yandex.ru

In recent years, an emerging body of evidence has forged links between Parkinson's disease and type 2 diabetes mellitus. Type 2 diabetes mellitus is associated with an increased risk for developing and faster progression of Parkinson's disease, correlates with the severity of motor and cognitive deficits in this group of patients.

One of the key links in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus is insulin resistance. There is growing evidence that a process similar to peripheral insulin resistance occurs in the brain tissue of patients with Parkinson's disease. Today, there are no available effective disease modifying treatments for Parkinson's disease. The use of antidiabetic drugs as neuroprotective agents opens up the possibility of developing a new strategy for targeted therapy that modifies the course of Parkinson's disease.

This review examines the epidemiological, clinical, and pathophysiological aspects of the relationship between insulin resistance and Parkinson's disease, as well as potential ways of repurposing antidiabetic therapy for the treatment of Parkinson's disease.

Key words: *Parkinson's disease, diabetes mellitus, insulin resistance, neurodegeneration*



Неврологические заболевания и остеопороз

М.М. Танащян, д.м.н., проф., член-корр. РАН, К.В. Антонова, д.м.н.,
А.С. Мазур, Н.Е. Спрышков

Адрес для переписки: Ксения Валентиновна Антонова, kseniya.antonova@mail.ru

Для цитирования: Танащян М.М., Антонова К.В., Мазур А.С., Спрышков Н.Е. Неврологические заболевания и остеопороз. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (19): 42–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-19-42-50

Представлены обобщенные данные о распространенности остеопороза у пациентов с широким спектром патологии нервной системы, а именно эпилепсия, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные заболевания. Рассмотрены гормональные, иммунные и молекулярные механизмы, опосредующие вторичные эффекты неврологических расстройств в костной системе. Обсуждается влияние специфической терапии на появление нарушений в костях и повышение риска переломов.

Ключевые слова: остеопороз, неврологические заболевания, патологические переломы, минеральная плотность кости

Введение

С проблемой остеопороза и связанных с ним переломов сталкиваются врачи разных специальностей. Традиционно остеопороз рассматривается как возраст-ассоциированное состояние. Так, согласно статистике, в России среди лиц 50 лет и старше остеопороз встречается у 34% женщин и 27% мужчин, остеопения – у 43 и 44% соответственно [1].

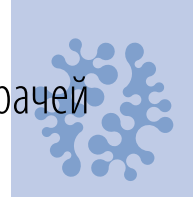
Однако остеопороз является полиэтиологическим заболеванием. Его развитие может быть связано с наследственной предрасположенностью, особенностями образа жизни и физической активности, состоянием эндокринной системы и наличием сопутствующих заболеваний, приемом ряда лекарственных препаратов, старением организма и индивидуальной продолжительностью жизни [1].

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями – переломами тел позвонков и костей периферического скелета, что приводит к увеличению затрат здравоохранения, высоким показателям нетрудоспособности, инвалидизации и смертности.

Необходимо отметить, что остеопорозу вследствие различных заболеваний нервной системы, также имеющих большую медико-социальную значимость,

уделяется существенно меньшее внимание, чем постменопаузальному остеопорозу.

Тем не менее известно, что некоторые неврологические заболевания ассоциированы со снижением плотности костной ткани, повышенным риском падений и переломов. Изменение образа жизни, вторичное по отношению к неврологическим расстройствам, может иметь неблагоприятное последствие для костной ткани. Так, снижение уровня физической активности вплоть до иммобилизации является чрезвычайно важным фактором стремительной потери костной массы у пациентов любого возраста. Развитию вторичного остеопороза могут способствовать препараты для лечения поражений как центральной, так и периферической нервной системы. Установлено, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нейролептики, противоэпилептические препараты играют независимую роль в развитии и прогрессировании патологии. Ассоциированные с выраженной инвалидизацией и/или жизнеугрожающими состояниями аутоиммунные заболевания центральной и периферической нервной системы, а также нервно-мышечной системы обуславливают необходимость применения глюкокортикостероидов, повышающих риск развития лекарственного остеопороза и переломов.



В настоящее время выделяют следующие неврологические заболевания и ассоциированные с ними состояния, характеризующиеся повышенным риском развития остеопороза и падений (табл. 1).

Интерфейс «мозг – кость»

Ремоделирование костной ткани обеспечивается эндокринными, паракринными, механическими и нейронными факторами.

Изучение вклада нейрональной сигнализации в регуляцию ремоделирования и гомеостаза костной ткани началось более 20 лет назад с оценки взаимосвязи уровня лептина и трабекулярного костного индекса [2]. После того как стало очевидным, что пути, соединяющие мозг и кость, играют решающую роль в регуляции энергии и костном метаболизме, было проведено большое количество исследований, посвященных интерфейсу «мозг – кость». Было показано, что как симпатическая, так и парасимпатическая нервная система влияет на состояние костной ткани через различные пути. Помимо лептина указывается роль серотонина, адипонектина, циркадных генов, нейропептида Y, мускариновых, никотиновых и β-адренорецепторов [3, 4].

Обсуждается также связь между возникновением остеопороза и психологическим стрессом. Она реализуется за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, передачи сигналов глюкокортикостероидов и изменения реакции факторов роста, влияющих на костную массу (инсулиноподобный фактор роста 1) [5]. Было установлено, что белки костного метаболизма остеокальцин, остеопонтин и склеростин воздействуют на центральную нервную систему *in vivo* [6]. Более того, остеогенный гормон остеокальцин необходим для активации реакции на острый стресс посредством ингибирования парасимпатической нервной системы [7]. Остеокальцин способен проникать через гематоэнцефалический барьер, усиливать синтез серотонина, дофамина и норадреналина, подавлять секрецию γ-аминомасляной кислоты и связываться с нейронами ствола и среднего мозга, а также гиппокампа [8]. Паратиреоидный гормон способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и в качестве регулятора метаболизма кальция и фосфатов обеспечивать связь между когнитивной функцией и здоровьем костей. Гиперпаратиреоз ассоциируется не только с потерей костной массы за счет активации остеокластов и физической слабостью, но и со снижением когнитивных функций [9].

Таким образом, ось «мозг – кость» важна для метаболизма скелета, сенсорной иннервации и эндокринных взаимодействий между этими органами.

Значительные клинические данные в отношении многих неврологических заболеваний указывают на то, что изменения в нервной системе связаны с нарушениями физиологии кости, что приводит к снижению минеральной плотности кости и содержания в ней минеральных веществ, изменению ее

микроархитектоники и прочности, что в конечном итоге обуславливает развитие остеопении и остеопороза, ассоциирующихся с повышением риска переломов.

Недавние клинические и доклинические исследования способствовали открытию общих гормональных, иммунных, молекулярных и клеточных путей, на которые воздействуют неврологические расстройства и которые могут опосредовать вторичные эффекты на кость (табл. 2). К ним относятся устойчивая активация периферической и центральной нервной системы, воспалительных путей, изменение передачи сигналов глутамата, нарушение симпатической и парасимпатической регуляции, регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Эпилепсия

Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2021 г. в мире на 1000 населения приходилось от 4 до 10 страдающих эпилепсией [10]. Для данного заболевания характерны повторяющиеся припадки в виде кратковременных непроизвольных судорог в какой-либо части тела (парциальные судороги) или по всему телу (генерализованные судороги), иногда сопровождающиеся потерей сознания и утратой контроля над функциями тазовых органов.

Эпилепсия ассоциируется с повышенной травматизацией пациентов, замедлением функционального восстановления, усугублением когнитивных и эмоциональных нарушений, стигматизацией и снижением качества жизни [11].

Таблица 1. Неврологические факторы риска развития остеопороза и падений

Фактор	Комментарии
Неврологические и костно-мышечные факторы риска остеопороза	Эпилепсия Рассеянный склероз Мышечная дистрофия Болезнь Паркинсона Повреждение спинного мозга Инсульт
Прочие состояния	Саркоидоз Иммобилизация
Медикаментозная терапия	Противоэпилептические препараты Барбитураты Глюкокортикостероиды (≥ 5 мг/сут преднизолон или эквивалентной дозы в течение трех месяцев и более) Антидепрессанты
Неврологические факторы риска падений	Энцефалопатия Болезнь Паркинсона Кифоз Нарушение равновесия Головокружение Снижение чувствительности в нижних конечностях Эпилепсия Двигательные нарушения вследствие перенесенного инсульта, мышечных заболеваний и др.



Таблица 2. Неврологические заболевания и потенциальные механизмы воздействия на костную ткань

Патология	Воздействие на кость		Потенциальные молекулярные и клеточные факторы
	↓ минеральная плотность кости	↑ риск перелома	
Травма спинного мозга	+	+	CGRP, OPG, ПТГ, RANKL, вазорегуляция, VIP, витамин D
Болезнь Альцгеймера	+	+	Aβ, ApoE, кальций, коллаген, ERK, GPR158/OCN, IκB-α, OPG, OPN, ↑ ПНС, RANKL, серотонин, склеростин, TREM-2, Wnt/β-catenin
Боковой амиотрофический склероз	+	+	Akt, β-catenin, кальций, ERK1/2, «нейротоксичные» металлы, RANKL, склеростин, витамин D
Атаксия	+	+	Фратаксин, нарушение иммунной регуляции, витамин D
Эпилепсия	+	+	ЩФ, КЩФ, кальций, коллаген, OCN, ПТГ, натрий, витамин D
Большое депрессивное расстройство	+	+	АСТН, кальций, IL-1β, IL-2, IL-6, лептин, OPG, OPN, ПТГ, RANKL, ↑ СНС, TNF-α, витамин D
Рассеянный склероз	+	+	IL-1, IL-6, IL-11, IL-17A, OPN, ПТГ, ↑ СНС, TNF-α, витамин D
Миастения Гравис	+	+	Ацетилхолин, витамин D
Нервно-мышечные заболевания	+	+	Кальций, дистрофин, IL-6, IL-11, ингибин-βA, OCN, RANKL, SMN1/2, TGF-β2, витамин D
Болезнь Паркинсона	+	+	Гомоцистеин, тельца Леви, ПТГ, витамин D
Посттравматическое стрессовое расстройство	+	+	β-адренергическая стимуляция, катехоламины, глюкокортикостероиды, IGF-1, IL-1β, IL-6, NF-κB, RANK/RANKL, TNF-α
Нарушения сна	+	НД	Кортизол, СРБ, СТХ, гипоксическая сигнализация, IL-6, P1NP, TNF-α, витамин D
Инсульт	+	+	Нейровоспаление, эстрогены, OPG, витамин D
Травматическое повреждение головного мозга	+	+	Кальций, коллаген, IGF-1, NF-κB, OCN, ПТГ, витамин D
Головокружение	+	+	Кальций, эстрогены, ↑ СНС, витамин D

Примечание. «+» – клинически подтверждено влияние на минеральную плотность кости и/или риск переломов; «НД» – нет данных или недостаточно изученный эффект; ПТГ – паратиреоидный гормон; CGRP – кальцитонин-ген-связанный пептид; OPG – остеопротегерин; OPN – остеопонтин; ↑ СНС – активация симпатической нервной системы; ↑ ПНС – активация парасимпатической нервной системы; VIP – вазоактивный интестинальный пептид; Aβ – β-амилоид; ApoE – аполипопротеин E; ERK – киназы, регулируемые внеклеточными сигналами; OCN – остеокальцин; GPR158/OCN – рецептор, связанный с G-белком 158/остеокальцин; IκB-α – ингибитор ядерного фактора κB α; TREM-2 – триггерный рецептор, экспрессируемый на миелиодных клетках 2; Wnt/β-catenin – канонический сигнальный путь/β-катенин; Akt – протеинкиназа B; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; MALP-2 – мембранно-связанный гидрофобный липопептид 2 микоплазмы; ЩФ – щелочная фосфатаза; КЩФ – костно-специфическая щелочная фосфатаза; АСТН – адреноректорикотропный гормон; TNF-α – фактор некроза опухоли α; SMN1/2 – ген фактора выживания мотонейрона 1/2; TGF-β2 – трансформирующий фактор роста β2; P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена 1; NF-κB – транскрипционный ядерный фактор κB; СТХ – C-терминальный телопептид; СРБ – С-реактивный белок; IL – интерлейкин.

У пациентов с эпилепсией риск развития остеопороза и остеопоротических переломов в два – шесть раз выше, чем в общей популяции [12]. Малоподвижный образ жизни в помещении и использование противоэпилептических препаратов, которые могут привести к нарушению координации и метаболизма кальция, способствуют ухудшению здоровья костей [13, 14].

Изучение процессов, приводящих к возникновению остеопороза при эпилепсии, продолжается. Текущие данные указывают на измененный метаболизм витамина D и натрия, повышенный уровень паратирео-

идного гормона и нарушение регуляции метаболизма костной ткани на фоне приема противоэпилептических препаратов [15].

Рассеянный склероз

Распространенность рассеянного склероза достигает 112 на 100 тыс. случаев [16]. Патология часто становится причиной нетрудоспособности и инвалидизации лиц молодого и среднего возраста [17].

На сегодняшний день получены данные о высокой частоте случаев снижения минеральной плотности кости при рассеянном склерозе [18].



В ходе крупного клинического исследования было обнаружено, что распространенность остеопороза значительно выше у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со здоровым контролем (16–26 против 6–15%) после поправки на такие факторы, как возраст, пол, история переломов и сопутствующие заболевания.

При рассеянном склерозе риск развития остеопороза увеличивается более чем в два раза (скорректированное отношение рисков (ОР) 2,41 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,82–3,19) [19].

Согласно результатам метаанализа (суммарно 13 906 пациентов), встречаемость остеопороза в данной популяции составляет 17% (95% ДИ 14–20), остеопении – 43% (95% ДИ 35–51) [20].

К потенциальным факторам риска снижения минеральной плотности кости у пациентов с рассеянным склерозом относят дефицит витамина D, длительность заболевания более семи лет, общую дозу глюкокортикостероидов более 15 г, тяжесть заболевания, снижение способности передвигаться, изменение парасимпатической нервной системы [15].

С учетом большой частоты падений среди лиц с рассеянным склерозом и связи между падениями и переломами необходимо более глубокое изучение изменений минеральной плотности кости и причин развития остеопороза у таких пациентов.

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона – второе по распространенности неврологическое заболевание и наиболее частое нейродегенеративное двигательное расстройство. Так, показатели распространенности и заболеваемости составляют примерно 108–257 на 100 тыс. и 11–19 на 100 тыс. в год соответственно [21].

Для болезни Паркинсона характерны прогрессирующая дегенерация и гибель дофаминергических нейронов. Отличительным ее признаком является образование фибриллярных агрегатов во внутринейрональных включениях [22].

Ведущими двигательными симптомами болезни Паркинсона признаны тремор, ригидность, брадикардия или акинезия, постуральная неустойчивость. Нарушение походки и равновесия может стать причиной падений. Следует отметить, что терапия ингибиторами холинэстеразы не приводит к значительному увеличению скорости ходьбы и уменьшению числа падений у лиц с болезнью Паркинсона [23].

Кроме того, у пациентов с болезнью Паркинсона часто наблюдается потеря веса. При этом масса тела снижается по мере прогрессирования патологии [24, 25].

Согласно результатам многоцентрового когортного исследования, вероятность переломов в регрессионной модели Кокса с факторами риска FRAX в большей степени ассоциировалась с наличием болезни Паркинсона, рассеянного склероза, хронической обструктивной болезни легких, остеоартрита и болезни сердца. При этом болезнь Паркинсона была признана наиболее важным фактором по сравнению с другими

изученными факторами – ОР с поправкой на возраст 2,2 (95% ДИ 1,6–3,1; $p < 0,001$) [26].

Метаанализ результатов 23 исследований, проведенных с целью оценки связи между болезнью Паркинсона и остеопорозом, показал, что у пациентов с болезнью Паркинсона минеральная плотность кости была значительно ниже. По сравнению со здоровым контролем они были подвержены более высокому риску развития остеопороза (ОР 2,61 (95% ДИ 0,69–4,03)) и переломов (ОР 2,28 (95% ДИ (1,83–2,83))). Сообщалось также, что у женщин с болезнью Паркинсона риск развития остеопороза оказался выше, чем у мужчин (ОР 0,45 (95% ДИ (0,29–0,68))) [27].

В другом метаанализе, в котором оценивались результаты 15 исследований, также отмечен более высокий риск развития остеопороза при болезни Паркинсона (ОР 1,18 (95% ДИ 1,09–1,27)). Однако в отличие от предыдущего метаанализа таковой был выше у мужчин – ОР 2,44 (95% ДИ 1,37–4,34) против 1,16 (95% ДИ 1,07–1,26) соответственно [28].

Симпатическая иннервация является фундаментальной для интеграции скелетного гомеостаза с составом тела, главным образом за счет подавления образования и увеличения резорбции костной ткани вследствие увеличения продукции рецепторного активатора лиганда ядерного фактора κB (RANKL). Таким образом, дофаминергические изменения при болезни Паркинсона могут трансформироваться в измененную симпатическую иннервацию скелета [29]. Дофаминовые рецепторы (DRD) экспрессируются в остеобластах (DRD-3 и DRD-4) и остеокластах (DRD-1 и DRD-3) и влияют на гомеостаз кости. Агонист дофаминовых рецепторов леводопа ингибирует дифференцировку остеокластов и остеогенез [30].

Вегетативные расстройства при болезни Паркинсона или ее лечение могут влиять на ремоделирование кости за счет усиленной адренергической передачи сигналов, что приводит к разобщению процессов остеогенеза и резорбции. Однако фундаментальных или трансляционных исследований для проверки этих гипотез не проводилось.

Нарушить процесс костеобразования у пациентов с болезнью Паркинсона способны саркопения и иммобилизация. Не исключена роль эндокринных изменений. Так, установлено, что у нелеченых лиц с болезнью Паркинсона возникают гипоталамические нарушения, которые могут привести к снижению гипоталамических рилизинг-факторов и, как следствие, отрицательным эффектам на костную ткань [31, 32].

Представлены данные о низких уровнях минеральной плотности кости и витамина D уже на ранних стадиях болезни Паркинсона.

Современные исследователи подчеркивают важность раннего скрининга в отношении остеопороза при болезни Паркинсона [33, 34].

В клинической практике возможны трудности в диагностике остеопороза в данной популяции. У лиц с болезнью Паркинсона отмечаются постуральные



нарушения, такие как камптокормия, или синдром согнутой спины, что следует дифференцировать от клинических проявлений множественных компрессионных деформаций тел позвонков [35]. Необходимо учитывать, что оба эти состояния могут иметь место у одного и того же больного.

Болезнь Альцгеймера

Согласно оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, деменцией страдают 8,1% женщин и 5,4% мужчин старше 65 лет [36, 37]. Болезнь Альцгеймера поражает более чем одного человека из девяти, или 11,3%, в возрасте 65 лет и старше. Болезнь Альцгеймера представляет собой необратимое прогрессирующее заболевание, характеризующееся аномальной агрегацией амилоидного β -пептида и накоплением гиперфосфорилированного тау-белка, что приводит к нейровоспалению, развитию окислительного стресса и утрате холинергических, синаптических и когнитивных функций [38].

Патологически и иммунологически болезнь Альцгеймера и остеопороз различны. Однако результаты многочисленных исследований свидетельствуют о двунаправленном и взаимно антагонистическом взаимодействии этих двух возрастных расстройств. Установлено, что по сравнению с общей популяцией у женщин в постменопаузе более высок риск развития болезни Альцгеймера [39]. Эстрогены могут влиять как на старение мозга, так и на метаболизм костной ткани. Возрастные изменения воспалительных процессов, в том числе повышенный уровень циркулирующего интерлейкина 6 и снижение активности T-регуляторных клеток, могут способствовать потере костной массы через локальную активацию остеокластов и снижению когнитивных функций через повышение уровня нейронального $\alpha 2$ -макроглобулина – ингибитора протеазы, вовлеченного в патогенез болезни Альцгеймера [15].

Показано, что снижение минеральной плотности кости в шейке бедра связано с риском развития болезни Альцгеймера у женщин (ОР 2,04 (ДИ 1,11–3,75)), но не у мужчин (ОР 1,33 (0,46–3,86)) [40].

В ряде исследований установлено, что у пациентов с болезнью Альцгеймера снижена минеральная плотность бедренной кости и почти в два раза выше риск перелома бедра [41–43].

Связь между остеопорозом и болезнью Альцгеймера также подтверждается корреляцией между значениями минеральной плотности кости, измеренными с помощью рентгеновской денситометрии, и объемом мозга, оцененным с помощью магнитно-резонансной томографии, что отражает потери минералов в костной ткани и нейронов в головном мозге соответственно [44, 45]. Аномально выраженное отложение амилоида, по-видимому, связано с сигнальным каскадом RANKL, что нарушает баланс между остеогенезом и резорбцией, поскольку гиперэкспрессия амилоидного β -пептида может иметь место как в головном мозге, так и в костной ткани. Более высокий риск развития остеопороза при болезни Альцгеймера отчасти

могут объяснить отсутствие физической активности и дефицит витамина D. Так, более низкий уровень 25(ОН)D в плазме крови был связан с повышенным риском развития деменции и болезни Альцгеймера. Рассматривается также роль витамин D-связывающего белка в снижении уровня витамина D и повышенной агрегации амилоидного β -пептида [46].

При болезни Альцгеймера прогрессирует нарушение походки, что увеличивает риск падений [47].

Необходимо отметить, что перелом скелета резко ухудшает качество жизни и приводит к преждевременной смерти пожилых пациентов с болезнью Альцгеймера [39]. Неподвижность вследствие перелома усугубляет течение соматических заболеваний и увеличивает бремя, которое несут члены семьи, обеспечивающие уход [48].

Цереброваскулярные заболевания

Цереброваскулярные заболевания широко распространены у лиц пожилого и старческого возраста. Они приводят к нарушению когнитивных и постральных функций.

В данной популяции переломы в основном связаны с высоким риском сердечно-сосудистых событий. Известно, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями риск переломов выше [49].

Инсульт – одна из актуальных неврологических проблем. Частым исходом инсульта является гемиплегия, приводящая к потере произвольных движений, иммобилизации и сенсорным нарушениям.

После инсульта нередко документируют остеопороз или остеопению и повышенный риск переломов.

Влияние инсульта на здоровье костей и риск переломов остается предметом активного изучения [50].

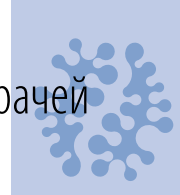
Установлено, что относительный риск переломов у госпитализированных по поводу инсульта более чем в семь раз превышает таковой в контрольной популяции того же возраста и пола [51].

Связь между переломами и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности инсультом, объясняют механизмами, обуславливающими потерю костной массы [52, 53]. Атеросклероз и остеопороз часто возникают одновременно и могут иметь сходные патогенетические звенья. Так, окисленные липопротеины низкой плотности, участвующие в атерогенезе, могут ингибировать дифференцировку остеобластов [49, 54].

После перенесенного инсульта в пораженных или паретичных конечностях наблюдаются выраженное ухудшение качества и изменение геометрии кости, особенно в первые несколько месяцев. При этом отмечается сильная зависимость между состоянием кости и мышечной массой [55].

Снижение физической активности после перелома (особенно тазобедренного сустава) считается важным фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний [56].

Цереброваскулярная патология и остеопороз являются взаимно провоцирующими состояниями. Так, согласно отечественным данным, переломы при ми-



нимальном уровне травмы отмечены у каждой пятой женщины через восемь – десять лет после первого перенесенного ишемического инсульта [57]. Постинсультная эпилепсия является ведущей причиной пароксизмальных состояний [11], что увеличивает риск падений и травм.

У лиц старше 50 лет без инсульта или деменции в анамнезе низкая минеральная плотность кости коррелирует с когнитивными нарушениями [58]. Изменения плотности кости и снижение исполнительных функций часто возникают одновременно. При этом остеопороз и остеопоротические переломы связаны с прогрессированием когнитивных нарушений [59].

Одной из защитных стратегий от падений являются снижение скорости ходьбы и замещение автоматизированной ходьбы более осознанной, что в свою очередь снижает внимание и замедляет время реакции при появлении других задач. Предполагается, что снижение когнитивных функций уменьшает ресурсы, необходимые для компенсации ухудшения автоматических моторных процессов, особенно равновесия. Реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление функции равновесия, требуют учета статуса пациента [60].

Таким образом, у пациентов с инсультом необходим скрининг на наличие патологии костной системы [61]. Лечение остеопороза после инсульта может препятствовать снижению минеральной плотности кости, однако на сегодняшний день таких данных недостаточно [62]. Необходимо проведение дополнительных исследований, как фундаментальных, позволяющих проанализировать молекулярные механизмы потери костной массы и развития цереброваскулярной патологии, так и клинических, позволяющих сформировать рекомендации по скринингу и лечению этой категории пациентов, в частности каким больным оно показано, в какое время должно проводиться и какими препаратами.

Иммобилизация при неврологических заболеваниях

Дисфункциональный остеопороз, или остеопороз без использования, – состояние потери костной массы из-за локальной разгрузки скелета или системной иммобилизации.

Постиммобилизационный остеопороз отмечается при широком спектре неврологических нарушений, к наиболее драматичным из которых относится вегетативное состояние [63].

В целом критическое состояние, в том числе нейроанестезия, связано с усилением метаболизма костной ткани и нарушением баланса между резорбцией и остеогенезом. Это приводит к потере костной массы, подтверждаемой изменением уровней костных маркеров в сыворотке крови и минеральной плотности кости. Ключевым фактором потери костной массы у реанимационных больных помимо воспаления, недостаточного питания и дефицита витамина D является иммобилизация [64].

Иммобилизация приводит к немедленной потере костной ткани как в трабекулярном, так и в кортикальном скелете вследствие повышенной резорбции и сниженного остеогенеза. Ухудшение остеогенеза связано с высокими уровнями склеростина, секретлируемого остеоцитами. Это одно из многих открытий, которое привлекло внимание к механочувствительным остеоцитам, встроенным в матрикс. Остеоциты воспринимают механическую нагрузку через механосенсоры, которые преобразуют внеклеточные механические сигналы во внутриклеточные биохимические и регулируют экспрессию генов. Остеоцитарные механосенсоры включают цитоскелет остеоцитов и дендритные отростки, ионные каналы, внеклеточный матрикс и др.

Таким образом, неиспользование представляет собой один из основных факторов, способствующих немедленной потере костной массы и развитию остеопороза, при этом решающее значение, по-видимому, имеет изменение в остеоцитарных путях [65].

У большинства перенесших тяжелую травму спинного мозга впоследствии развивается остеопороз. В данной клинической ситуации помимо связанной с иммобилизацией недостаточной нагрузки на длинную кость возможны другие механизмы потери плотности костной ткани. Установлено, что нейрональные нарушения и инвалидизация могут усилить эффекты RANKL и, как следствие, резорбцию кости [66].

При всей очевидности проблемы развития остеопороза вследствие иммобилизации в настоящее время практические рекомендации по его скринингу и профилактике отсутствуют.

Глюкокортикостероидный остеопороз

В неврологической практике глюкокортикостероиды применяются для лечения аутоиммунных заболеваний центральной и периферической нервной системы (рассеянный склероз, оптикомиелит, воспалительные полиневропатии, миастения, полимиозиты), вертеброгенной патологии, онкологических и системных дизиммунных заболеваний с вовлечением нервной системы.

Распространенность в популяции неврологических заболеваний, требующих назначения глюкокортикостероидов, достаточно высока, а продолжительность лечения может составлять от нескольких месяцев до года и более. Такая длительность терапии обуславливается необходимостью предотвращения инвалидизации и развития жизнеугрожающих состояний, таких как бульбарный синдром и слабость дыхательной мускулатуры (для миастении – миастенический криз), достижения стабилизации и последующего стойкого улучшения состояния.

Ассоциация риска переломов с приемом глюкокортикостероидов преимущественно характерна для пероральной терапии. Наибольшая опасность связана с использованием глюкокортикостероидов в суточных дозах, эквивалентных 7,5 мг преднизолона и выше.



Следовательно, все неврологические больные, обычно получающие глюкокортикостероиды из расчета 1 мг/кг массы тела более трех месяцев, находятся в группе риска развития остеопороза и переломов [67].

Терапия остеопороза и ее специфика у неврологических больных

Бифосфонаты рекомендованы для предупреждения патологических переломов и повышения минеральной плотности кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом (алендроновая кислота, ризедроновая кислота, ибандроновая кислота, золедроновая кислота), у мужчин с остеопорозом (алендроновая кислота, ризедроновая кислота, золедроновая кислота), у пациентов с глюкокортикостероидным остеопорозом (алендроновая кислота, ризедроновая кислота, золедроновая кислота). Следует помнить, что характерная для многих заболеваний нервной системы неспособность пациентов стоять или сидеть прямо по крайней мере 30 минут после приема препарата является ограничением к назначению пероральных бифосфонатов. В этой связи целесообразно рассмотреть возможность проведения парентеральной терапии, в том числе введения золедроновой кислоты, деносумаба, терипаратида.

Заключение

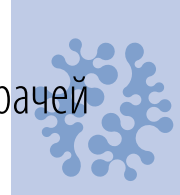
Исследования последних лет позволили лучше понять роль оси «мозг – кость», которая регулирует скелетный метаболизм, гормональный ответ и сенсорную иннервацию.

На сегодняшний день установлено, что не только различные неврологические расстройства способны влиять на состояние костной системы, но и нарушения костной системы могут влиять на состояние нервной системы. Так, изменения в головном мозге способны вызывать изменения в костной ткани, включая развитие остеопении или остеопороза, ассоциированных с повышенным риском переломов. Это связано со сложным взаимодействием нейронных, психологических (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось), механических, клеточных (макрофаги, нейроны, остеобласты, остеокласты и др.) и молекулярных механизмов с образом жизни (падение, недоедание, отсутствие физической активности, дефицит витамина D) и специфической терапией (противоэпилептические препараты, глюкокортикостероиды и др.).

Современные методы лечения остеопороза могут быть актуальны для пациентов с неврологическими заболеваниями. 🌐

Литература

1. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021; 24 (2): 4–47.
2. Ducy P, Amling M., Takeda S., et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000; 100 (2): 197–207.
3. Dimitri P, Rosen C. The central nervous system and bone metabolism: an evolving story. *Calcif. Tissue Int*. 2017; 100 (5): 476–485.
4. Eleftheriou F. Impact of the autonomic nervous system on the skeleton. *Physiol. Rev*. 2018; 98 (3): 1083–1112.
5. Kelly R.R., McDonald L.T., Jensen N.R., et al. Impacts of psychological stress on osteoporosis: clinical implications and treatment interactions. *Front. Psychiatry*. 2019; 10: 200.
6. Yuan J., Meloni B.P., Shi T., et al. The potential influence of bone-derived modulators on the progression of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 2019; 69 (1): 59–70.
7. Berger J.M., Singh P., Khramian L., et al. Mediation of the acute stress response by the skeleton. *Cell Metab*. 2019; 30 (5): 890–902.
8. Culibrk R.A., Hahn M.S. The role of chronic inflammatory bone and joint disorders in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci*. 2020; 12: 583884.
9. Murthy L., Dreyer P., Suriyaarachchi P., et al. Association between high levels of parathyroid hormone and frailty: the Nepean Osteoporosis and Frailty (NOF) study. *J. Frailty Aging*. 2018; 7 (4): 253–257.
10. Бюллетень ВОЗ. Эпилепсия. 2022 // <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
11. Максимова М.Ю., Брутян А.Г., Шалиманова Е.В. Эпилепсия в структуре пароксизмальных состояний после ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14 (3): 11–20.
12. Diemar S.S., Sejling A.S., Eiken P., et al. An explorative literature review of the multifactorial causes of osteoporosis in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019; 100: 106511.
13. Diemar S.S., Sejling A.S., Eiken P., et al. Hyponatremia and metabolic bone disease in patients with epilepsy: a cross-sectional study. *Bone*. 2019; 123: 67–75.
14. Kobau R., DiIorio C.A., Price P.H., et al. Prevalence of epilepsy and health status of adults with epilepsy in Georgia and Tennessee: behavioral risk factor surveillance system, 2002. *Epilepsy Behav*. 2004; 5 (3): 358–366.
15. Kelly R.R., Sidles S.J., LaRue A.C. Effects of neurological disorders on bone health. *Front. Psychol*. 2020; 30 (11): 612366.
16. Melcon M.O., Correale J., Melcon C.M. Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? *J. Neurol. Sci*. 2014; 344 (1–2): 171–181.
17. Коржова Ю.Е., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г. и др. Реабилитация пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121 (7-2): 13–21.



18. Dobson R., Ramagopalan S., Giovannoni G. Bone health and multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2012; 18 (11): 1522–1528.
19. Bisson E.J., Finlayson M.L., Ekuma O., et al. Multiple sclerosis is associated with low bone mineral density and osteoporosis. *Neurol. Clin. Pract.* 2019; 9 (5): 391–399.
20. Azadvari M., Mirmosayyeb O., Hosseini M., et al. The prevalence of osteoporosis/osteopenia in patients with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2022; 10.1007/s10072-022-05871-w.
21. Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27 (1): 27–42.
22. Mahul-Mellier A.L., Burtscher J., Maharjan N., et al. The process of Lewy body formation, rather than simply α -synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117 (9): 4971–4982.
23. Chen J.H., Huang T.W., Hong C.T. Cholinesterase inhibitors for gait, balance, and fall in Parkinson disease: a meta-analysis. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021; 7 (1): 103.
24. Рождественский А.С., Делов Р.А., Маркс Е.А. и др. Изучение фундаментальных и прикладных аспектов болезни Паркинсона в рамках международного консорциума GEOPD. *Нервные болезни.* 2020; 1: 10–15.
25. Kim H.J., Oh E.S., Lee J.H., et al. Relationship between changes of body mass index (BMI) and cognitive decline in Parkinson's disease (PD). *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2012; 55 (1): 70–72.
26. Dennison E.M., Compston J.E., Flahive J., et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone.* 2012; 50 (6): 1288–1293.
27. Torsney K.M., Noyce A.J., Doherty K.M., et al. Bone health in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014; 85 (10): 1159–1166.
28. Zhao Y., Shen L., Ji H.F. Osteoporosis risk and bone mineral density levels in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Bone.* 2013; 52 (1): 498–505.
29. Figueroa C.A., Rosen C.J. Parkinson's disease and osteoporosis: basic and clinical implications. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2020; 15 (3): 185–193.
30. Handa K., Kiyohara S., Yamakawa T., et al. Bone loss caused by dopaminergic degeneration and levodopa treatment in Parkinson's disease model mice. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 13768.
31. Bellomo G., Santambrogio L., Fiacconi M., et al. Plasma profiles of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, growth hormone and prolactin in patients with untreated Parkinson's disease. *J. Neurol.* 1991; 238 (1): 19–22.
32. Cersosimo M.G., Benarroch E.E., Raina G.B. Lewy bodies in the olfactory system and the hypothalamus. *Handb. Clin. Neurol.* 2021; 182: 235–244.
33. Ozturk E.A., Gundogdu I., Tonuk B., et al. Bone mineral density and serum vitamin D status in Parkinson's disease: are the stage and clinical features of the disease important? *Neurol. India.* 2020; 68 (2): 394–400.
34. Singh M., Garg K. Osteoporosis in Parkinson's disease – Need of screening in early stages. *Neurol. India.* 2020; 68 (2): 401–402.
35. Гамалея А.А., Федорова Н.В., Томский А.А. и др. Камптокормия при болезни Паркинсона: клинические и патогенетические аспекты. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012; 6 (4): 10–17.
36. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization, 2021.
37. Rajan K.B., Weuve J., Barnes L.L., et al. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020–2060). *Alzheimers Dement.* 2021; 17 (12): 1966–1975.
38. Li C., Götz J. Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 16 (12): 863–883.
39. Amouzougan A., Lafaie L., Marotte H., et al. High prevalence of dementia in women with osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2017; 84 (5): 611–614.
40. Tan Z.S., Seshadri S., Beiser A., et al. Bone mineral density and the risk of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2005; 62 (1): 107–111.
41. Wang H.K., Hung C.M., Lin S.H., et al. Increased risk of hip fractures in patients with dementia: a nationwide population-based study. *BMC Neurol.* 2014; 14: 175.
42. Zhao Y., Shen L., Ji H.F. Alzheimer's disease and risk of hip fracture: a meta-analysis study. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 872173.
43. Zhou R., Zhou H., Rui L., Xu J. Bone loss and osteoporosis are associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2014; 11 (7): 706–713.
44. Loskutova N., Honea R.A., Vidoni E.D., et al. Bone density and brain atrophy in early Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2009; 18 (4): 777–785.
45. Loskutova N., Honea R.A., Brooks W.M., Burns J.M. Reduced limbic and hypothalamic volumes correlate with bone density in early Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 20 (1): 313–322.
46. Chen Y.H., Lo R.Y. Alzheimer's disease and osteoporosis. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2017; 29 (3): 138–142.
47. Bonafede M., Shi N., Barron R., et al. Predicting imminent risk for fracture in patients aged 50 or older with osteoporosis using US claims data. *Arch. Osteoporos.* 2016; 11 (1): 26.
48. Morris J.C., Rubin E.H., Morris E.J., Mandel S.A. Senile dementia of the Alzheimer's type: an important risk factor for serious falls. *J. Gerontol.* 1987; 42 (4): 412–417.



49. Chuang T.L., Chuang M.H., Koo M., et al. Association of bone mineral density and trabecular bone score with cardiovascular disease. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2020; 32 (3): 234–239.
50. Peszczynski M. The fractured hip in hemiplegic patients. *Geriatrics*. 1957; 12 (12): 687–690.
51. Kanis J., Oden A., Johnell O. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for stroke. *Stroke*. 2001; 32 (3): 702–706.
52. Mijajlovic M.D., Aleksic V., Stojanovski N., Bornstein N.M. Relationship between bone disorders and stroke. *Neurol. Sci*. 2020; 41 (12): 3579–3587.
53. Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G., et al. Relationship between low bone mineral density and fractures with incident cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Bone Miner. Res*. 2017; 32 (5): 1126–1135.
54. Parhami F., Morrow A.D., Balucan J., et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1997; 17 (4): 680–687.
55. Schoenau E. From mechanostat theory to development of the “Functional Muscle-Bone-Unit”. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact*. 2005; 5 (3): 232–238.
56. Cheng S.J., Yu H.K., Chen Y.C., et al. Physical activity and risk of cardiovascular disease among older adults. *Int. J. Gerontol*. 2013; 7: 133–136.
57. Шишкова В.Н., Косматова О.В., Скрипникова И.А., Драпкина О.М. Факторы риска переломов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 170–174.
58. Kang H.G., Park H.Y., Ryu H.U., Suk S.H. Bone mineral loss and cognitive impairment: the PRESENT project. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (41): e12755.
59. Cauley J.A., Cawthon P.M., Peters K.E., et al. Risk factors for hip fracture in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). *J. Bone Miner. Res*. 2016; 31 (10): 1810–1819.
60. Плочков А.С., Хижникова А.Е., Фукс А.А. и др. Реабилитация пожилых пациентов с риском падения: значение психофизиологических показателей и когнитивно-моторных тренировок с применением виртуальной реальности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14 (4): 66–74.
61. Kapoor E., Austin P.C., Alibhai S.M.H., et al. Screening and treatment for osteoporosis after stroke. *Stroke*. 2019; 50 (6): 1564–1566.
62. Hsieh C.Y., Sung S.F., Huang H.K. Drug treatment strategies for osteoporosis in stroke patients. *Expert Opin. Pharmacother*. 2020; 21 (7): 811–821.
63. Oppl B., Michitsch G., Misof B., et al. Low bone mineral density and fragility fractures in permanent vegetative state patients. *J. Bone Miner. Res*. 2014; 29 (5): 1096–1100.
64. Rousseau A.F., Kerschman-Schindl K., Scherkl M., Amrein K. Bone metabolism and fracture risk during and after critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2020; 26 (4): 379–385.
65. Rolvien T., Almling M. Disuse osteoporosis: clinical and mechanistic insights. *Calcif. Tissue Int*. 2022; 110 (5): 592–604.
66. Shams R., Drasites K.P., Zaman V., et al. The pathophysiology of osteoporosis after spinal cord injury. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22 (6): 3057.
67. Антонова К.В., Супонева Н.А., Щербакова Н.И. и др. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз у неврологических больных: мероприятия по профилактике и лечению. *Нервно-мышечные болезни*. 2017; 7 (2): 10–20.

Neurological Diseases and Osteoporosis

M.M. Tanashyan, MD, PhD, Prof., Corresponding member of the RASci., K.V. Antonova, MD, PhD, A.S. Mazur, N.Ye. Spryshkov

Research Center of Neurology, Moscow

Contact person: Ksenia V. Antonova, kseniya.antonova@mail.ru

Generalized data on the prevalence of osteoporosis are presented of osteoporosis in patients with various pathologies of the nervous system, including those with epilepsy, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease. Considered the topical issues concerning some common hormonal, immune and molecular mechanisms affected by neurological disorders and mediating secondary effects in the bone system. Also discussed the effect of specific therapy on the appearance of bone disorders and an increased risk of fractures. Special attention is paid to the therapy of osteoporosis aimed at increasing bone mineral density and preventing pathological fractures.

Key words: osteoporosis, neurological diseases, pathological fractures, bone mineral density



Российское научное
медицинское общество
терапевтов (РНМОТ)



Международное
общество внутренней
медицины (ISIM)

ВПЕРВЫЕ В РОССИИ

W	C	I	M
2	0	2	2

36-Й ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ

12-14.10.2022

Москва, Крокус Экспо

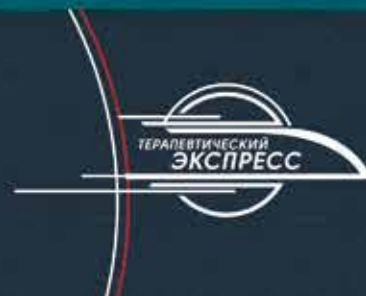
Реклама

Подробная информация на сайте wcim22.com

Конгресс-оператор:



000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14а, с.1
Телефон +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru





Сахарный диабет 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени: взгляд эндокринолога

В рамках юбилейной научно-практической конференции «Общими усилиями в борьбе с эндокринной патологией», посвященной 100-летию Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, ведущие российские эксперты обсудили наиболее актуальные темы современной эндокринологии и диабетологии. Член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, главный внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России по Центральному федеральному округу, главный внештатный консультант-эндокринолог Управления делами Президента РФ Нина Александровна ПЕТУНИНА в своем докладе подробно рассмотрела вопросы лечения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Она подчеркнула, что высокая распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения обуславливает пристальное внимание к данной проблеме не только гастроэнтерологов, но и эндокринологов и кардиологов.



Сахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой уникальную модель коморбидности, поэтому ведение пациентов требует междисциплинарного подхода.

В рамках метаболического синдрома у пациентов с СД 2 типа одновременно отмечается несколько патогенетических линий: нарушение углеводного и липидного обмена, сердечно-сосудистой системы и функции почек. Ключевым игроком в данном метаболическом альянсе является печень.

Печень является не только участником патогенеза СД 2 типа, но и органом-мишенью. Так, из-за негативного воздействия

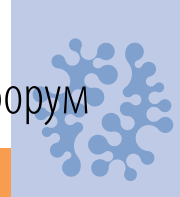
гипергликемии у пациентов с СД 2 типа более высокий риск развития тяжелого заболевания печени. Прогрессирование нарушений печени приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что в свою очередь значительно увеличивает риск формирования цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и острой печеночной недостаточности.

НАЖБП считается независимым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Сочетание СД 2 типа и НАЖБП увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в два раза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы – в 2–2,5 раза, смерти

от заболеваний печени – в 22 раза по сравнению с общей популяцией¹. Увеличение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний на фоне НАЖБП у пациентов с СД 2 типа обусловлено повышением активности проатерогенных цитокинов, атерогенным липидным профилем, специфической инсулинорезистентностью кардиомиоцитов. Установлено, что указанные изменения приводят к увеличению толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий, формированию холестериновых бляшек и т.д.² В общей популяции распространенность НАЖБП составляет 20–40%, у больных СД 2 типа – 60–80%, распространенность

¹ Schuppan D., Gorrell M.D., Klein T., et al. The challenge of developing novel pharmacological therapies for non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2010; 30 (6): 795–808.

² Targher G., Bertolini L., Scala L., et al. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet. Med.* 2005; 22 (10): 1354–1358.



Научно-практическая конференция «Общими усилиями в борьбе с эндокринной патологией»

неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) – 3–5% и 12–40% соответственно³.

Согласно результатам российско-го масштабного эпидемиологического наблюдательного мульти-центрового исследования DIREG 2 с участием 50 145 амбулаторных пациентов из 16 городов, НАЖБП была диагностирована у 37,3%, НАСГ – у 24,4%⁴.

К диагностическим критериям НАЖБП относятся наличие стеатоза, подтвержденного данными визуализационного или гистологического исследования, и отсутствие причин для вторичного накопления жира в гепатоцитах³.

На сегодняшний день возникновение первичной НАЖБП объясняется множественными параллельными ударами. Согласно данной концепции, роль основных патологических феноменов играют инсулинорезистентность и окислительный стресс с последующим присоединением повреждающих факторов, таких как гиперинсулинемия, повышение уровня и окисления свободных жирных кислот, снижение экспорта триглицеридов из печени, дисбаланс адипонектина со снижением уровня адипонектина и повышением уровня лептина, усиление процессов перекисного окисления липидов, дисфункция митохондрий. Эти процессы приводят к апоптозу гепатоцитов, стеатозу, воспалению и повышению риска развития фиброза и цирроза печени.

Таким образом, связующим патогенетическим звеном между СД 2 типа и НАЖБП является инсулинорезистентность.

Следует отметить, что у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП по сравнению с лицами с СД 2 типа, но без

признаков поражения печени, метаболические нарушения более выраженные. У первых отмечают большой объем висцеральной жировой ткани, более выраженная инсулинорезистентность, более тяжелая дислипидемия, повышенный уровень маркеров воспаления – интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли альфа.

Современные подходы к лечению НАЖБП включают снижение массы тела, компенсацию СД 2 типа, контроль гиперлипидемии, воздействие на патогенетические механизмы болезни печени, уменьшение окислительного стресса.

Установлено, что снижение массы тела у пациентов с НАЖБП ассоциируется с регрессом компонентов НАСГ и уменьшением воспаления, проявлений стеатоза и риска развития фиброза печени. Очевидно, что постепенное снижение массы тела может способствовать коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и уменьшению проявлений НАЖБП у пациентов с СД 2 типа. Для снижения массы тела могут применяться медикаментозные средства на основе пищевых волокон. Препарат растительного происхождения Мукофальк (псиллиум) содержит стандартизованную дозу высококачественных пищевых волокон и имеет сбалансированный состав.

Добавление Мукофалька к немедикаментозным методам способствует достижению лучшего эффекта в отношении снижения массы тела. Так, при длительном (в течение 18 месяцев) применении Мукофалька у лиц с неосложненной дивертикулярной

болезнью толстой кишки наблюдаются тенденция к уменьшению массы тела, противовоспалительное и гиполипидемическое действие препарата (рис. 1)⁵.

Включение Мукофалька в комплекс мероприятий по снижению массы тела (гипокалорийная диета, физическая нагрузка) позволило в два раза повысить эффективность лечения пациентов с НАСГ. В то же время использование лактулозы не сопровождалось каким-либо эффектом, несмотря на ее пребиотическое действие (рис. 2)⁶.

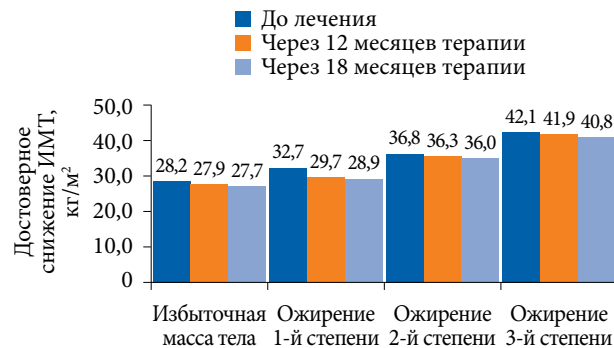


Рис. 1. Динамика индекса массы тела (ИМТ) на фоне применения Мукофалька

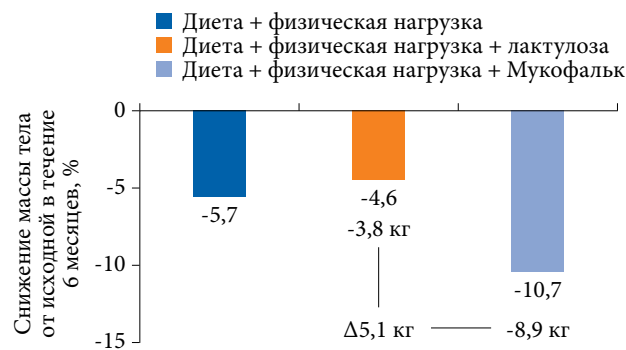


Рис. 2. Эффективность снижения массы тела у пациентов с НАСГ при использовании Мукофалька

³ Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012; 142 (7): 1592–1609.

⁴ Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015; 25 (6): 31–41.

⁵ Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Гудкова Р.Б., Сильвестрова С.Ю. Эффекты длительного применения псиллиума при лечении больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии*. 2014; 3: 29–36.

⁶ Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. *Лечащий врач*. 2016; 4: 117–124.



Научно-практическая конференция «Общими усилиями в борьбе с эндокринной патологией»

Особенность действия препарата Мукофальк объясняется его составом. Мукофальк содержит оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный, подорожник индийский), которые богаты пищевыми волокнами и характеризуются выраженной гидрофильностью. Так, 1 г псиллиума связывает 40 мл воды, что в 40 раз больше его веса. Соответственно, один пакетик препарата Мукофальк связывает 150–200 мл воды. В отличие от овощей и фруктов, содержащих пищевые волокна, калорийность псиллиума близка к нулю. Важно, что пищевые волокна Мукофалька состоят из трех фракций, каждая из которых характеризуется собственным уникальным лечебным эффектом. Неферментируемая

фракция улучшает и нормализует моторику кишечника. Гель-формирующая фракция образует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины, за счет чего улучшается углеводный и липидный профиль. Ферментируемая кишечными бактериями фракция обуславливает рост бифидо- и лактобактерий, стимулируя пробиотическое и противовоспалительное действие.

Поскольку Мукофальк является лекарственным препаратом, сырье, которое используется для его производства, проходит строгий фармацевтический контроль. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется только качественное сырье, отвечающее требованиям фармацевтического контроля Евросоюза. Это важно, поскольку растительное сырье необходимо контролировать на предмет зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов.

Далее профессор рассказала о возможностях применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в терапии НАЖБП. В отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП сказано, что использование УДХК у пациентов с НАЖБП приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, согласно некоторым данным, нормализации липидного спектра, снижению инсулинорезистентности и толщины комплекса «интима – медиа».

В ряде исследований показана эффективность УДХК при НАЖБП, ее цитопротективные, антиоксидантные и антифибротические свойства. Установлено, что УДХК способна влиять на энтерогепатическую циркуляцию желчных солей, уменьшая реабсорбцию

в кишечнике эндогенных, более гидрофобных и потенциально токсичных соединений.

Одним из наиболее широко применяемых в клинической практике препаратов УДХК является Урсофальк. Доказано, что при назначении Урсофалька доля УДХК в пуле желчных кислот возрастает до 64%, обуславливая литолитическое действие. Кроме того, на фоне применения препарата улучшаются показатели липидного профиля. Метаанализ результатов клинических исследований применения УДХК для профилактики камнеобразования продемонстрировал, что такая терапия способствует частичному или полному растворению холестериновых желчных камней. Исследователи отметили более выраженное профилактическое действие УДХК у пациентов на низкокалорийной диете по сравнению с перенесшими бариатрическую операцию⁷.

На фоне применения УДХК у пациентов с НАСГ достоверно снижается уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина. Урсофальк эффективен и безопасен у пациентов с инсулинорезистентностью и СД 2 типа при лечении НАСГ и вызванных им нарушений углеводного обмена (рис. 3)⁸.

В заключение профессор Н.А. Петунина еще раз подчеркнула, что патогенетические механизмы НАЖБП и СД 2 типа тесно связаны. Поэтому тактику ведения пациентов с СД 2 типа и НАЖБП следует выбирать с учетом многофакторности патогенеза данных заболеваний.

Наибольший эффект от лечения НАЖБП у пациентов с СД 2 типа можно ожидать при раннем выявлении патологии печени и назначении комплексной терапии, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс. 🌟

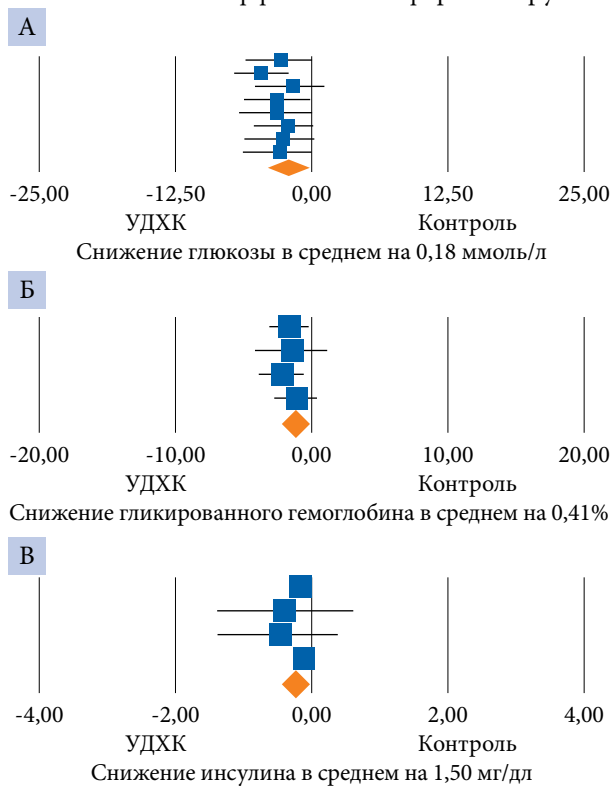


Рис. 3. Снижение уровней глюкозы (А), гликированного гемоглобина (Б) и инсулина (В) при НАСГ (разница в средних значениях (95%-ный доверительный интервал) при независимых исследованиях)

⁷ Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12 (7): 1090–1100.

⁸ Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2018. 135: 144–149.

Натуральное действие псиллиума



МУКОФАЛЬК®

Уникальный лекарственный препарат растительного происхождения

- **Препарат мягких пищевых волокон для лечения запора, в том числе при синдроме раздраженного кишечника**
- **Улучшает переносимость диеты при избыточной массе тела и снижает уровень холестерина**
- **Нормализует микрофлору кишечника**



Все о псиллиуме
и его применении
на сайте

www.mukofalk.ru



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net

**06-08
СЕНТЯБРЯ
2022**



**РОССИЙСКИЙ
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ
САММИТ**

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО», ПАВ. 2
www.rdsummit.ru

В РАМКАХ РДС ПРОВОДЯТСЯ



8 РОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС
ЛАБОРАТОРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

**VIII Российский конгресс
лабораторной медицины**



MRO
m r o . l i v e

**V Итоговая конференция МРО
«Лучевая диагностика: междисци-
плинарное взаимодействие»**



**IX Международный форум MIR-2022
«Менеджмент в медицине»**



**ДИАГНОПОЛИС
DIAGNOPOLIS**

**Международная специализированная
выставка диагностического оборудо-
вания и материалов «Диагнополис»**

Реклама

ОТКРЫТА РЕГИСТРАЦИЯ

ПРОГРАММА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

V МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА
И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ»

КОНФЕРЕНЦИЯ «МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ»

IV КОНФЕРЕНЦИЯ «ВОЕННАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА»

КОНФЕРЕНЦИЯ «УПРАВЛЕНИЕ СЕСТРИНСКОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»

КОНФЕРЕНЦИЯ «ЗДОРОВОЕ ДЕТСТВО
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19»

КРУГЛЫЙ СТОЛ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
МУЛЬТИМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ»

**ВЫСТАВКА
«МЕДИЦИНСКАЯ ИНДУСТРИЯ»**

**КОНКУРС
ИННОВАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ
ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
ЭКСПОФОРУМ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64/1

PMFZ.EXPOFORUM.RU

XXI городская
научно-практическая
конференция

Эндокринные аспекты в педиатрии

18-19 ноября
2022

Здание
правительства
Москвы
Новый Арбат, 36



Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе XXI городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии», которая состоится 18-19 ноября 2022 г. в здании правительства Москвы. Конференция проводится в рамках ежегодного цикла мероприятий по направлению «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение».

Организаторы

Департамент здравоохранения города Москвы

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»
Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова

Организационно-технический исполнитель

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Основные темы конференции

1. Эпидемиологические, медико-социальные и экономические аспекты эндокринных заболеваний.
2. Редкие (орфанные) заболевания в детской эндокринологии и педиатрии.
3. Льготное лекарственное обеспечение пациентов с эндокринными заболеваниями.
4. Возможности федеральных учреждений при оказании медицинской помощи пациентам. Взаимодействие с региональными медицинскими организациями.
5. Современные достижения в лечении сахарного диабета у детей.
6. Педиатрия и детская эндокринология. Актуальные вопросы современной клинической практики. Междисциплинарный подход.
7. Профессорский обход. «Трудный диагноз» в педиатрии и детской эндокринологии.
8. Новые формы обучения и поддержки семей с детьми, страдающими сахарным диабетом. Роли и взаимодействие врачебного сообщества и пациентских организаций.
9. Инновационные методики диагностики, обследования, лечения и реабилитации детей с эндокринными заболеваниями.
10. Актуальные проблемы амбулаторного ведения пациентов, расширение применения стационарсберегающих и online-технологий.
11. Цифровые технологии поддержки врачебных решений.

Программа конференции подана для включения в план конгрессно-выставочных мероприятий Департамента здравоохранения города Москвы, подана на оценку в комиссию по оценке образовательных мероприятий НМО.

Докладчики и аудитория

В работе конференции примут участие около 300 специалистов – детские эндокринологи, педиатры, реаниматологи, гинекологи, кардиологи, пульмонологи, инфекционисты, неврологи, хирурги, урологи, психологи, специалисты по лучевой диагностике, организаторы здравоохранения и врачи других специальностей.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция лекарственных средств, средств диагностики и мониторинга заболеваний, профилактики, продуктов лечебного питания, изделий медицинского назначения, медицинского и лабораторного оборудования, сопутствующей продукции.

Организована онлайн-трансляция заседаний конференции

Подробная информация на сайте www.imfd.ru

Общая информация

Место проведения: здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36)

Время проведения: 18 и 19 ноября 2022 г. с 09:00 до 18:00

Регистрация участников: 18 и 19 ноября 2022 г. с 09:00 до 12:00

Выдача свидетельств участника: 19 ноября 2022 г. с 16:00 до 18:00

Приглашаем вас принять участие в работе конференции и выставки!

Посещение заседаний конференции бесплатное, вход по пригласительным билетам

Адрес оргкомитета

Российская детская клиническая больница (по вопросам научной программы)

Адрес: 119571, Москва, Ленинский проспект, 117, 1-й корпус, 2-й этаж

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес: 127030, Москва, ул. Суцеская, д. 25, стр. 1

Тел.: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47

Сайт: www.imfd.ru

