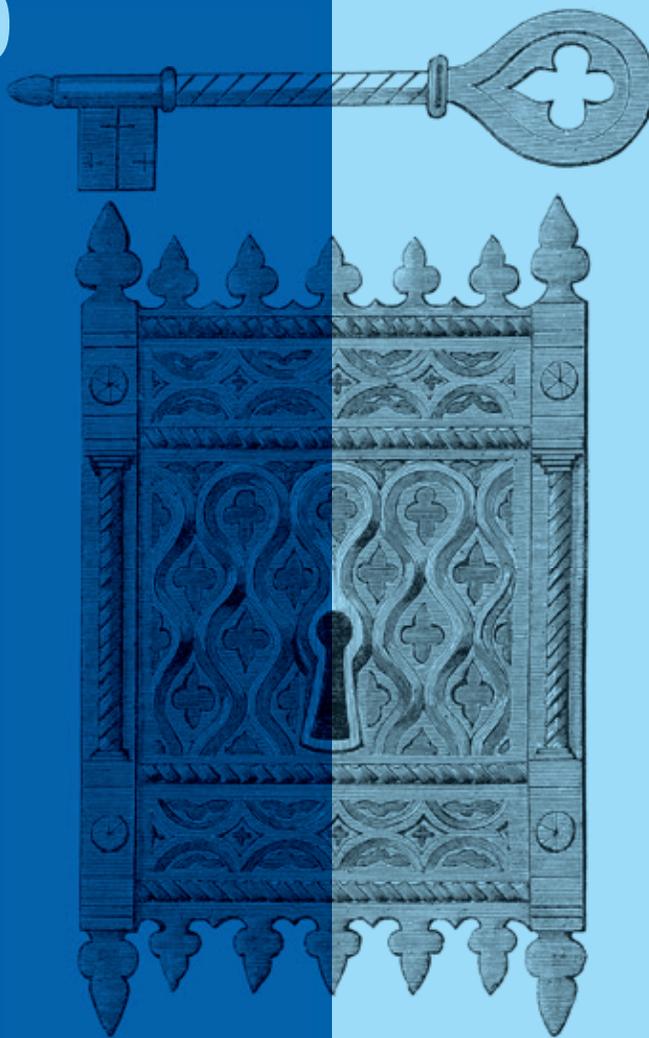


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 17 ТОМ 16
2020

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №3

Костнопротективный эффект лираглутида у постменопаузальных пациенток с сахарным диабетом 2 типа

18

Гипогликемизирующая терапия при COVID-19

26

Саркопения и саркопеническое ожирение: на чем расставить акценты

54



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ✿ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- ✿ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ✿ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях — анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкции по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285–2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114–121

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

RU-BER-03-2019-V1-print. Одобрено 07.10.2019, годеи до 07.10.2021



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ 2020

В 2020 ГОДУ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ ПРОЙДУТ В 10 ГОРОДАХ



КАЗАНЬ
28-29 МАРТА



ЯРОСЛАВЛЬ
6-7 ИЮНЯ



УФА
9-10 СЕНТЯБРЯ



АСТРАХАНЬ
15 СЕНТЯБРЯ



МОСКВА
17-18 ОКТЯБРЯ



НИЖНИЙ НОВГОРОД
27 ОКТЯБРЯ



ВОЛГОГРАД
10-11 НОЯБРЯ



ПЕРМЬ
21 НОЯБРЯ



КРАСНОЯРСК
5 ДЕКАБРЯ



ВОРОНЕЖ
15 ДЕКАБРЯ



Министерство
здравоохранения
Российской Федерации



Общественная организация
«Российская ассоциация
эндокринологов»



ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России

www.school-rae.ru

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ:

ДАРЬЯ ПРОХОРОВА
Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 113
Моб. +7 (926) 868-92-33
E-mail: info@school-rae.ru



L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



Краткая информация по медицинскому применению препаратов L-тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. Показания к применению: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния анти tireоидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому из компонентов препарата; нелеченный тиреотоксикоз; нелеченная недостаточность коры надпочечников; нелеченная гипопитуитарная недостаточность; применение в период беременности в комбинации с анти tireоидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. **Способ применения и дозы.** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. Суточную дозу левотирокина натрия принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяют в суточной дозе 1.6-1.8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0.9 мкг на 1 кг массы тела. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу левотирокина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде (10-15 мл) до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата и дают запивать дополнительно небольшим количеством жидкости (5-10 мл). У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – с 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени - на 12,5 мкг/сут каждые 2 недели и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия применяют в комплексной терапии с анти tireоидными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотирокина натрия. **Побочное действие.** При правильном применении левотирокина натрия под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту.

* Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препаратов
L-тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-300819,
L-тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-310119,
L-тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-051119,
L-тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807/08-111119,
L-тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-111119.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 17.
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. 2020.
Volume 16. Issue 17.
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-Петербурге)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
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)
В.С. КОЗЛОВ, 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-Петербурге)
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)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, 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,
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

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. 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,
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

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

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. PREOBRAZHENSAYA, 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

О.А. КИСЕЛОВА

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, 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 А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

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

O.A. KISELYOVA

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, 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 A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

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

С.А. МУСЛОВ, А.М. МКРТУМЯН, С.Д. АРУТЮНОВ
Индекс массы тела и его связь с показателями здоровья
у студентов МГМСУ им. А.И. Евдокимова 8

Клиническая практика

Л.В. ЕГШАТЯН
Костнопротективный эффект агонистов рецепторов
глюкагоноподобного пептида 1 у пациенток
с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузальном периоде 18

Лекции для врачей

М.В. ШИНКИН, Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ,
А.М. МКРТУМЯН
COVID-19 и сахарный диабет: что мы знаем об этом 26

Е.В. ЕКУШЕВА
Клинические маски диабетической нейропатии 34

Н.М. ПЛАТОНОВА
Современная парадигма ведения больных с гипотиреозом 40

Медицинский форум

Инкретиновый эффект как основа терапевтической
стратегии в управлении сахарным диабетом 2 типа 48

Саркопения и саркопеническое ожирение
в условиях самоизоляции: на чем расставить акценты 54

Contents

Clinical Studies

S.A. MUSLOV, A.M. MKRTUMYAN, S.D. ARUTYUNOV
Body Mass Index and Its Relationship with Health Indicators
of Students of A.I. Yevdokimov MSMSU

Clinical Practice

L.V. EGSHTYAN
Bone-Protective Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor
Agonists in Postmenopausal Diabetic Patient:
Literature Review and Case Report

Clinical Lectures

M.V. SHINKIN, L.A. ZVENIGORODSKAYA,
A.M. MKRTUMYAN
COVID-19 and Diabetes: What Do We Know about This

E.V. EKUSHEVA
Clinical Masks of Diabetic Neuropathy

N.M. PLATONOVA
The Paradigm of Management of Patients with Hypothyroidism

Medical Forum

Incretin Effect as the Basis of Therapeutic Strategy
in the Management of Type 2 Diabetes

Sarcopenia and Sarcopenic Obesity
in Conditions of Self-Isolation: What to Focus On

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации



I Национальный конгресс с международным участием

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14–15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРОГРАММА КОНГРЕССА ПРЕДУСМАТРИВАЕТ РАБОТУ ПО СЕКЦИЯМ:

- ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- БРОНХОЛЕГочНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА
- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
- ПСИХИЧЕСКИЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования
Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. м. «Баррикадная», «Краснопресненская», «Смоленская»

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по телефону +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

EEC Medical
Educational Event Coordinator

Реклама





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

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

Индекс массы тела и его связь с показателями здоровья у студентов МГМСУ им. А.И. Евдокимова

С.А. Муслов, д.б.н., проф.¹, А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1,2},
С.Д. Арутюнов, д.м.н., проф.¹

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

Для цитирования: Муслов С.А., Мкртумян А.М., Арутюнов С.Д. Индекс массы тела и его связь с показателями здоровья у студентов МГМСУ им. А.И. Евдокимова // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 17. С. 8–16.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-17-8-16

В последние десятилетия отчетливо прослеживалась неблагоприятная тенденция в изменении образа жизни: снижение физической активности, частые психоэмоциональные стрессы, переизбыток, возрастание потребления фастфуда. Все это привело к распространению ожирения не только среди взрослых, но и среди детей и подростков. Необходимо отметить, что у лиц от 15 до 25 лет даже при нормальном индексе массы тела (ИМТ) нельзя исключать наличия ожирения, что подтверждается при проведении биоимпедансометрии. Увеличение содержания висцеральной жировой ткани начинается с 17 лет, критическим считается возраст 18 лет. В статье представлены результаты комплексного исследования ИМТ и анализа его связи с физиологическими показателями здоровья у студентов Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. В ходе работы получены распределение респондентов по интервалам ИМТ, установленным Всемирной организацией здравоохранения, точечные и интервальные оценки. При логнормальном, согласно критериям Колмогорова – Смирнова, распределении ИМТ рассчитаны параметры распределения и значимость различий в показателях студентов лечебного и стоматологического факультетов с помощью парного критерия Стьюдента. Выявлено, что различия в величине ИМТ между учащимися разных факультетов статистически не значимы ($p = 0,9$). Выполнены интерпретация показателей ИМТ по категориям и их сравнительный анализ за последние четыре года. Установлена сильная корреляционная связь между ИМТ и массой костного компонента ($r = 0,83$). Изучен характер связи ИМТ с показателями артериального давления (АД). Определено среднее значение по выборке ИМТ, систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) ($21,66 \pm 0,40$ кг/м², $116,75 \pm 1,73$ и $71,46 \pm 1,15$ мм рт. ст. соответственно ($M \pm 95\%$ ДИ)). Отмечена регрессионная зависимость индекса массы тела от артериального давления: САД = $77,11 + 1,83$ ИМТ ($R^2 = 0,18$), ДАД = $67,75 + 0,004$ ИМТ ($R^2 = 0,03$). Кроме того, установлена сила данной зависимости: слабая ($r = 0,43$) для переменных ИМТ, САД и очень слабая ($r = 0,06$) для величин ИМТ, ДАД. В то же время при использовании шкалы Чеддока корреляция между соответствующими групповыми средними [ср.(ИМТ), ср.(САД)] и [ср.(ИМТ), ср.(ДАД)] оказалась более тесной, чем между самими категориями ИМТ, САД и ИМТ, ДАД: сильная/слабая в первом случае и слабая/очень слабая во втором. Изучена сила корреляционной связи ИМТ, АД = САД, ДАД в разных категориях ИМТ. Среди лиц с ожирением зафиксирована сильная связь между ИМТ и САД и средняя связь между ИМТ и ДАД. Таким образом, установлено, что увеличение ИМТ ассоциируется с отклонением значений САД и ДАД от нормы. Кроме того, рассмотрены возможности новой мини-программы «ИМТ – BM Index». Данная программа позволяет вычислить индекс массы тела пациентов и установить оптимальное соотношение между массой его тела и ростом. Программа предназначена для мобильных вычислительных устройств на базе операционной системы Android, она проста в использовании и не требует специальных навыков.

Ключевые слова: индекс массы тела, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, ожирение, мини-программа «ИМТ – BM Index»



С 90-х гг. прошлого века образ жизни людей стал значительно меняться. Снизилась физическая активность, наметилась тенденция к переяданию, в рационе повысилась доля фастфуда. Как следствие, возросла распространенность ожирения. В настоящее время избыточная масса тела и ожирение стали величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией. Избыточная масса тела ассоциируется со значительным повышением риска развития таких заболеваний, как артериальная гипертензия, предиабет или сахарный диабет, инфаркт миокарда, инсульт, онкопатология. Избыточный вес в молодом возрасте более опасен, поэтому требует большего внимания. Известно, что в подростковом и юношеском возрасте при ожирении происходит не гипертрофия адипоцитов, как у взрослых, а их пролиферация, то есть увеличивается количество жировых клеток. Согласно результатам исследования К.А. Матосян, содержание висцеральной жировой ткани начинает повышаться с 17 лет, в качестве критического должен рассматриваться возраст 18 лет [1].

Для оценки излишней массы тела среди антропометрических показателей наиболее популярен индекс Кетле, или индекс массы тела (ИМТ). Широкое использование ИМТ обусловлено простотой и доступностью измерений [2]. Он рассчитывается как отношение массы тела (М), выраженной в килограммах, к длине тела (L), выраженной в квадратных метрах. Таким образом, ИМТ является функцией двух переменных – М и L.

В зависимости от соответствия массы человека его росту косвенно можно оценить, является ли масса недостаточной, нормальной или избыточной. Интервалы ИМТ и их интерпретация, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представлены в табл. 1 [3].

Нормальная масса тела (согласно табл. 1) при росте от 1,3 до 2,0 м представлена на рис. 1.

Отклонение ИМТ от нормальных значений связано с увеличением риска не только заболеваемости, но и смертности. Так, персонализиро-

ванный оптимальный ИМТ, при котором риск смерти минимальный, составляет приблизительно 26 кг/м² (рис. 2) [4]. Аналогичные данные получены Е.Е. Calle и соавт. [5]. Согласно восьмому докладу Объединенного национального комитета США по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного артериального давления, ИМТ должен быть менее 25 кг/м².

Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с ожирением ИМТ считается пятым по значимости показателем оценки жизнедеятельности наряду с артериальным давлением (АД), частотой сердечных сокращений, частотой дыхания и температурой тела [6].

Представляет также интерес связь между величиной ИМТ и другими клиническими показателями здоровья. Л.С. Юшманова и соавт. [7] с помощью непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена проанализировали связь артериального давления, индекса массы тела и критериев качества жизни у практически здоровых лиц юношеского возраста. Так, показатели физического и психологического здоровья, отражающие качество жизни, находились в прямой или обратной корреляционной зависимости от ИМТ и АД.

Исследование индекса массы тела и его влияния на артериальное давление

В Московском государственном медико-стоматологическом университете им. А.И. Евдокимова (МГМСУ им. А.И. Евдокимова) на протяжении последних лет исследовали ИМТ среди студентов стоматологического и лечебного факультетов первого курса.

1. В 2020 г. среднее значение ИМТ ± 95%-ный доверительный интервал (ДИ) составило 21,21 ± 0,43 кг/м² (табл. 2), что несколько меньше, чем в предыдущие годы. Так, в 2019 г. среднее значение ИМТ составляло 21,66 ± 0,40 кг/м², в 2018 г. – 21,53 ± 0,62 кг/м², в 2017 г. – 21,63 ± 0,62 кг/м². Согласно данным ВОЗ, эти значения находятся в пределах нормы. Тенденция к уменьшению среднего значения ИМТ была незначительной (рис. 3): соответствует снижению средней

массы тела респондентов примерно на 0,33 кг в год, при условии, что рост остался неизменным.

В 2020 г. установлена сильная корреляция (r = 0,83) между ИМТ и массой костного компонента, которая рассчитывалась по формуле Я. Матейко [8].

Таблица 1. Интерпретация массы тела в зависимости от показателей ИМТ

ИМТ, кг/м ²	Интерпретация
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16,0–18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,50–24,99	Норма
25–30	Избыточная масса тела (предожирение)
30–35	Ожирение первой степени
35–40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени

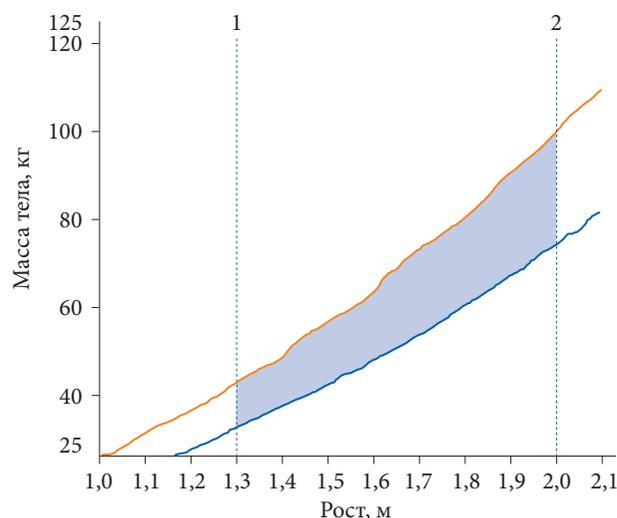


Рис. 1. Геометрическое место точек, соответствующее ИМТ от 18,5 до 25,0 кг/м² (криволинейная трапеция)

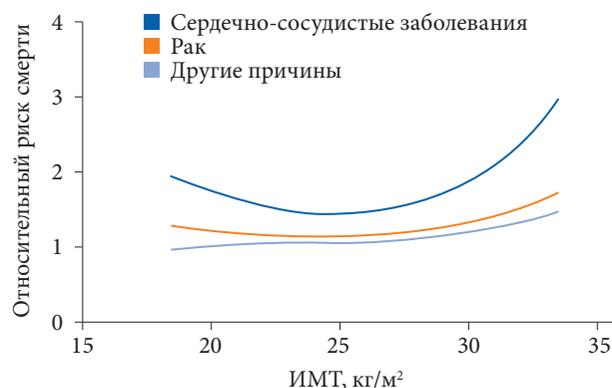


Рис. 2. Связь между относительным риском смерти по разным причинам и значениями ИМТ



Таблица 2. Исследование ИМТ у студентов МГМСУ им. А.И. Евдокимова в 2016–2020 гг.

Показатель	2016–2017 гг.	2017–2018 гг.	2018–2019 гг.	2019–2020 гг.
Цель исследования	Определение вида статистического распределения ИМТ как случайной величины, определение параметров распределения	Ежегодный мониторинг ИМТ, интерпретация данных	Исследование характера связи между ИМТ и величиной АД	Определение коэффициента корреляции между ИМТ и костным компонентом организма
Число студентов, абс.	233	259	265	152
Среднее значение ИМТ, кг/м ²	21,63 ± 0,62	21,53 ± 0,62	21,66 ± 0,40	21,21 ± 0,43
Среднее значение ИМТ у студентов лечебного факультета, кг/м ²	21,55	21,93	–	21,02
Среднее значение ИМТ у студентов стоматологического факультета, кг/м ²	21,73	21,12	–	21,72

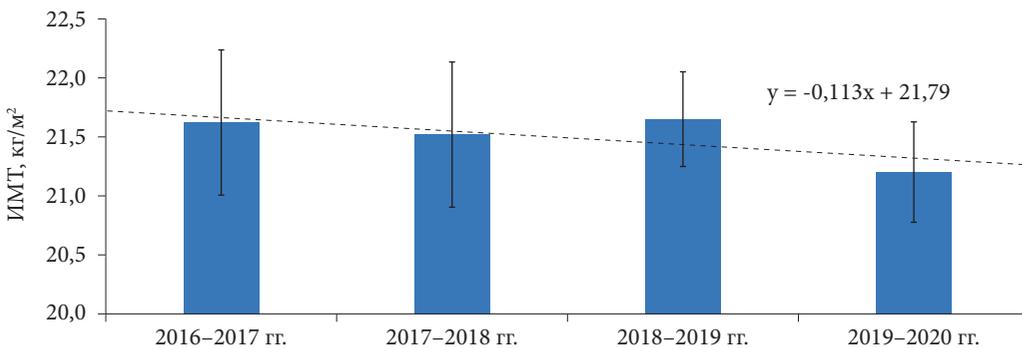


Рис. 3. Значения ИМТ у студентов МГМСУ им. А.И. Евдокимова в 2016–2020 гг.

Таблица 3. Распределение студентов разных факультетов по десяти интервалам ИМТ, абс.

Факультет	ИМТ, кг/м ²									
	15–17	17–19	19–21	21–23	23–25	25–27	27–29	29–31	31–33	33–35
Лечебный	2	21	32	26	14	8	3	2	1	1
Стоматологический	2	19	41	27	18	7	5	1	0	3

2. В 2016–2017 гг. ИМТ исследовали в 12 группах среди студентов первого и второго курсов. Объем суммарной выборки составил 233 студента, из них 110 учащиеся лечебного факультета, 123 – стоматологического. Данные о массе тела и росте получали с помощью опроса, который проводился анонимно. Полученные данные обрабатывались в программе Excel Microsoft Office. Затем диапазон значений ИМТ распределили на десять интервалов (табл. 3, рис. 4). Согласно точечным и интервальным оценкам, среднее значение ИМТ у студентов лечебного факультета составило 21,55 ± 0,63 кг/м², стоматологического – 21,73 ± 0,61 кг/м². Доверительный интервал рассчитывался на уровне значимости 0,05. С помощью критерия Колмогорова – Смирнова проверили получен-

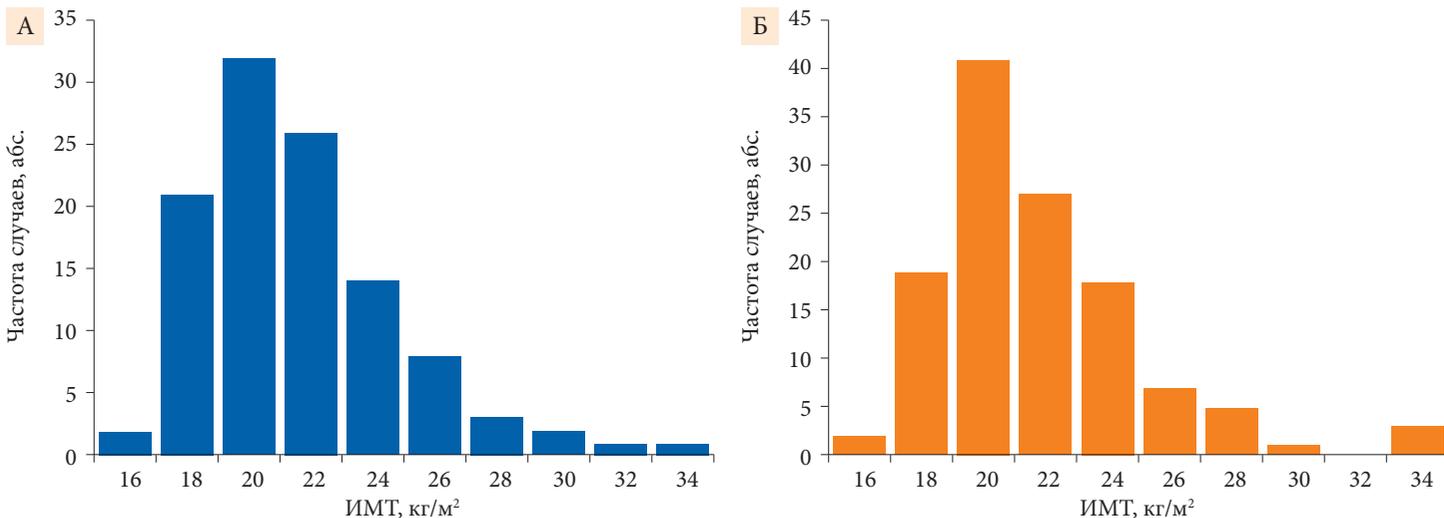


Рис. 4. ИМТ студентов лечебного (А) и стоматологического (Б) факультетов



ные распределения ИМТ на нормальность. Как известно, критерий Колмогорова – Смирнова предназначен для проверки гипотезы о принадлежности выборки к некоторому закону распределения, то есть проверки того, что эмпирическое распределение соответствует предполагаемой модели. Рассчитывали максимальное отклонение наблюдаемой частоты от теоретической ($D+ = i/n - F$ и $D- = F - (i-1)/n$) и сравнивали с критическим значением на уровне значимости 0,05. Нулевую гипотезу о нормальном распределении ИМТ респондентов лечебного факультета пришлось отклонить (выраженная асимметричность графика (см. рис. 4)) ($F = \max\{F+, F-\} = 0,138006 > D_{crit}(0,95) = 0,104002$ для лечебного факультета, $F = \max\{F+, F-\} = 0,102027 < D_{crit}(0,95) = 0,145807$ для стоматологического факультета) и принять ее для логнормального распределения у респондентов обоих факультетов ($F = \max\{F+, F-\} = 0,097108 < D_{crit}(0,95) = 0,104002$ и $F = \max\{F+, F-\} = 0,079078 < D_{crit}(0,95) = 0,145807$).

С помощью программы Statistica 13 определены р-значения (p-value) полученных эмпирических распределений (табл. 4). Как известно, p-value – значение уровня значимости, для которого вычисленная проверочная статистика ведет к отказу от нулевой гипотезы. Результаты вычислений подтвердили выводы, полученные при проверке нулевой гипотезы с помощью критерия Колмогорова – Смирнова: данные опроса на стоматологическом факультете можно описывать как нормальным, так и логнормальным законом, на лечебном – только логнормальным. Считая распределение ИМТ логнормальным, установили параметры нормального и логнормального распределения (средний логарифм и стандартное отклонение логарифма).

Это позволило построить кривые логнормального распределения для ИМТ обоих факультетов:

$$f(x) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}}$$

Как видно на рис. 5, кривые сильно не различаются.

Таблица 4. Параметры нормального и логнормального распределений ИМТ у студентов разных факультетов

Показатель	Лечебный факультет	Стоматологический факультет
<i>Нормальное распределение</i>		
Математическое ожидание μ	21,6	21,73984
Дисперсия D	10,74909	11,31443
Среднеквадратичное отклонение σ	3,278581	3,363693
p-value	0,002652	0,304455
<i>Логнормальное распределение</i>		
Математическое ожидание μ	3,07330	3,04186
Дисперсия D	0,027697	0,01636
Среднеквадратичное отклонение σ	0,16642	0,12793
p-value	0,074318	0,619361

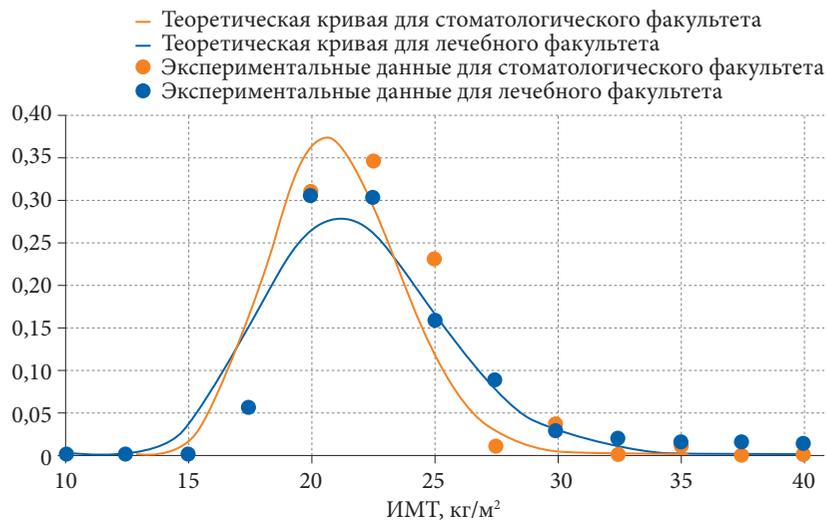


Рис. 5. Теоретические кривые логнормального распределения и экспериментальные данные об ИМТ студентов лечебного и стоматологического факультетов

Нормальное распределение чаще всего рассматривается как подходящая модель для описания процессов, в которых действует большое число независимых случайных причин [9]. В этом случае плотность распределения случайной величины имеет симметричную и колоколообразную форму. Однако замечено, что в некоторых ситуациях случайная величина имеет заметно скошенное (несимметричное) распределение и, соответственно, не может быть описана нормальным распределением. Скошенные распределения имеют место, когда случайные величины не могут быть отрицательными или имеется другая естественная граница (величина не может быть меньше определенного значения). Именно эта ситуация сложилась при анализе ИМТ студентов (см. рис. 4).

В чем же различие процессов в организме, которые можно охарактеризовать нормальным или логнормальным распределением? Оба распределения имеют место, когда на описываемый объект, как это было уже сказано, воздействует множество случайных и независимых факторов. Если воздействие каждого фактора складывается (аддитивный характер взаимодействия), имеет место нормальное распределение. Если воздействие каждого фактора не складывается, а перемножается (мультипликативный характер взаимодействия), это логнормальное распределение. В случае логнормального распределения факторы так же независимы, как и в случае нормального распределения, но эффект от их воздействия накапливается в объекте в зависимости

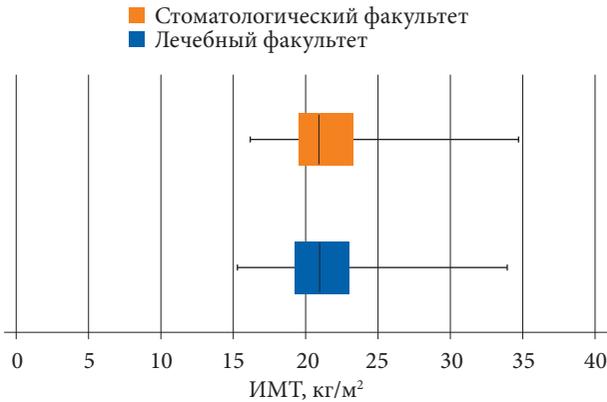


Рис. 6. ИМТ студентов лечебного и стоматологического факультетов

Таблица 5. Распределение студентов разных факультетов согласно категориям ИМТ, предложенным ВОЗ

ИМТ, кг/м ²	Лечебный факультет		Стоматологический факультет	
	абс.	%	абс.	%
16 и менее	2	1,82	0	0,00
16,0–18,5	16	14,55	16	13,01
18,50–24,99	77	70,00	91	73,98
25–30	13	11,82	12	9,76
30–35	2	1,82	4	3,25
35–40	0	0,00	0	0,00
40 и более	0	0,00	0	0,00

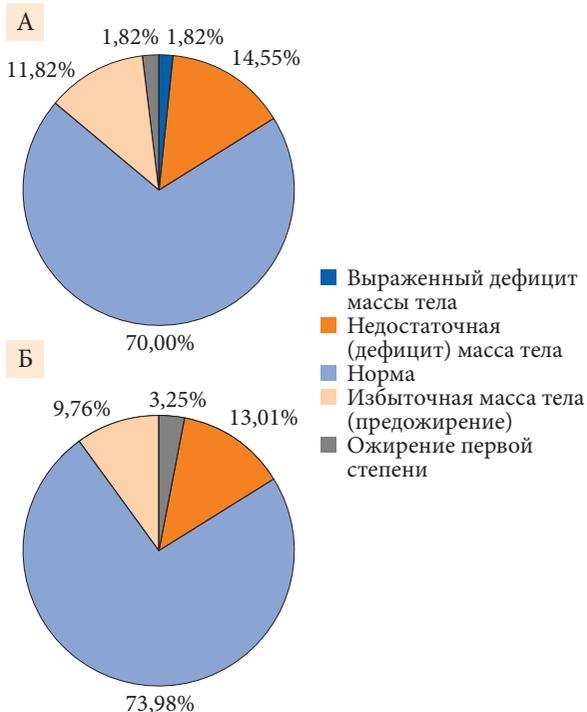


Рис. 7. Интерпретация показателей ИМТ согласно категориям ВОЗ у студентов лечебного (А) и стоматологического (Б) факультетов

от предыдущего их количества. Очевидно, величина ИМТ обусловлена множеством случайных независимых факторов, таких как образ жизни, питание, географическое положение, генетика.

Предположим, в определенный момент времени происходит случайное событие, например переход на систематический прием пищи в комбинатах быстрого питания.

Рассмотрим два вида взаимодействия воздействующих факторов: аддитивный и мультипликативный. В первом случае считается, что процессы обмена веществ и энергии в организме просто складываются и снижение или, наоборот, увеличение интенсивности метаболических процессов происходит при превышении некоего порогового их воздействия (суммирование). В этой модели не учитывается, что каждое последующее нарушение данных процессов воздействует уже не на новый орган или систему органов, а на поврежденные. Во втором случае каждый последующий процесс воздействует на орган или систему органов, центр регуляции пропорционально его текущему состоянию. Таким образом, одно и то же воздействие будет приводить к разным последствиям в случае нового или уже поврежденного органа или звена в наборе химических реакций. Как было сказано выше, модель аддитивного взаимодействия случайных факторов приводит к нормальному распределению (в данном случае она неприменима для оценки состояния здоровья).

В нашем случае более достоверной моделью является модель мультипликативного взаимодействия, которая учитывает не только случайное воздействие фактора, но и состояние самой системы, на которую действует этот фактор. Мультипликативный эффект всех случайных независимых воздействий на организм аккумулируется до тех пор, пока не произойдут серьезные отклонения в нем.

Понимание процессов мультипликативного воздействия факторов, таких как образ жизни, характер питания, наследственность, позволяет построить адекватную статистическую модель и оценить план профилактических или лечебных меропр-

ятий по удержанию индекса массы тела в нормах, рекомендуемых ВОЗ. Определенные выводы позволяют сделать сравнительный анализ выборок данных с помощью диаграммы box and whiskers (рис. 6).

Несмотря на очевидное визуальное сходство результатов, была изучена значимость числовых различий с помощью критерия Стьюдента. Для расчета использовали стандартную формулу:

$$t = \frac{|\text{ИМТ}_{\text{леч}} - \text{ИМТ}_{\text{стомат}}|}{\sqrt{\sigma_{\text{леч}}^2 / n_{\text{леч}} + \sigma_{\text{стомат}}^2 / n_{\text{стомат}}}}$$

Оказалось, что $t = 0,12248$, что гораздо меньше критического значения коэффициента Стьюдента, примерно равного двум на уровне значимости 95% ($p\text{-value} = 0,90$).

Таким образом, нулевая гипотеза об отсутствии различий в ИМТ между студентами лечебного и стоматологического факультетов справедлива и не может быть отвергнута. Кроме того, были интерпретированы показатели ИМТ (табл. 5, рис. 7). Нормальный ИМТ чаще отмечался у студентов обоих факультетов, однако на стоматологическом факультете таковых было больше (73,98 против 70,00%). Избыточная масса тела (предожирение) чаще встречалась у студентов лечебного факультета (11,82 и 9,76%), однако ожирение – среди студентов-стоматологов (3,25 и 1,82%). Недостаточная масса тела выявлена у 16 студентов на каждом факультете (14,55 и 13,01%). Полученные результаты позволили сделать следующие выводы:

- ИМТ студентов лечебного и стоматологического факультетов может быть описан с помощью логнормального распределения случайных величин;
- среднее значение ИМТ на лечебном факультете составило $21,55 \pm 0,63$ кг/м², на стоматологическом – $21,73 \pm 0,61$ кг/м², среднее значение ИМТ – $21,63 \pm 0,62$ кг/м². Вариабельность данных на стоматологическом факультете была выше. Математическое ожидание ИМТ на лечебном факультете составило 21,6 кг/м², медиана – 21,01 кг/м², математическое ожидание ИМТ на стоматологическом факультете – 21,74 кг/м², медиана – 20,96 кг/м²;



- статистических различий в значениях ИМТ у студентов лечебного и стоматологического факультетов не установлено ($p = 0,90$);
- нормальный ИМТ зафиксирован у 70,00% студентов лечебного факультета и 73,98% студентов стоматологического факультета. Избыточная масса тела (предожирение) чаще наблюдалась у студентов лечебного факультета (11,82 и 9,76%). Ожирение установлено у 1,82% учащихся лечебного факультета и 3,25% – стоматологического, дефицит массы тела – в 14,55 и 13,01% случаев соответственно.

3. В 2017–2018 гг. ИМТ также изучали отдельно по факультетам. Среднее значение ИМТ на лечебном факультете составило $21,93 \pm 0,62$ кг/м², на стоматологическом – $21,12 \pm 0,62$ кг/м². Среднее значение ИМТ – $21,53 \pm 0,62$ кг/м². Тем не менее статистических различий в ИМТ между студентами лечебного и стоматологического факультетов установлено не было ($p < 0,05$). ИМТ оказался в норме у 69,59% студентов лечебного факультета и у 79,31% учащихся стоматологического факультета. Максимальное значение ИМТ 38,57 кг/м² (ожирение второй степени) имело место на лечебном факультете, минимальное 15,57 кг/м² (выраженный дефицит массы) – на стоматологическом. Избыточная масса тела почти в три раза чаще наблюдалась у студентов лечебного факультета. Ожирение выявлено у 5,26% студентов лечебного факультета и только у 1,15% – стоматологического, дефицит массы – у 12,87 и 14,94% учащихся соответственно. Нормальность и логнормальность распределений ИМТ в этом году и последующих не изучались.

4. В 2019–2020 гг. исследован ИМТ и характер его связи с показателями АД. Было опрошено 265 лиц в возрасте от 18 до 25 лет (190 девушек и 75 юношей). Все они были студентами первого и второго курсов лечебного и стоматологического факультетов МГМСУ им. А.И. Евдокимова. В результате была создана база данных в отношении ИМТ, систолического артериального давления (САД) и диастолического артериаль-

ного давления (ДАД). Необходимо отметить, что гендерные различия не изучались. Каждый студент при опросе сообщал о массе тела в килограммах и росте в метрах, величине артериального давления в мм рт. ст. Последнее измерялось на запястье с помощью электронного тонометра AND UB-505. Опрос и обследование респондентов проводились во второй половине дня. При этом соблюдалась анонимность. Факторы, влияющие на психоэмоциональное состояние, исключались. Полученные данные обрабатывали в программе Excel Microsoft Office. В этом приложении связь между двумя множествами данных определялась путем расчета ковариации (среднего произведений отклонений) для каждой пары точек данных:

$$\text{Cov}(X, Y) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \mu_x)(y_i - \mu_y).$$

Коэффициент корреляции определяли по формуле

$$r_{x,y} = \frac{\text{Cov}(X, Y)}{\sigma_x \cdot \sigma_y}.$$

Степень значимости корреляции рассчитывали по значению коэффициента Стьюдента:

$$t = \frac{r}{m_r},$$

где

$$m_r = \sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}} - \text{ошибка корреляции.}$$

Доверительный интервал ИМТ на уровне значимости 0,05 составил $21,66 \pm 0,40$ кг/м² со средним значением ИМТ несколько большим, чем в предыдущие годы. Среди опрошенных выраженный дефицит массы тела, согласно категориям ИМТ, предложенным ВОЗ, выявлен у двух (0,75%) респондентов, недостаточная (дефицит) масса тела – у 37 (13,96%), норма – у 188 (70,94%), избыточная масса тела (предожирение) – у 33 (12,45%), ожирение (первой степени) – у пяти (1,89%). Молодых людей с ожирением второй и третьей степени среди обследованных не оказалось (рис. 8). Считая распределение ИМТ нормальным, мы рассчитали математическое ожидание a , среднеквадра-

тичное отклонение σ и дисперсию D : 21,22; 3,13 и 9,81 соответственно. Это позволило определить функцию плотности вероятности и построить кривую Гаусса для распределения. Полученные данные были представлены в виде диаграммы box and whiskers.

Аналогичные действия были выполнены в отношении значений АД студентов (рис. 9 и 10). Различали такие наиболее широко используемые категории АД, как гипотония (САД менее 100 мм рт. ст. и ДАД менее 60 мм рт. ст.), оптимальное давление (менее 119/79 мм

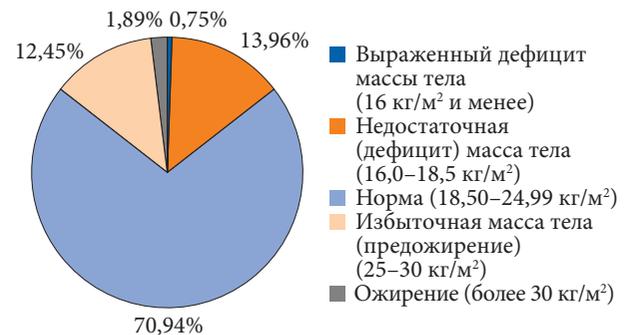


Рис. 8. Распределение студентов согласно категориям ИМТ

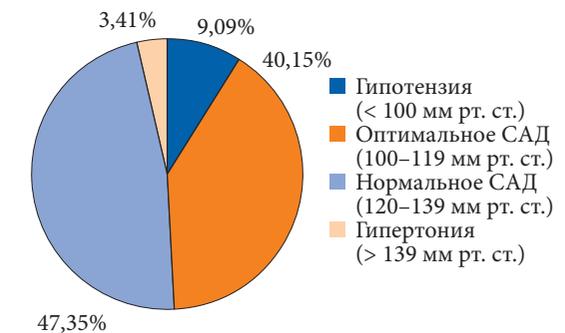


Рис. 9. Распределение студентов в зависимости от значений САД

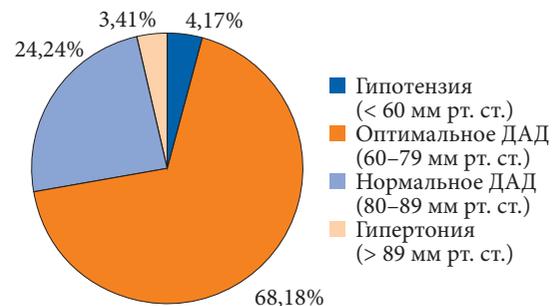


Рис. 10. Распределение студентов в зависимости от значений ДАД



рт. ст.), нормальное, в том числе высокое нормальное (не больше 139/89 мм рт. ст.), гипертония различной степени (выше 140/90 мм рт. ст.). В результате первичной

обработки данных доверительные интервалы ($p = 0,05$) составили $116,75 \pm 1,73$ мм рт. ст. для САД, $71,46 \pm 1,15$ мм рт. ст. для ДАД.

Доля студентов с оптимальными значениями ДАД была почти на 30% больше, чем доля студентов с оптимальными значениями САД (см. рис. 9 и 10). Однако количество лиц с нормальным ДАД оказалось примерно на 25% меньше, чем с нормальным САД. Эти различия могут представлять интерес как с физиологической, так и с клинической точки зрения. Установлено, что уровень артериального давления является важным гемодинамическим показателем. Его значительное снижение или повышение влияет на качество жизни и является фактором риска развития ряда опасных заболеваний и состояний со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности инфаркта и инсульта [7].

Для всей совокупности студентов ИМТ и АД оказались связаны. Регрессионные зависимости следующие: САД = $77,11 + 1,83$ ИМТ (достоверность аппроксимации ($R^2 = 0,18$)), ДАД = $67,75 + 0,004$ ИМТ ($R^2 = 0,03$), что было вполне ожидаемо ($d\text{САД}/d\text{ИМТ} > 0$ и $d\text{ДАД}/d\text{ИМТ} > 0$) (рис. 11 и 12). Соответствующая сила связи: слабая ($r = 0,43$) для переменных ИМТ, САД и очень слабая ($r = 0,06$) для

данных ИМТ, ДАД. Тем не менее установленная количественная связь позволяет рассматривать индекс массы тела в качестве фактора риска снижения физического здоровья.

Нами установлен изменчивый характер взаимосвязи индекса массы тела и показателей артериального давления – коэффициент корреляции значительно изменялся от категории к категории ИМТ (табл. 6), монотонно увеличиваясь для переменных ИМТ, САД и уменьшаясь для переменных ИМТ, ДАД.

В группе обследованных с недостаточным и нормальным ИМТ связь ИМТ и САД по шкале Чеддока оказалась весьма слабой (0,13 и 0,26; $p \leq 0,05$), поэтому ее можно было не принимать в расчет. В то же время таковая была средней силы (0,33; $p \leq 0,05$) у студентов с избыточной массой тела и сильной у студентов с ожирением (0,82; $p \leq 0,05$). Это может свидетельствовать о том, что катастрофическое отклонение индекса массы тела от нормы в большую сторону достоверно ассоциируется с повышением систолического артериального давления. В то же время связь между ИМТ и ДАД оказалась крайне слабой (от 0,05 до 0,07) во всех категориях ИМТ, за исключением ИМТ более 30 кг/м². У студентов с ожирением она была умеренной (-0,53; $p > 0,05$).

В условиях высокой неоднородности данных (дефицит массы тела – ожирение, гипотония – гипертония) весьма информативна зависимость средних значений ИМТ и АД в разных категориях ИМТ (табл. 7).

Это позволило исследовать корреляционную связь между межгрупповыми средними и тем самым повысить устойчивость данных к наличию выбросов. Соответствующие коэффициенты корреляции составили 0,96 ($p \leq 0,05$) (сильная корреляционная зависимость) для переменных ср.(ИМТ), ср.(САД) и 0,19 (слабая зависимость) для ср.(ИМТ), ср.(ДАД). При использовании шкалы Чеддока корреляция между соответствующими групповыми средними [ср.(ИМТ), ср.(САД)] и [ср.(ИМТ), ср.(ДАД)]

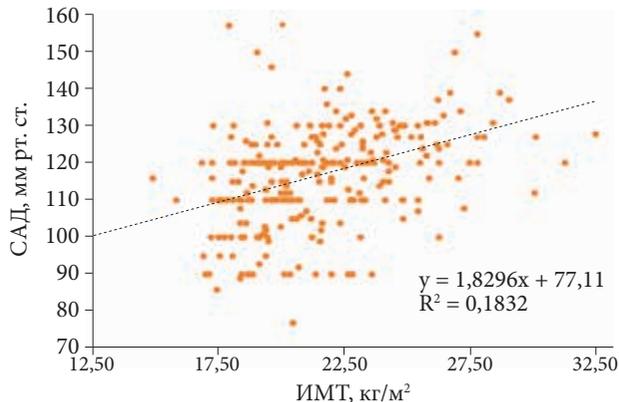


Рис. 11. График зависимости САД от значений ИМТ

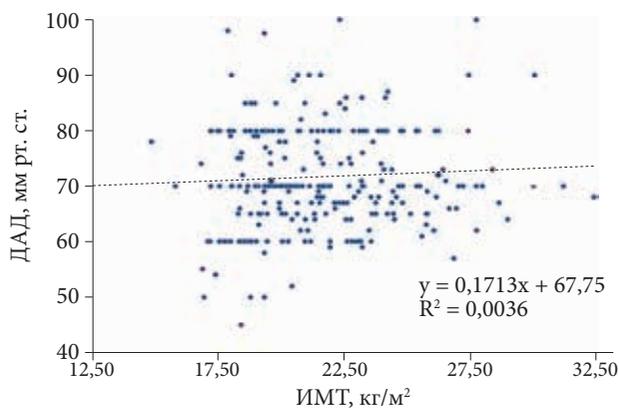


Рис. 12. График зависимости ДАД от значений ИМТ

Таблица 6. Корреляционная связь ИМТ и АД в зависимости от категории ИМТ

Показатель	ИМТ, кг/м ² (интерпретация)				
	менее 16 (дефицит массы тела)	16,0–18,5 (недостаток массы тела)	18,5–25,0 (норма)	25–30 (избыточная масса тела)	более 30 (ожирение)
Корреляция между ИМТ и САД	–	0,125466518	0,262268*	0,330608875*	0,8185008*
Корреляция между ИМТ и ДАД	–	0,076111816	0,05495676	0,054861159	-0,5305839

* $p \leq 0,05$.

Таблица 7. Корреляция групповых средних ИМТ и АД в зависимости от категории ИМТ

Показатель	ИМТ, кг/м ² (интерпретация)				
	менее 16 (дефицит массы тела)	16,0–18,5 (недостаток массы тела)	18,5–25,0 (норма)	25–30 (избыточная масса тела)	более 30 (ожирение)
Средний ИМТ, кг/м ²	15,35	17,80	21,34	26,62	31,45
Среднее САД, мм рт. ст.	113,00	109,17	116,20	126,15	131,40
Среднее ДАД, мм рт. ст.	74,00	69,83	71,69	71,48	73,60



на одно деление шкалы была теснее, чем между самими категориями ИМТ, САД и ИМТ, ДАД: сильная/слабая в первом случае и слабая/очень слабая во втором.

Таким образом, у лиц молодого возраста с ожирением зафиксирована сильная положительная связь между ИМТ и САД ($r = 0,82$) и среднеотрицательная связь между ИМТ и ДАД ($r = -0,53$). Во всем диапазоне ИМТ данная связь была слабой ($r = 0,43$) между ИМТ и САД и очень слабой ($r = 0,06$) между ИМТ и ДАД. На наш взгляд, последнее можно интерпретировать как ложное снижение степени корреляции вследствие гетерогенности данных, вызванной принадлежностью опрошенных к разным категориям индивидуумов (парадокс Симпсона [10], когда наличие кластеров данных нарушает условие применения анализа), или как сильно нелинейную корреляционную связь. Установлено, что увеличение ИМТ приводит к отклонению САД и ДАД от нормы, что подтверждает литературные данные, согласно которым избыточная масса тела и ожирение представляют угрозу для здоровья и жизни. Прямо пропорциональной зависимости между ИМТ и АД не обнаружено, то есть на увеличение АД оказывают влияние и другие факторы. Девиации АД при увеличении ИМТ среди лиц с ожирением имеют разный знак для САД ($r > 0$) и ДАД ($r < 0$), что, безусловно, представляет интерес и требует дополнительного изучения. Возможно, обнаруженная авторами закономерность не что иное, как проявление адаптивной реакции сердечно-сосудистой системы у лиц с ожирением на повышенное сосудистое сопротивление движению крови, когда кровоснабжение тканей обеспечивается за счет увеличения пульсового давления, что сказывается на сердечной нагрузке.

Мини-программа «ИМТ – BM Index»

Растущая популярность планшетов, а также смартфонов как средств для вычислений среди студентов – будущих врачей и медицинских работников требует создания альтернативы мощным статистическим

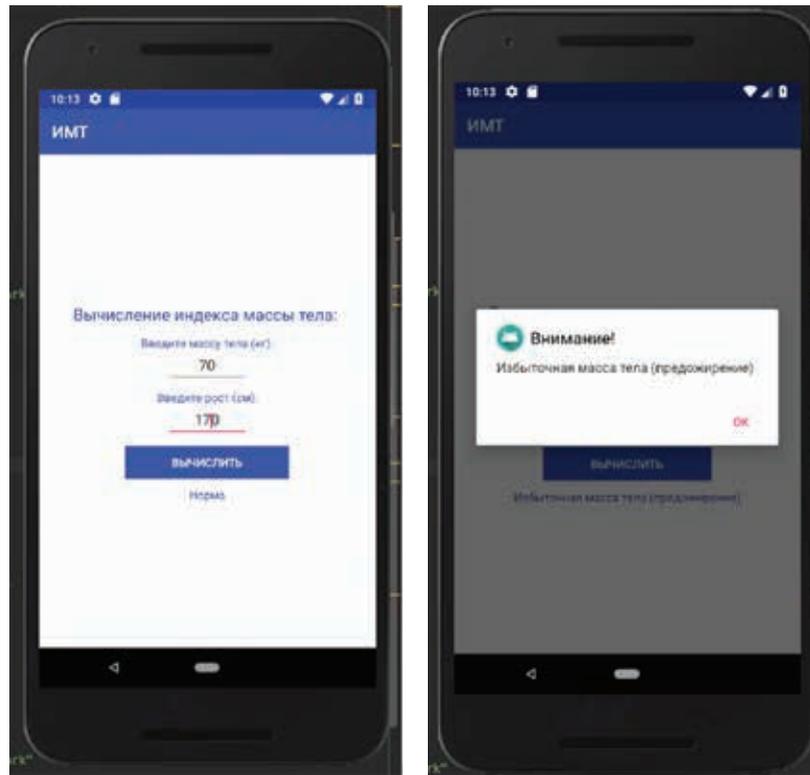


Рис. 13. Поля для ввода данных и результаты вычисления ИМТ с их интерпретацией в соответствии с категориями ВОЗ

пакетам для персональных компьютеров в виде небольших и удобных специализированных экспресс-приложений для мобильных устройств. В соответствии с этим была разработана мини-программа «ИМТ – BM Index» для расчета индекса массы тела с целью установления оптимального соответствия между массой тела и ростом.

Стартовая страница программы предлагает ввести в соответствующее поле массу тела в килограммах и рост в сантиметрах (рис. 13). После нажатия на кнопку «Вычислить» происходит расчет, визуализируется результат и интерпретируется значение ИМТ в соответствии с табл. 1. В зависимости от величины ИМТ раздается соответствующий рингтон. Кроме того, при отклонении ИМТ от нормы определяется минимальная масса, на которую пациенту нужно поправиться или, наоборот, похудеть. Программа проста в использовании и снабжена мини-справкой. Язык программирования Java. Доступна также версия на английском языке.

Данная программа предназначена для студентов медицинских вузов и врачей-исследователей, а также для всех интересующихся медицинской статистикой. Программа прошла государственную регистрацию в Реестре программ для ЭВМ и получила свидетельство о регистрации Федеральной службы по интеллектуальной собственности (патент РФ) [11].

Работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Центра информационных технологий и систем органов исполнительной власти (2017–2021 гг.)

на кафедрах нормальной физиологии и медицинской физики, эндокринологии и диabetологии, пропедевтики стоматологических заболеваний Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (AAAA-A16-116102010059-6).

Авторы статьи выражают благодарность д.м.н. Н.Б. Кармен за консультацию по аспектам физиологии при интерпретации логнормального распределения ИМТ.



Литература

1. Матосян К.А. Влияние индивидуальных факторов на риск развития нарушения массы тела у лиц в возрасте 15–25 лет: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2017.
2. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009.
3. WHO. Global Database on Body Mass Index // <http://www.assessmentpsychology.com/icbmi.htm>.
4. Шанс умереть рассчитали по индексу массы тела // <https://lenta.ru/news/2016/01/26/bmi/>.
5. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M. et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. № 15. P. 1097–1105.
6. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение: профилактика, диагностика и лечение. М.: Бином, 2004.
7. Юшманова Л.С., Соловьева Н.А., Совершаева С.Л. Качество жизни в зависимости от величины артериального давления и индекса массы тела у лиц юношеского возраста // Фундаментальные исследования. 2012. № 9. Ч. 2. С. 328–331.
8. Мартиросов Э.Г. Применение антропологических методов в спорте, спортивной медицине и фитнесе. М.: Физическая культура, 2009.
9. Логнормальное распределение // <https://excel2.ru/articles/lognormalnoe-raspredelenie-nepriyvatnye-raspredeleniya-v-ms-excel>.
10. Секей Г. Парадоксы в теории вероятностей и математической статистике. М.: Мир, 1990.
11. Программа для определения и интерпретации индекса массы тела (BMI). Компьютерная программа. Номер регистрации (свидетельства) RU2019619430. Дата регистрации 17.07.2019. Номер и дата поступления заявки 2019618269 27.06.2019. Дата публикации и номер бюллетеня 17.07.2019. Бюл. № 7. Авторы: Арутюнов С.Д., Муслов С.А., Перцов С.С., Пивоваров А.А., Корнеев А.А., Мкртумян А.М., Арутюнов А.С., Сагателян Д.А.

Body Mass Index and Its Relationship with Health Indicators of Students of A.I. Yevdokimov MSMSU

S.A. Muslov, PhD, Prof.¹, A.M. Mkrumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}, S.D. Arutyunov, MD, PhD, Prof.¹

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

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

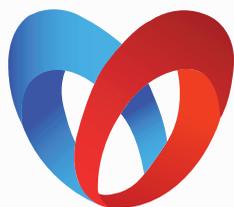
Contact person: Ashot M. Mkrumyan, vagrashot@mail.ru

In recent decades, an unfavorable trend in lifestyle changes has clearly emerged: decreased physical activity, frequent psycho-emotional stress, overeating, and increased consumption of fast food. All this led to the spread of obesity not only among the adult population, but also in the group of children and adolescents. Even the normal body mass index (BMI) does not exclude obesity, which is determined by bioimpedanceometry in people aged 15–25. Increase in the content of visceral adipose tissue begins at the age of 17, and at the same time, the age of 18 years should be considered critical. The article discusses a comprehensive study of body mass index (BMI) and analysis of its relationship with physiological health indicators in students of A.I. Yevdokimov MSMSU. Distributions of respondents by BMI intervals considered by WHO, point and interval estimates are obtained. Considering, based on the Kolmogorov-Smirnov criterion (K-S test), the distribution of BMI is lognormal, the distribution parameters and the significance of differences in the indices of medical and dental faculties are calculated using the paired student criterion. It was revealed that the differences in BMI between faculties were not statistically significant ($p = 0.9$).

Interpretation of BMI indicators by categories and their comparison over the past 4 years have been performed. A strong correlation between BMI and the mass of the bone component $r = 0.83$ was investigated and established. The nature of the relationship of BMI with blood pressure indicators was investigated. The mean value was calculated from a sample of body mass index, systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure $21.66 \pm 0.40 \text{ kg/m}^2$, 116.75 ± 1.73 and $71.46 \pm 1.15 \text{ mm Hg}$, respectively ($M \pm 95\% \text{ CI}$). The regression dependences of the body mass index on blood pressure were obtained: $\text{SBP} = 77.11 + 1.83 \text{ BMI}$ ($R^2 = 0.18$), $\text{DBP} = 67.75 + 0.004 \text{ IMT}$ ($R^2 = 0.03$). The strength of communication was established: weak ($r = 0.43$) for variables BMI, SBP and very weak ($r = 0.06$) for variables BMI, DBP. At the same time, it was found that on the Chaddock scale, the correlation between the corresponding group means [mean (BMI), mean (SBP)] and [mean (BMI), mean (DBP)] is closer than between the categories BMI, SBP and BMI, DA: strong/weak in the 1st case and weak/very weak in the 2nd. The strength of the correlation relationship BMI, BP = SBP, DBP was studied in individual BMI categories. A strong BMI, BP and moderate strength BMI, DBP relationship between BMI and BP among obese individuals was revealed.

Thus, it was found that an increase in BMI causes a deviation of diabetes and DAD from normal. It is reported that the 'IMT – BM Index' mini-program has been created for calculating the patient's body mass index in order to establish the optimal correspondence between a person's weight and height. The program is designed for mobile computing devices based on the Android OS, easy to use and does not require special skills.

Key words: body mass index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, obesity, mini-program 'IMT – BM Index'



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2020

WWW.SCARDIO.RU



29 СЕНТЯБРЯ – 1 ОКТЯБРЯ 2020 ГОДА | КАЗАНЬ



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

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

Национальный
медицинский
исследовательский
центр эндокринологии

Костнопротективный эффект агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 у пациенток с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузальном периоде

Л.В. Егшатын, к.м.н.

Адрес для переписки: Лилит Ваниковна Егшатын, lilit.egshatyan@yandex.ru

Для цитирования: Егшатын Л.В. Костнопротективный эффект агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 у пациенток с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузальном периоде // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 17. С. 18–24.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-17-18-24

Сахарный диабет (СД) ассоциируется с повышенным риском переломов костей. К основным механизмам, влияющим на увеличение риска переломов при СД 2 типа, относятся накопление конечных продуктов гликирования, длительный неудовлетворительный гликемический контроль, дефицит инсулина, повышенная склонность к падениям, инкретиновая недостаточность и т.д. В патогенезе остеопороза немаловажное значение придается выбору сахароснижающего препарата.

В статье разбирается клинический случай с пациенткой 55 лет, страдавшей СД 2 типа и остеопенией. Возраст наступления менопаузы – 52 года. При обращении масса тела больной составила 94,5 кг, индекс массы тела – 35,1 кг/м², окружность талии – 101,2 см. Гликированный гемоглобин был выше индивидуального целевого значения (7,4%), выявлен дефицит витамина D (18,4 нг/мл). Показатели фосфорно-кальциевого обмена, маркеры костного ремоделирования – в пределах референсных значений. По результатам обследования костной ткани установлена остеопения с низким десятилетним риском остеопоротических переломов и частичным нарушением микроархитектоники (TBS – 1,28). Пациентке рекомендован лираглутид для коррекции углеводного обмена и борьбы с ожирением. На фоне терапии оценена динамика показателей углеводного обмена, массы тела, костного метаболизма и костной массы. Проводилась коррекция дефицита витамина D.

За два года наблюдения гликированный гемоглобин снизился и сохранялся в пределах индивидуального целевого значения (5,9%), эпизоды гипогликемии не выявлены, сниженная масса тела в течение первого года лечения сохранялась и прогрессировала в течение всего периода наблюдения (-21 кг). Несмотря на значительное уменьшение массы тела, лираглутид оказал положительное влияние на костный метаболизм (снижение маркеров резорбции и повышение маркеров формирования) и минеральную плотность кости (по абсолютным значениям и TBS – 1,32).

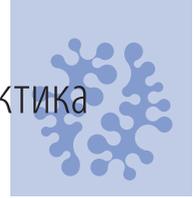
Ключевые слова: костная ткань, остеопороз, сахарный диабет, лираглутид, глюкагоноподобный пептид 1, инкретины, минеральная плотность кости

Введение

На сегодняшний день наблюдается активный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), особенно СД 2 типа. Необходимость принятия экстренных мер для борьбы с диабетом привела к дальнейшему изучению его патофизиологических механизмов, разработке национальных стратегий по его профилактике и лечению. В современной литературе активно обсуждается влияние инкретиновой недостаточности и микробиоты кишечника на нарушение углеводного обмена. Значительное снижение инкретинового эффекта и, как следствие, увеличение уровня глюкозы в крови [1] стали толчком для создания новой группы сахароснижающих препаратов – ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) для продления периода полужизни эндогенного глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) для имитации эффектов эндогенного инкретина.

При СД наблюдаются многочисленные метаболические нарушения, которые также приводят к изменению процессов костного ремоделирования и хрупкости кости.

Распространенность остеопороза среди пациентов с СД позволила считать его недооцененным осложнением диабета [2]. Учитывая увеличение количества пациентов



с СД, можно прогнозировать повышение встречаемости вторичного остеопороза, который характеризуется не только снижением массы костной ткани, но и нарушением ее микроархитектоники.

Согласно данным исследований, при СД снижение плотности костной ткани на уровне остеопении выявляется в 30–67% случаев, остеопороз – в 7–47% [3–7]. Метаанализ 15 обсервационных исследований (11 когортных и четырех поперечных с включением 263 006 пациентов с СД и 502 115 без СД) показал, что СД 2 типа связан с повышенным риском перелома бедра (относительный риск (ОР) 1,296 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,069–1,571), но не переломов тел позвонков (ОР 1,134 (95% ДИ 0,936–1,374)) [5]. При этом выявлена значительная гетерогенность исследований переломов бедра. Так, у пациентов с СД 2 типа использование количественного показателя трабекулярных костных структур (по TBS) повышало индивидуальную десятилетнюю вероятность переломов по FRAX. Поэтому TBS может быть одним из диагностических критериев для определения вероятности переломов. Российские исследователи обнаружили, что у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контролем минеральная плотность костной ткани выше в поясничных позвонках (Т-критерий 0,44 (95% ДИ -3,2– -4,9) против 0,33 (95% ДИ -2,9– -3,0); $p = 0,052$) и бедренной кости (Т-критерий 0,51 (95% ДИ -2,1– -3,0) и -0,03 (95% ДИ -1,4– -1,2); $p = 0,025$). Десятилетняя вероятность переломов по FRAX и TBS достоверно не различалась в группах СД 2 типа и контроля. Однако при использовании в расчетах TBS она оказалась значимо выше в группе СД 2 типа. Так, средний индивидуальный десятилетний риск переломов составил 8,68 (95% ДИ 0,3–25,0) и 6,68 (95% ДИ 0,4–15,0) при $p = 0,04$ соответственно [8].

Влияют ли на метаболизм костной ткани инкретины?

О роли инкретинов в метаболизме костной ткани свидетельствует то, что примерно через 20 минут после приема пищи наблюдается сниже-

ние маркеров костной резорбции [9]. Показано, что эндогенные инкретины препятствуют развитию остеопороза и остеопении. Костнопротективное действие ГПП-1 связывают с кальцитонин-зависимым механизмом, так как в кости кальцитонин угнетает процессы резорбции [10]. Рецепторы глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и ГПП-1 экспрессированы во многих органах и тканях, в том числе на клетках-предшественниках остеобластов. Поскольку существует взаимоисключающая связь между дифференцировкой адипоцитов и остеобластов из их общих клеток-предшественников, в костном мозге ГПП-1 вызывает клеточную пролиферацию и усиливает дифференцировку клеток по пути остеобластов, предотвращая дифференцировку в адипоциты [11].

Немаловажный вклад в костный метаболизм при СД вносят сахароснижающие препараты. Поэтому при выборе лекарственного средства необходимо учитывать не только его эффективность в снижении гликемии, но и профиль безопасности, дополнительные ожидаемые преимущества и другие практические аспекты [12]. Как известно, лираглутид, назначаемый для терапии СД 2 типа, также применяется при ожирении. Результаты зарубежных исследований, оценивавших влияние снижения массы тела на маркеры костного метаболизма, неоднозначны. Считается, что потеря массы тела в течение короткого периода времени может привести к потере костной массы и увеличению риска перелома костей. E.W. Ierpsen и соавт. установили, что у 37 женщин в возрасте от 18 до 65 лет с индексом массы тела (ИМТ) 30–40 кг/м² при соблюдении диеты (810 ккал/сут) в течение восьми недель снижение массы тела в среднем на 12,1 кг не привело к достоверным изменениям минеральной плотности кости [13]. Далее женщины были рандомизированы в группу лираглутида в дозе 1,2 мг/сут и группу диетотерапии (контроль). Через год в обеих группах масса тела в среднем снизилась на 12% от исходной. В группе лираглутида, у пациентов которой общая

потеря массы тела была в четыре раза больше ($p = 0,01$), снижения минеральной плотности костной ткани по сравнению с группой контроля не обнаружено ($p < 0,0001$). У пациентов группы лираглутида в отличие от контрольной группы значимо увеличился уровень маркера формирования костной ткани N-терминального пропептида проколлагена 1 (P1NP) на 16 и 2% соответственно; $p < 0,05$. Маркер костной резорбции C-терминальный телопептид коллагена 1 (СТХ-1) в данных группах существенно не изменился.

В экспериментальной работе у крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД, крыс после овариэктомии и крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД и после овариэктомии лираглутид значительно повышал уровень остеокальцина в сыворотке во всех трех моделях остеопороза, при этом минимально влиял на количество остеобластов. Лираглутид значительно снижал сывороточный уровень СТХ-1 и количество остеокластов у крыс после овариэктомии и крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД и после овариэктомии. На фоне терапии лираглутидом значительно уменьшилось соотношение RANKL/OPG во всех трех моделях остеопороза по сравнению с контролем, что указывает на лираглутид-ассоциированное ингибирование остеокластогенеза [14].

На основании предварительных результатов, демонстрирующих протективное влияние лираглутида на костную ткань, можно предположить его роль в поддержании здоровья костей у постменопаузальных женщин с СД 2 типа.

Клинический случай

Описание

Пациентка В. 1961 года рождения (55 лет) обратилась за консультацией по поводу избыточной массы тела, сухости во рту, общей слабости, повышения артериального давления максимум до 145/75 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что у пациентки с 36 лет избыточная масса тела (ИМТ – 27,8 кг/м²). При профилактическом обследовании в 53 года



выявлена гипергликемия (глюкоза плазмы натощак – 7,2 ммоль/л). За консультацией к эндокринологу по месту жительства обратилась только через год. При дообследовании выявлен СД 2 типа, рекомендована диетотерапия и препарат из группы сульфонилмочевины. На фоне терапии отметила частые эпизоды гипогликемии в течение дня, в связи с чем препарат самостоятельно отменила через пару месяцев от начала приема. Гликемию контролировала редко, в основном натощак. За медицинской помощью не обращалась. Самостоятельно стала принимать метформин в дозе 2000 мг/сут. Однако терапия была прервана из-за выраженных диспепсических проявлений, таких как метеоризм и диарея. Больше никаких сахароснижающих препаратов не принимала.

Возраст наступления менопаузы – 52 года. Наступление постменопаузы – три года. Переломы костей отрицает. Наследственность по остеопорозу не отягощена.

Данные объективного обследования: рост – 164 см, масса тела – 94,5 кг, ИМТ – 35,1 кг/м², окружность талии – 101,2 см. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, периферических отеков нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, гемодинамика стабильная. Живот без особенностей. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Незначительно усилен грудной кифоз в нижнегрудном отделе позвоночника. При пальпации область позвоночника без особенностей. Щитовидная железа мягко-эластичная, подвижная, безболезненная. Клинический эутиреоз. Артериальное давление – 145/85 мм рт. ст.

По данным лабораторно-инструментального обследования: глюкоза – 6,9 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 7,4%, общий холестерин – 5,48 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 3,47 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 0,99 ммоль/л, триглицериды – 1,9 ммоль/л, креатинин – 67 мкмоль/л, мочевина – 4,3 ммоль/л, калий – 4,9 ммоль/л, кальций общий – 2,21 ммоль/л, фосфор – 1,0 ммоль/л, альбумин –

41,2 г/л, щелочная фосфатаза – 102 МЕ/л, кальцитонин < 2 нг/мл, 25(ОН)D – 18,4 нг/мл, тиреотропный гормон – 2,1 мкМЕ/мл, паратиреоидный гормон – 54 пг/мл, остеокальцин – 18,12 нг/мл, P1NP – 40 нг/мл, СТХ-1 – 0,59 нг/мл.

Дезоксипиридинолин/креатинин в моче – 6,6 нмоль/ммоль. Альбумин/креатинин в утренней порции мочи – 12,0 мг/г.

Показатели общеклинического анализа крови и мочи были в пределах референсных значений.

Поскольку пациентка проходит обследование и наблюдается по программе научно-исследовательской работы, оценены дополнительные параметры, не входящие в стандартное обследование пациентов с СД 2 типа, а именно сывороточные маркеры хронического системного воспаления: интерлейкин 6 – 8,15 пг/мл (< 7,0), С-реактивный белок – 6,2 мг/л (0–5).

Гликемия по данным самоконтроля: прандиальная – 6,3–7,2 ммоль/л, постпрандиальная – 8,1–11,3 ммоль/л. При офтальмологическом осмотре выявлена диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз.

При проведении ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий – начальные проявления атеросклеротического поражения сонных артерий в виде утолщения комплекса «интима – медиа» без гемодинамически выраженного стеноза.

Минеральную плотность кости в поясничных позвонках (L1–L4), шейке (neck) и проксимальном отделе бедренной кости в целом (total hip) измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате GE LUNAR Prodigy. Выявлено ее снижение. Т-критерий в L1–L4 до -2,3 стандартного отклонения (СО), в total hip – до -2,1 СО, в neck – до -2,3 СО. TBS – 1,28. Абсолютное значение минеральной плотности кости в шейке бедра составило 0,934 г/см². Десятилетний абсолютный риск переломов был рассчитан по FRAX. Риск основных остеопоротических переломов составил 4,6%, риск перелома проксимального отдела бедра – 0,4%. При ис-

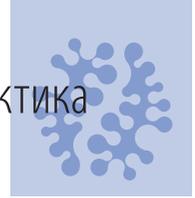
пользовании FRAX с поправкой на TBS риск основных остеопоротических переломов составил 5,1%, риск перелома проксимального отдела бедра – 0,4%.

На основании результатов проведенного обследования рекомендованы расширенный режим физических нагрузок, диетотерапия (исключение легкоусвояемых углеводов, ограничение потребления животного жира и поваренной соли, соблюдение адекватного водного режима) и медикаментозная терапия. Последняя была направлена на коррекцию:

- веса и углеводного обмена: предпочтение отдано препарату из группы арГПП-1 лираглутиду, учитывая непереносимость метформина, наличие ожирения и костнопротективную способность препарата. Согласно инструкции, начальная доза лираглутида составила 0,6 мг для адаптации к лечению и снижения транзиторного побочного эффекта (тошноты) с титрацией дозы до лечебной – 1,8 мг/сут;
- артериальной гипертензии (периндоприл 4 мг/сут);
- дислипидемии (аторвастатин 10 мг);
- дефицита витамина D (коллекальциферол 50 000 МЕ/нед).

В течение первого месяца наблюдения показатели гликемии и артериального давления контролировали по дневнику самоконтроля. Через три месяца на фоне проводимой терапии по данным лабораторного исследования отмечено улучшение углеводного и липидного обмена, увеличение концентрации 25(ОН)D. За три месяца терапии пациентка снизила массу тела на 6,8 кг, была отмечена тенденция к гипотонии, в связи с чем отменен прием периндоприла.

В дальнейшем на фоне терапии положительная динамика прогрессировала (таблица). В течение шести месяцев лечения нормализовались показатели гликемии (без эпизодов гипогликемии) и липидного профиля. Показатели фосфорно-кальциевого обмена оставались в пределах нормы. Отмечено также выраженное снижение маркеров воспаления (С-реактивного белка, интерлейкина 6). Масса тела умень-



шилась еще на 4,1 кг. Окружность талии – на 3,9 см. Значения артериального давления оставались в норме без антигипертензивной терапии. В связи с компенсацией субоптимальных уровней 25(OH)D недельная доза колекальциферола уменьшена до поддерживающей, отменен аторвастатин (учитывая желание пациентки). На фоне терапии повысились маркеры костного ремоделирования (как формирования, так и резорбции). Несмотря на это, рекомендовано продолжить терапию.

Динамика лабораторно-инструментальных показателей через один и два года представлена в таблице.

Согласно полученным результатам, у пациентки в постменопаузе терапия лираглутидом способствовала не только нормализации углеводного обмена (гликированный гемоглобин в пределах индивидуальных целевых значений без эпизодов гипогликемии при самоконтроле), эффективному снижению массы тела (на 21 кг за два года) и уменьшению окружности талии (на 10,2 см за два года), но и стабилизации достигнутых показателей в течение длительного периода времени, что отвечает современным требованиям к лечению СД 2 типа и ожирения. За период наблюдения сохранялись целевые значения артериального давления и липидного профиля без дополнительной соответствующей терапии. При повторной консультации офтальмолога через год диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз без отрицательной динамики.

При повторном проведении ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий через год обнаружено уменьшение толщины комплекса «интима – медиа».

Несмотря на повышение маркеров костного ремоделирования через шесть месяцев терапии, потеря массы тела не стала независимым фактором риска развития остеопороза и ухудшения костного метаболизма.

За два года наблюдения улучшилось костное ремоделирование, о чем свидетельствовали снижение уровня маркеров резорбции и повышение

маркеров формирования костной ткани, а также увеличение минеральной плотности кости по абсолютным значениям и индексу структурности (см. таблицу). Из всех показателей, характеризующих костный обмен, через два года лечения лираглутидом выраженное снижение отмечено для маркера костной резорбции «дезоксипиридинолин/креатинин» и повышение для маркера формирования костной ткани P1NP. Показатели фосфорно-кальциевого обмена оставались в референсном диапазоне. На фоне терапии также обнаружено значимое снижение маркеров хронического системного воспаления, что в свою очередь может оказывать существенное влияние на ремоделирование костной ткани.

Обсуждение результатов

Возрастная инволюция репродуктивной системы и происходящая гормональная перестройка приводят к выраженным изменениям композиционного состава тела, что еще больше усугубляет метаболические расстройства у пациентов с СД 2 типа.

Нарушение плотности и микроархитектоники костной ткани (в том числе при нормальной и повышенной минеральной плотности кости) являются недооцененными или незамеченными осложнениями СД 2 типа, требующими ранней диагностики и коррекции, особенно в постменопаузальном периоде. При ожирении минеральная плотность костной ткани может оста-

Динамика лабораторно-инструментальных показателей в течение всего периода наблюдения

Показатель	Исходно	Через шесть месяцев	Через один год	Через два года
НbA1c, %	7,4	6,3	6,0	5,9
Глюкоза, ммоль/л	6,9	5,8	5,3	4,9
Общий холестерин, ммоль/л	5,48	3,2	4,3	4,1
ЛПНП, ммоль/л	3,47	2,1	2,4	2,5
ЛПВП, ммоль/л	0,99	1,13	1,0	1,08
Триглицериды, ммоль/л	1,9	1,2	1,5	1,3
Креатинин, мкмоль/л	67,0	-	72,1	70,3
Мочевина, ммоль/л	4,3	-	4,2	4,4
Калий, ммоль/л	4,9	-	4,1	4,3
Альбумин, г/л	41,2	43,0	42,6	40,9
Фосфор, ммоль/л	1,0	-	1,32	1,2
Кальций, ммоль/л	2,21	2,3	2,39	2,41
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	102,0	113,4	107,4	106,9
P1NP	40,0	45,0	43,0	46,0
Остеокальцин, нг/мл	18,12	20,1	19,7	19,8
Кальцитонин, нг/мл	Менее 2,0	-	-	Менее 2,0
СТХ-1, нг/мл	0,59	0,61	0,57	0,55
Дезоксипиридинолин/креатинин в моче, нмоль/ммоль	6,6	6,8	6,3	5,8
Интерлейкин 6, пг/мл	8,15	6,5	6,67	5,8
С-реактивный белок, мг/л	6,2	3,3	3,8	3,5
25(OH)D, нг/мл	18,4	52,6	47,8	45,3
Гемоглобин, г/л	123,0	-	129,0	121,0
Альбумин/креатинин в утренней порции мочи, мг/г	12,0	9,9	10,2	10,7
Денситометрия, Т-критерий, СО:				
■ позвонки L1–L4	-2,3	-	-2,2	-2,2
■ total hip	-2,1	-	-2,1	-1,9
■ neck	-2,3	-	-2,2	-2,2
Абсолютное значение минеральной плотности neck, г/см ²	0,934	-	0,938	0,942
TBS	1,28	-	1,31	1,32
Индекс массы тела, кг/м ²	35,1	30,9	28,8	27,2
Окружность талии, см	101,2	97,3	95,5	91,0



ваться в пределах относительной нормы в результате артефактов при увеличении толщины живота [15]. Учитывая эти особенности и патофизиологические различия, TBS является альтернативным показателем качества костной ткани. Установлено, что TBS ниже у пациентов с СД 2 типа по сравнению с лицами без данного заболевания, не зависит от минеральной плотности кости и является прогностическим критерием переломов при вторичном остеопорозе [16–19]. При оценке индивидуальной десятилетней вероятности переломов по FRAX у пациентов с диабетом результат может быть занижен [18], в связи с чем требуется поправка с учетом TBS. При риске/наличии вторичного остеопороза сочетание TBS с оценкой минеральной плотности кости увеличивает прогностическую ценность методов и является наиболее чувствительным методом у пациентов с СД 2 типа, нуждающихся в лечении остеопороза.

В продемонстрированном случае у пациентки с СД 2 типа диагностирована остеопения с низким десятилетним риском остеопоротических переломов и частичным нарушением микроархитектоники костной ткани (TBS – 1,28). Поэтому антиостеопоротические препараты не были назначены.

При выборе сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа и избыточной массой тела необходимо отдавать предпочтение эффективным препаратам с низким риском гипогликемии, способным контролировать массу тела и характеризующимся минимальными побочными реакциями. Инкретины превосходят традиционные пероральные гипогликемические препараты по эффективности и переносимости. Не следует игнорировать ятрогенный фактор, влияющий на костный метаболизм. В официальном заявлении экспертов Американской диабетической ассоциации отмечено, что лечение каждого пациента индивидуально. Необходимо оценить анамнез переломов и факторы риска развития остеопороза, при необходимости провести оценку минеральной плотности кости, избегать назна-

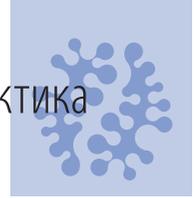
чения препаратов, отрицательно влияющих на костную ткань [12]. Последние данные свидетельствуют о нейтральном и положительном влиянии инкретинов (иДПП-4 и арГПП-1) на метаболизм костной ткани. Однако для большей доказательности воздействия препаратов на костную ткань и риск переломов требуется проведение долгосрочных исследований. В отличие от инкретинов ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, тиазолидиндионы и препараты из группы сульфонилмочевины продемонстрировали отрицательное влияние на показатели костного обмена. Так, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 канаглифлозин увеличивал частоту переломов верхних конечностей [20]. Тиазолидиндионы ингибировали дифференцировку остеобластов и усиливали дифференцировку адипоцитов и остеокластов [20, 21]. Производные сульфонилмочевины ассоциировались с более высокой частотой переломов [22]. В отношении метформина получены противоречивые результаты. По одним данным, у получавших его существенно снижался риск переломов (ОР 0,7 (95% ДИ 0,6–0,96)) [23]. По другим – метформин не оказывал остеогенного и антиостеогенного воздействия [24].

Для реализации комплексного подхода: коррекции гипергликемии без риска гипогликемии, массы тела и костного метаболизма – в качестве сахароснижающей терапии пациентке был назначен арГПП-1 лираглутид. На фоне его применения нормализовались углеводный и липидный обмен, артериальное давление, снизилась масса тела (-21 кг) и уменьшилась окружность талии (-10,2 см).

В исследованиях по выявлению факторов риска развития остеопороза показано, что потеря массы тела может рассматриваться как независимый фактор риска развития остеопороза, особенно у женщин в постменопаузальном периоде. Для оценки возможного отрицательного влияния прогрессивного снижения массы тела на костное ремоделирование и минеральную плотность кости в представленном

случае контролировалась динамика показателей костного метаболизма и костной массы. Через шесть месяцев терапии и снижения массы тела на 4,1 кг отмечено повышение маркеров как резорбции, так и формирования костной ткани без сохранения данной тенденции в течение всего периода наблюдения, несмотря на дальнейшее снижение массы тела – на 21 кг за два года. Потеря массы тела не стала независимым фактором риска развития остеопороза и ухудшения костного метаболизма. За период наблюдения выявлено улучшение костного ремоделирования (снижение уровня маркеров резорбции и повышение маркеров формирования). Наиболее выраженно изменились маркер костной резорбции «дезоксипиридинолин/креатинин в моче» (снижение на 12%), формирования костной ткани P1NP (повышение на 15%). Отмечено незначительное, но улучшение минеральной плотности кости по абсолютным значениям и индексу структурности. Полученные результаты согласуются с данными Г.А. Мельниченко и соавт., продемонстрировавших, что длительное лечение ожирения у женщин в постменопаузе орлистатом не оказывало отрицательного влияния на минеральную плотность кости и уровень маркеров костного метаболизма [25]. Аналогичные данные получены E.W. Iepson и соавт. [13]: потеря массы тела на 12% от исходной на фоне терапии лираглутидом не приводила к снижению минеральной плотности костной ткани. В группе лираглутида также зафиксировано увеличение P1NP на 16% ($p < 0,05$). В группе диетотерапии данный показатель увеличился только на 2%.

В нашем случае положительную динамику костного метаболизма можно также объяснить нормализацией углеводного и липидного обмена. Однако в экспериментальных работах показано, что улучшение контроля глюкозы не всегда приводит к лучшим результатам в отношении скелета. Выше было сказано [14], что протекция костной ткани лираглутидом у недиабетических грызунов происходила не из-за его антидиабетических



свойств. В первом рандомизированном исследовании ACCORD по оценке влияния интенсивной терапии гликемии на переломы и падения установлено, что интенсивный контроль гликемии оказывает нейтральное влияние на минеральную плотность кости, риск переломов позвонков и падения [26]. Необходимо отметить, что длительность наблюдения в исследовании ACCORD составила 3,8 года.

Не только активное воспаление, но и хроническое системное воспаление оказывает существенное влияние на ремоделирование костной ткани. Воспаление модулирует костную резорбцию главным образом за счет способности провоспалительных цитокинов вызывать дисбаланс в системе «RANKL/OPG», стимулируя остеокластогенез [27]. Лираглутид значительно уменьшает соотношение «RANKL/OPG» при разных экспериментальных моделях остеопороза, что указывает на лираглутид-ассоци-

рованное ингибирование остеокластогенеза [14].

В представленном случае терапия лираглутидом способствовала значимому снижению маркеров хронического системного воспаления – интерлейкина 6 на 28,8%, С-реактивного белка на 43,5%. Это в свою очередь оказало положительное влияние на ремоделирование костной ткани.

За период наблюдения у пациентки был компенсирован дефицит витамина D. Его значения поддерживались в пределах целевого диапазона, что вносило дополнительный вклад в улучшение костного метаболизма и состояния организма в целом.

Заключение

Нарушение плотности и микроархитектоники костной ткани является недооцененным осложнением СД 2 типа, требующим ранней диагностики и вмешательства. При выборе оптимальной сахароснижаю-

щей терапии необходимо учитывать эффективность препаратов, дополнительные их преимущества и отдавать предпочтение не повышающим риск переломов. Описанный клинический случай свидетельствует, что терапия аргПП-1 лираглутидом не только способствует снижению гликемии, массы тела у женщины в постменопаузальном периоде, но и позволяет стабилизировать положительные результаты в течение длительного периода времени, что отвечает современным требованиям к лечению СД 2 типа и ожирения. Кроме того, препарат оказывает положительное влияние на костный метаболизм и минеральную плотность кости. Однако для понимания механизмов такого воздействия на костную ткань и риск переломов требуется проведение долгосрочных исследований. ☺

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Baggio L., Drucker D. Biology of incretins: GLP-1 and GIP // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. № 6. P. 2131–2157.
2. Janghorbani M., Van Dam R.M., Willett W.C., Hu F.B. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture // *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 166. № 5. P. 495–505.
3. Nicodemus K.K., Folsom A.R. Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24. № 7. P. 1192–1197.
4. Kemink S.A., Hermus A.R., Swinkels L.M. et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology // *J. Endocrinol. Invest.* 2000. Vol. 23. № 5. P. 295–303.
5. Dytfeld J., Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies // *Aging Clin. Exp. Res.* 2017. Vol. 29. № 2. P. 301–309.
6. Abd El Dayem S.M., El-Shehaby A.M., Abd El Gafar A. et al. Bone density, body composition, and markers of bone remodeling in type 1 diabetic patients // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011. Vol. 71. № 5. P. 387–393.
7. Liao C.C., Lin C.S., Shih C.C. et al. Increased risk of fracture and postfracture adverse events in patients with diabetes: two nationwide population-based retrospective cohort studies // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 8. P. 2246–2252.
8. Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е., Чернова Т.О. и др. Использование трабекулярного костного индекса для повышения чувствительности оценки вероятности переломов (FRAX) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Ожирение и метаболизм*. 2017. Т. 14. № 4. С. 67–72.
9. Henriksen D.B., Alexandersen P., Bjarnason N.H. et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption // *J. Bone Miner. Res.* 2003. Vol. 18. № 12. P. 2180–2189.
10. Yamada C., Yamada Y., Tsukiyama K. et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption // *Endocrinology*. 2008. Vol. 149. № 2. P. 574–579.
11. Glorie L., D'Haese P.C., Verhulst A. Boning up on DPP4, DPP4 substrates, and DPP4-adipokine interactions: logical reasoning and known facts about bone related effects of DPP4 inhibitors // *Bone*. 2016. Vol. 92. P. 37–49.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016 // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. Suppl. 1. P. S23–35.
13. Iepsen E.W., Lundgren J.R., Hartmann B. et al. GLP-1 receptor agonist treatment increases bone formation and prevents bone loss in weight-reduced obese women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. № 8. P. 2909–2917.
14. Wen B., Zhao L., Zhao H., Wang X. Liraglutide exerts a bone-protective effect in ovariectomized rats with streptozotocin-induced diabetes by inhibiting osteoclastogenesis // *Exp. Ther. Med.* 2018. Vol. 15. № 6. P. 5077–5083.
15. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis // *Osteoporos. Int.* 2007. Vol. 18. № 4. P. 427–444.



16. Silva B.C., Leslie W.D., Resch H. et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image // J. Bone Miner. Res. 2014. Vol. 29. № 3. P. 518–530.
17. Leslie W.D., Aubry-Rozier B., Lamy O. et al. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. № 2. P. 602–609.
18. Kim J.H., Choi H.J., Ku E.J. et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. № 2. P. 475–482.
19. Giangregorio L.M., Leslie W.D., Lix L.M. et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes // J. Bone Miner. Res. 2012. Vol. 27. № 2. P. 301–308.
20. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.
21. Wei W., Wan Y. Thiazolidinediones on PPAR γ : the roles in bone remodeling // PPAR Res. 2011. Vol. 2011. ID 867180.
22. Rajpathak S.N., Fu C., Brodovicz K.G. et al. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes // Drugs Aging. 2015. Vol. 32. № 4. P. 321–327.
23. Melton L.J., Leibson C.L., Achenbach S.J. et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. № 8. P. 1334–1342.
24. Hegazy S.K. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women // J. Bone Miner. Metab. 2015. Vol. 33. № 2. P. 207–212.
25. Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Чигарькова О.В., Ильин А.В. Влияние длительной терапии орлистатом (Ксеникалом®) на композиционный состав тела, костный метаболизм и минеральную плотность костной ткани у женщин с ожирением в постменопаузе // Ожирение и метаболизм. 2006. № 3. С. 35–39.
26. Schwartz A.V., Margolis K.L., Sellmeyer D.E. et al. Intensive glycemic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 7. P. 1525–1531.
27. Redlich K., Smolen J.S. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention // Nat. Rev. Drug Discov. 2012. Vol. 11. № 3. P. 234–250.

Bone-Protective Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Postmenopausal Diabetic Patient: Literature Review and Case Report

L.V. Egshatyan, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Lilit V. Egshatyan, lilit.egshatyan@yandex.ru

Diabetes mellitus has been associated with increased fracture risk. Shared mechanisms for increased fracture risk include accumulation of advanced glycation end-products, chronic hyperglycemia, poor blood glucose control, insulin deficiency, high propensity for falls, incretin effects decrease etc. Some medications used to treat diabetes mellitus can modulate fracture risk. Liraglutide is a glucagon-like peptide-1 receptor agonists (analogue) and has been approved for the treatment of type 2 diabetes and obesity. It appears that treatment with liraglutide makes it possible to lose weight and maintain the beneficial effect on the bones.

In this article, we present a case of type 2 diabetes and osteopenia in a 55-year-old caucasian postmenopausal (since 52-year-old) female. In baseline, the body weight was 94.5 kg, body mass index 35.1 kg/m², waist circumference 101.2 cm. Laboratory investigations showed vitamin D deficiency 18.4 ng/ml, high HbA1c level 7.4%. Indicators of calcium-phosphorus and bone metabolism markers were within the reference range. DEXA revealed osteopenia with a low 10-years risks of osteoporotic fractures by FRAX and partial destruction of bone microarchitecture (trabecular bone score, TBS = 1.28). To investigate the effect of the liraglutide on bone turnover and bone mass in this patient. For the treatment of vitamin D deficiency was recommended cholecalciferol. During the follow-up period (2 years) glycated hemoglobin remained within the individual target value (5.9%), without hypoglycemic episodes. Body weight (-21 kg) and waist circumference (-10.2 cm) were significantly reduced over the study period. Despite the age-related involution of the reproductive system and a significant reduction in the body weight, treatment with liraglutide had a positive effect on the bone metabolism and bone mineral density (TBS = 1.32).

Key words: case report, osteoporosis, type 2 diabetes mellitus, liraglutide, glucagon-like polypeptide 1, incretin, bone mineral density

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, 30/1, стр. 2,
телефон +7 (495) 518-26-70,
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС



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

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

COVID-19 и сахарный диабет: что мы знаем об этом

М.В. Шинкин¹, Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.¹,
А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1, 2}

Адрес для переписки: Михаил Викторович Шинкин, jendis@yandex.ru

Для цитирования: Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М. COVID-19 и сахарный диабет: что мы знаем об этом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 17. С. 26–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-17-26-33

Инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, получила название COVID-19. Она отличается высоким уровнем заболеваемости и смертности.

Известно, что коронавирусы имеют одноцепочечный РНК-геном, кодирующий четыре-пять структурных белков SARS-CoV. Подобный ему SARS-CoV-2 (ранее известный как 2019-nCoV) начинает жизненный цикл со связывания своей вирусной частицы через двухкомпонентный белок (гликопротеин), что кодируется S-сегментом генома вируса, с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) на клетке-мишени. Поскольку АПФ-2 имеет сходство с S-гликопротеинами некоторых коронавирусов, включая SARS-CoV и SARS-CoV-2, именно через него вирус проникает в клетку. Более того, считают, что SARS-CoV-2 может подавлять АПФ-2. Это приводит к избыточному накоплению ангиотензина 2 и брадикинина и, как следствие, развитию острого респираторного дистресс-синдрома, отека легких и миокардита, тяжелых системных микроциркуляторных нарушений.

Пожилый возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия и ожирение являются факторами риска развития осложнений у пациентов с COVID-19. В то же время сам по себе диабет ассоциируется с различными осложнениями, прежде всего микрососудистыми.

Учитывая современную ситуацию, перед диабетологами как никогда остро стоит задача своевременного выявления факторов риска развития этих осложнений диабета, их профилактики и оценки эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, пандемия COVID-19, ангиотензинпревращающий фермент 2, апелин

Введение

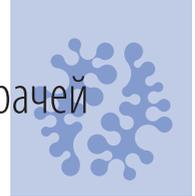
COVID-19 приобрела характер пандемии [1]. В настоящее время инфекцией охвачено более двухсот стран.

Коронавирусы (от лат. *Coronaviridae*) – семейство вирусов, включающее 40 видов РНК-содержащих вирусов, которые поражают человека и животных. Свое название вирус

получил по шиповидным отросткам, напоминающим солнечную корону [2].

Впервые коронавирус был выделен в 1965 г. у пациента с острым ринитом. В 2002–2003 гг. в Китае появился вирус SARS-CoV. В 2012 г. – MERS-CoV [3]. В декабре 2019 г. в Китае началась вспышка пневмонии, вызванной вирусом 2019-nCoV (SARS-CoV-2) [4]. Помимо зоонозных SARS-и MERS-CoV (возбудители паразитируют в организме, который является естественным резервуаром для них) установлено четыре коронавируса человека (HCoV).

Согласно результатам исследования, недавно проведенного в Исландии, лиц с высоким риском заражения (прежде всего речь идет о тех, кто тесно контактировал с инфицированными или недавно посетил районы с высоким индексом заражения) и уже получивших положительный результат на SARS-CoV-2 примерно 13%. Для сравнения – в общей популяции всего 0,8% зараженных. Следует отметить, что случаев заражения среди детей до десяти лет и женщин меньше, чем среди подростков и мужчин [5]. Сахарный диабет (СД) идентифицирован как наиболее распространенный фактор риска заражения SARS-CoV-2 [6]. Кроме того, согласно данным, полученным из Италии и США, более тяжелое течение COVID-19 отмечено у страдающих хроническими заболеваниями. Одним из таких заболеваний является СД.



Этиология COVID-19

Коронавирусы подразделяются на четыре рода: α-коронавирусы, β-коронавирусы, γ-коронавирусы и δ-коронавирусы [7].

К α-коронавирусам относятся HCoV-NL63 и HCoV-229E, к β-коронавирусам – HCoV-OC43, HCoV-NKUI, SARS-CoV, MERS-CoV, 2019-nCoV [7, 8].

Новый 2019-CoV (SARS-CoV-2) относится к царству *Riboviria*, типу *Incertae Sedis*, порядку *Nidovirales*, семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus* [9].

Геном 2019-nCoV очень схож с геномом уже известных коронавирусов. Его РНК больше всего напоминает РНК вируса, обнаруженного пару лет назад у летучих мышей *Rhinolophus affinis* в провинции Юньнань и сходного с вирусом атипичной пневмонии, – совпадение 96,2% нуклеотидов. Геном 2019-nCoV на 79,5% совпадает с РНК вируса атипичной пневмонии SARS-CoV. Он сохранил без изменений один из пяти его участков. В нем присутствует тот же рецептор – ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2).

Патогенез и факторы, влияющие на тяжесть течения

Коронавирусы имеют одноцепочечный геном РНК, кодирующий от четырех до пяти структурных белков, включая белок внешней оболочки (N), белок матрицы (M), белок малой оболочки (E), спайк (S) гликопротеин, что обеспечивает их связывание и проникновение в клетку [10, 11].

S-протеин характеризуется наличием рецептор-связывающего домена (RBD) S1-субъединицы, которая способствует его связыванию с рецептором АПФ-2 хозяина, и S2-субъединицы, отвечающей за проникновение через клеточную мембрану [12–14]. RBD MERS-CoV прикрепляется к клеткам хозяина через дипептидилпептидазу 4, а не через АПФ-2 [15]. Установлено, что определенные структурные изменения RBD уникальны для SARS-CoV-2. Это позволило увеличить аффинность SARS-CoV-2 с рецептором АПФ-2 по сравнению

с SARS-CoV [16]. Комплекс из двух молекул АПФ-2, двух транспортеров аминокислот (BOAT1) и двух фрагментов вирусного белка «шипа» (RBD) и его расположение в клеточной мембране представлены на рис. 1 [17].

При инфицировании SARS-CoV-2 развивается комплексный ответ врожденной и адаптивной иммунной системы, включающий три фазы: фазу виремии, острую фазу и фазу восстановления [18].

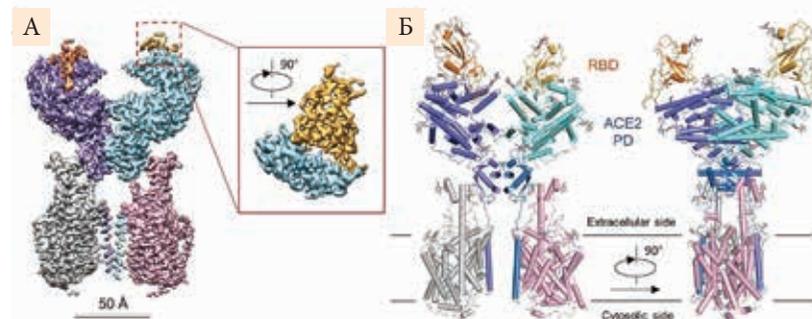
Врожденный иммунитет распознает ассоциированные с вирусным патогеном молекулярные паттерны рецепторами распознавания образов (Toll-подобными рецепторами), что приводит к экспрессии интерферона 1 и воспалительных факторов, которые усиливают защитный механизм макрофагов и естественных клеток-киллеров [19]. Дендритные клетки – тканевые фагоциты, которые через антигенную презентацию активируют Т- и В-лимфоциты [19]. Адаптивная иммунная система контролирует персистирующую фазу инфекции и отвечает за продукцию нейтрализующих моноклональных антител к вирусной оболочке (гликопротеины CD4⁺-Т-клеток), а также за уничтожение инфицированных вирусом клеток цитотоксическими CD8⁺-Т-клетками [10]. В острой фазе инфекции SARS-CoV и SARS-CoV-2 внедряются в CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоциты, что приводит к их апоптозу и, следовательно, лимфоцитопении [12, 18]. Течение инфекции утяжеляется. Вирус попадает в организм через эпителий верхних дыхательных путей, эпителиоциты желудка

и кишечника. Начальным этапом заражения считается проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени АПФ-2 [1].

Рецепторы АПФ-2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки 2 типа легких, что и определяет развитие пневмонии. Обсуждается также роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2 [1].

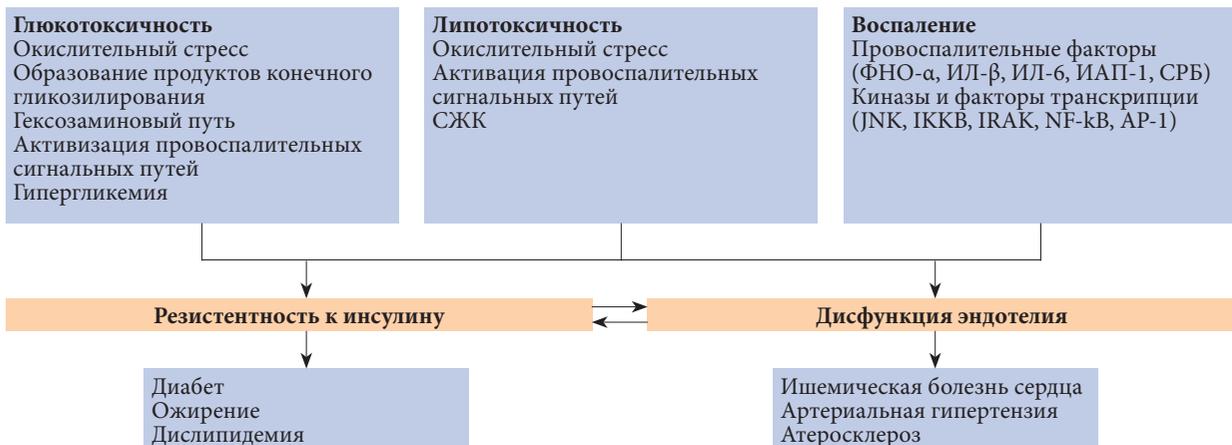
Диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости (*lamina cribrosa*) может привести к поражению головного мозга. Изменение обоняния (гипосмия) на ранней стадии заболевания может свидетельствовать как о поражении центральной нервной системы, так и об отеке слизистой оболочки носоглотки [1]. Инсулинорезистентность, признанная одной из главных причин развития эндотелиальной дисфункции (рис. 2), сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [20, 21], может утяжелять течение COVID-19.

Инсулинорезистентность – нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на экзогенный и эндогенный инсулин. Она ассоциируется с изменением метаболизма углеводов, жиров и белков, а также синтеза ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма.



Примечание. ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2, RBD – рецептор-связывающий домен, PD – пептидазный домен.

Рис. 1. Комплекс из двух молекул АПФ-2 (синий и голубой цвет), двух транспортеров аминокислот (розовый цвет) и двух фрагментов вирусного белка «шипа» (желтый цвет) (А) и его расположение в клеточной мембране (Б)



Примечание. ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1, СРБ – С-реактивный белок, JNK – Джун NH2-терминальная киназа, IKKβ – IκB киназный комплекс β, IRAK – киназа, связанная с рецептором интерлейкина 1, NF-κB – ядерный фактор κB, AP-1 – активатор протеина 1.

Рис. 2. Инсулинорезистентность и дисфункция эндотелия

В инициации инсулинорезистентности большое значение отводится пострецепторным нарушениям передачи сигнала инсулина, обусловленным, вероятно, повышением уровня фактора некроза опухоли α (ФНО-α), неэстерифицированных жирных кислот. Свой вклад вносят малоподвижный образ жизни, высококалорийная диета, возраст, курение, избыточный вес/ожирение и др. [22]. Причинами инсулинорезистентности клеток поперечнополосатых мышц могут быть дефекты транспорта глюкозы, обусловленные патологией глюкозного транспортера 4 (рис. 3) [23].

Способы распространения вируса

Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями. Ведущим признан воздушно-ка-

пельный путь: при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 м) расстоянии [1]. Контактный путь подразумевает передачу инфекции не только через непосредственный контакт с инфицированным, но и через пищевые продукты, поверхности и предметы, контаминированные вирусом [1]. Необходимо помнить, что при комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на объектах окружающей среды в течение трех дней [1]. Среди возможных механизмов передачи вируса РНК SARS-CoV-2 указывается такой, как исследование образцов фекалий больных [1].

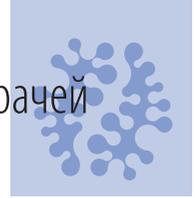
Группы риска: что их объединяет

Наиболее уязвимыми для COVID-19 являются больные ожирением, СД и метаболическим синдромом.

Жировая ткань продуцирует порядка 50 гормонов. Апельин является одним из недавно открытых адипокинов, участие которого в патогенезе заболеваний, в том числе хронических бронхолегочных, не до конца изучено [24]. Необходимо отметить, что патогенетическая роль апелинергической сигнализации изучалась преимущественно при сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертензии, атеросклерозе, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности), а также при ожирении и метаболическом синдроме [24]. Большая роль в формировании микро- и макрососудистых осложнений, одним из звеньев которых является эндотелийзависимая вазодилатация, отводится оксидативному стрессу, который приводит к ускоренной инактивации оксида азота (NO) супероксидным анион-радикалом, в результате чего образуется пероксинитрит, который в свою очередь может вступать в реакцию с тирозиновыми остатками белков с образованием нитротирозина и тиолами альбумина или глутатиона, образуя S-нитрозотиолы. Таким образом, взаимодействие с тиолами может предотвращать токсичные эффекты пероксинитрита, однако снижается биодоступность оксида азота при его неизменном синтезе [25]. Корреляционный анализ свидетельствует, что у пациентов с артериальной гипертензией просле-



Рис. 3. Механизм развития инсулинорезистентности в органах и тканях



живается достоверная связь между активностью апелина и компонентами вазоактивного пула оксида азота. Выявлены корреляции уровня апелина с уровнем S-нитрозотиола ($R = 0,26$; $p < 0,05$), индуцибельной синтазы NO (iNOS) ($R = 0,39$; $p < 0,05$), эндотелиальной синтазы NO (eNOS) ($R = -0,27$; $p < 0,05$), индексом Caro ($R = -0,29$; $p < 0,05$). Установлена также положительная корреляция апелина с гликированным гемоглобином ($R = 0,53$; $p < 0,05$) [25].

Апелин способствует усвоению глюкозы через АМФ-протеинкиназный путь и eNOS. Он также угнетает липолиз за счет регулирования фосфорилирования гормончувствительной липазы, уменьшая высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) в кровотоки и способствуя повышению чувствительности клеток к инсулину [25]. Апелин взаимодействует с рецепторами ангиотензина 2, приводит к ингибированию зависимой от фактора некроза опухоли α инсулинорезистентности [26]. Исследование эффектов апелина на инсулинзависимое поглощение глюкозы на модели культивированных адипоцитов подтвердило представленные выше данные. Апелин уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6 (ИЛ-6)), реактивных форм кислорода и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 [27].

Снижение уровня апелина отмечается не только при артериальной гипертензии, но и при ожирении. У пациентов с артериальной гипертензией значительная дисгликемия, гиперинсулинемия, гиперцитокинемия сопровождалась снижением активности апелина в отличие от пациентов без нарушений углеводного обмена [26].

Итак, активность апелина зависит от выраженности дисгликемии и инсулинорезистентности. У 89% больных СД нарушена функция эндотелия – снижена активность eNOS и повышена активность iNOS. Значительное повышение S-нитрозотиола свидетельствует о высокой степени депонирования и снижении биодоступности оксида азота.

Установлено участие апелина в развитии воспалительного процесса. Так, фактор некроза опухоли α – наиболее значимый гуморальный медиатор воспаления – может напрямую регулировать экспрессию апелина в адипоцитах [28]. Имеются также данные о регуляции экспрессии апелина интерлейкином 6. Положительный эффект апелина на течение воспалительного процесса в легких заключается в снижении миграции нейтрофилов и макрофагов, уменьшении толщины альвеолярной перегородки, восстановлении альвеолярно-капиллярной проницаемости и уменьшении внесосудистого отложения фибрина [29]. Возможно, данный феномен связан как с ангиогенной ролью апелина, так и с его протективным эффектом при ишемии, что позволило предположить вовлеченность апелинергической системы в ранний адаптационный физиологический/патофизиологический ответ на снижение как локального, так и общего уровня кислорода [30]. Выявленная связь между гипоксией и экспрессией апелина указывает на необходимость изучения патогенетической (саногенетической) роли этого адипокина в развитии ряда заболеваний бронхолегочной системы, сопровождающихся хронической или острой гипоксией. Получены данные о повышении апелина в плазме крови у пациентов с обструктивным апноэ и о его снижении при создании постоянного положительного давления в дыхательных путях.

Сахарный диабет и COVID-19

В связи с большой скоростью распространения [31], диапазоном клинических проявлений, заболеваемостью и смертностью, связанными с COVID-19, особый интерес вызывают факторы, которые предрасполагают к тяжелому течению заболевания. Проведенные исследования свидетельствуют, что не только пожилой возраст способствует тяжелому течению COVID-19, но и некоторые хронические заболевания, такие как артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая патология и сахарный диабет [32–37]. F. Zhou и соавт.,

а также W. Guo и соавт. сообщили не только о связи между тяжелым течением COVID-19 и СД [36, 37], но и высказали предположение, что АПФ-2 может быть причиной данной ситуации.

Пока неизвестно, являются ли пациенты с СД более восприимчивыми к COVID-19. Однако они относятся к группе повышенного риска осложнений, вызванных COVID-19. Согласно заключению экспертов Международной федерации диабета, на это могут быть две причины. Первая – нарушение иммунной системы, что затрудняет борьбу с вирусом и ведет к более длительному выздоровлению. Вторая – вирус может развиваться более стремительно в условиях повышенной глюкозы в крови.

Клинические наблюдения в Китае

Первый случай пневмонии неизвестной этиологии был зафиксирован в конце декабря 2019 г. в Китае в Ухане [38]. Последовавший за этим анализ ситуации выявил новый β -коронавирус SARS-CoV-2 – седьмой член семейства коронавирусов, способный к заражению людей и проявляющийся в виде тяжелого острого респираторного синдрома [39].

В ходе одноцентрового обсервационного исследования у пациентов с тяжелым течением COVID-19 установлена высокая распространенность хронических заболеваний. На долю СД у не переживших новую инфекцию приходилось до 22% [32]. Согласно результатам другого крупного обсервационного исследования, тяжелое течение COVID-19 отмечалось у 16,2% пациентов с СД 2 типа. По данному показателю СД уступал лишь артериальной гипертензии – 23,7% случаев [33]. Метаанализ, который включал эти и другие исследования, показал, что заболеваемость СД была в два раза выше у лиц с тяжелым течением COVID-19 [35].

Последующие исследования продемонстрировали связь между СД и плохим прогнозом, повышенной смертностью.

Недавно проведенное ретроспективное когортное исследование в отношении 174 пациентов, го-



спитализированных в уханьскую больницу с COVID-19, показало, что 21,2% из них страдали СД [37]. Кроме того, СД был идентифицирован как фактор риска тяжелого течения заболевания (исходя из рентгенографических и лабораторных (биомаркеры воспаления) данных, степени органной недостаточности).

Согласно данным краткого отчета Китайского центра по контролю заболеваний, уровень смертности среди больных СД был выше, чем общий уровень смертности, – 7,3 против 2,3% [40].

Результаты многоцентрового ретроспективного когортного исследования COVID-19 также подтвердили статистически значимую связь между СД и повышенной смертностью [36].

Клинические наблюдения в Италии

Ситуация в Италии характеризовалась большим количеством случаев тяжелого течения COVID-19 и перегрузкой системы здравоохранения, в связи с чем летальность достигла 7,2% [41]. Неоспорим вклад такого свойственного для Италии фактора, как значительная доля пожилого населения. Однако не менее важное место отводилось хроническим сердечно-сосудистым и метаболическим заболеваниям. Согласно результатам ретроспективного исследования, 49% поступивших в реанимацию с COVID-19 страдали артериальной гипертензией, 21% – сердечно-сосудистыми заболеваниями, 17% – СД [42]. Большинство из них были пожилыми мужчинами. Эндотрахеальная интубация и искусственная вентиляция легких потребовались 88% пациентов, неинвазивная вентиляция – 11%. Необходимость в искусственной вентиляции легких у пациентов из Ломбардии была значительно выше, чем у пациентов из штата Вашингтон (США) – 71% [43], Уханя (Китай) – 42 и 47% [13, 44]. Примечательно, что половина из них лечилась с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации [38]. В Университетской больнице Падуи из 146 госпитализированных с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, 13 страдали СД. Необходимо отме-

тить, что средний возраст больных составил 65,3 года.

По состоянию на 17 марта 2020 г., средний возраст итальянских пациентов, умерших в результате заражения SARS-CoV-2, составил 80,5 года, 70% из них были мужчины [45, 46].

Эксперты Итальянского национального института здравоохранения сообщили, что доля больных СД среди умерших при инфицировании SARS-CoV-2 достигла 35,5% [47].

На основании полученных данных было высказано предположение, что сахарный диабет не увеличивает риск инфицирования SARS-CoV-2, но ухудшает его течение, а также может быть значимым фактором риска смерти [47, 48].

Клинические наблюдения в США

Первые случаи COVID-19 в США были подтверждены 19 января 2020 г. в округе Снохомиш штата Вашингтон [49, 50]. По состоянию на 27 марта 2020 г. в Вашингтоне зарегистрировано 3700 случаев заболевания COVID-19 и 175 смертей [51]. Встречаемость СД у поступивших в отделения интенсивной терапии в Сиэтле в двух проанализированных сериях случаев составила 58,0 и 33,3% соответственно [43, 52]. Центр по контролю заболеваний США на 28 марта 2020 г. обнаружил предварительные данные: СД выявлен у 10,9% пациентов с SARS-CoV-2. Из них 32% нуждались в госпитализации в отделение интенсивной терапии [53].

Терапия коронавирусной инфекции

Анализ литературы по лечению пациентов с атипичной пневмонией, связанной с SARS-CoV и MERS-CoV, позволяет выделить несколько этиотропных препаратов: хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир плюс ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов [1].

Однако имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности. Применение данных препаратов допустимо только по решению врачебной комиссии

и в установленном порядке [1]. Потенциальная польза должна превышать потенциальный риск.

Лечение коморбидных заболеваний, состояний и осложнений проводится в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям и состояниям, осложнениям [1].

Следствием тяжелого жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов может стать развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который сопряжен с высоким риском венозной тромбозии и летальных исходов. Клинические наблюдения показали, что назначение низкомолекулярных гепаринов, при их отсутствии – гепарина, обеспечивает радикальную выживаемость больных [1].

Гепарин оказывает как прямое, так и не прямое противовоспалительное воздействие. Ликвидируя микротромбозы, он нормализует микроциркуляцию в легком. Таким образом обеспечивается адьювантный эффект противовоспалительной терапии [1].

При госпитализации пациентов с подозрением на COVID-19 или подтвержденным COVID-19 рекомендуется определить уровень D-димера в крови, протромбиновое время, уровень фибриногена, сделать развернутый анализ крови, включая уровень тромбоцитов [1]. Назначение низкомолекулярных гепаринов (как минимум в профилактических дозах) показано всем госпитализированным пациентам. В случае недоступности низкомолекулярных гепаринов возможно использование нефракционированного гепарина [6].

Противопоказаниями для применения низкомолекулярных гепаринов/нефракционированного гепарина в профилактических дозах служат продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная недостаточность (для низкомолекулярных гепаринов). Повышенное протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время не относятся к противопоказаниям [1].



Возможна также терапия препаратами, улучшающими эндотелиальную дисфункцию (комплексные препараты, созданные на основе технологически обработанных антител в сверхвысоких разведениях к β -субъединице рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе (анти-eNOS)).

Гипогликемизирующая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа с COVID-19

При глюкозе плазмы натощак менее 13 ммоль/л, отсутствии признаков дегидратации, гипертермии ниже 38,5 °С следует продолжить прежнюю терапию [54]. Предпочтение необходимо отдавать метформину, метформину пролонгированного действия, ингибиторам дипептидилпептидазы 4 (кроме саксаглиптина), препаратам сульфонилмочевины с низким риском гипогликемии (например, гликлазиду МВ), агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) (в отсутствие тошноты и рвоты), ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) (под строгим контролем кетонов мочи). Контроль глюкозы плазмы натощак следует проводить пять-шесть раз в день.

Контроль питьевого режима – не менее 100 мл жидкости каждый час.

Рекомендуется также дробное потребление углеводов небольшими порциями.

При глюкозе плазмы натощак более 13 ммоль/л, признаках дегидратации, гипертермии выше 38,5 °С показан перевод на базис-болюсную инсулинотерапию с распреде-

лением дозы инсулина короткого действия, инсулина ультракороткого действия и базального инсулина (50%/50%) [54]. Препараты метформина, арГПП-1, иНГЛТ-2, препараты сульфонилмочевины следует отменить.

Базальный инсулин – старт с 10 ЕД/сут или 0,1–0,2 ЕД/кг.

Инсулин короткого или ультракороткого действия – в дозе 4 ЕД или 10% от дозы базального инсулина перед основными приемами пищи. Титрация дозы базального инсулина проводится по 2 ЕД один раз в три дня в зависимости от уровня глюкозы плазмы натощак. Дозы инсулина короткого или ультракороткого действия зависят не только от уровня глюкозы плазмы натощак, но и от планируемого количества углеводов.

Контроль глюкозы плазмы натощак осуществляется семь-восемь раз в день.

Коррекция инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 1 типа без кетоацидоза

При возникновении сопутствующего инфекционного заболевания у больных СД 1 типа рекомендован контроль глюкозы плазмы натощак (семь-восемь раз в день), а также кетоновых тел в моче [54]. Если кетоновые тела в моче отсутствуют, необходимо увеличить дозу инсулина короткого или ультракороткого действия при плановых инъекциях перед едой на 5–10% от обычной суммарной суточной дозы всех инсулинов, а также при внеплановых инъекциях. Инъекции инсулина короткого действия необходимо делать не чаще одного

раза в три-четыре часа, инсулина ультракороткого действия – не чаще одного раза в два-три часа. При этом сначала следует оценить действие предыдущей дозы.

При диабетическом кетоацидозе необходима госпитализация в стационар.

Заключение

На сегодняшний день COVID-19 стал главной мировой проблемой. Карантин, изоляция, социальное дистанцирование и строгие ограничения на внутренние и международные поездки и перелеты являются наиболее эффективной профилактической стратегией наряду с самогигиеной.

В сложившейся ситуации пациенты с СД могут испытывать трудности в приобретении необходимых препаратов, предметов медицинского обеспечения, а также расходных медицинских изделий, таких как инсулин, спиртовые салфетки, тест-полоски для глюкозы и т.д. Это может привести к неадекватному контролю как основного заболевания, так и сопутствующих (артериальной гипертензии, дислипидемии). Их декомпенсация может способствовать более тяжелому течению COVID-19 [55].

В связи с вышесказанным возрастает необходимость в телемедицинских технологиях, включая телефонные и видеоконсультации, для оказания специализированной помощи пациентам [56–58]. Многопрофильные группы специалистов должны помогать больным СД, а также членам их семей и опекунам пользоваться преимуществами новых коммуникационных платформ социальных сетей. 🌐

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Временные методические рекомендации. Версия 2 (3 февраля 2020 г.).
2. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. Учебное пособие / под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. М.: МИА, 2003.
3. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Beeching N.J., Fletcher T.E., Fowler R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) // BMJ Best Practices // <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>.
5. Ma R.C.W., Holt R.I.G. COVID-19 and diabetes // Diabet. Med. 2020. Vol. 37. № 5. P. 723–725.
6. CDC. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020 // MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2020. Vol. 69. № 13. P. 382–386.



7. Owusu M., Annan A., Corman V.M. et al. Human coronaviruses associated with upper respiratory tract infections in three rural areas of Ghana // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 7. P. e99782.
8. Betacoronavirus // https://viralzone.expasy.org/764?outline=complete_by_protein.
9. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3.
10. Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses // J. Med. Virol. 2020. Vol. 92. № 4. P. 424–432.
11. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins // Annu. Rev. Virol. 2016. Vol. 3. № 1. P. 237–261.
12. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, corona viruses, and diabetes mellitus // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2020. Vol. 318. № 5. P. E736–E741.
13. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // Cell. 2020. Vol. 181. № 2. P. 281–292.e6.
14. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // Cell. 2020. Vol. 181. № 2. P. 271–280.e8.
15. Raj V.S., Mou H., Smits S.L. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC // Nature. 2013. Vol. 495. № 7440. P. 251–254.
16. Shang J., Ye G., Shi K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 // Nature. 2020. Vol. 581. № 7807. P. 221–224.
17. Yan R., Zhang Y., Li Y. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // Science. 2020. Vol. 367. № 6485. P. 1444–1448.
18. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia // Emerg. Microbes Infect. 2020. Vol. 9. № 1. P. 727–732.
19. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.
20. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.
21. Granberry M.C., Fonseca V.A. Insulin resistance syndrome: options for treatment // South. Med. J. 1999. Vol. 92. № 1. P. 2–15.
22. Cree-Creen M., Gupta A., Coe G.V. et al. Insulin resistance in type 2 diabetes youth relates to serum free fatty acids and muscle mitochondrial dysfunction // J. Diabetes Complications. 2017. Vol. 31. № 1. P. 141–148.
23. Greenman R.L., Panasyuk S., Wang X. et al. Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9498. P. 1711–1717.
24. Минеев В.Н., Кузьмина А.А., Лалаева Т.М. Апельин – новый адипокин, много неясного // Современная медицинская наука. 2012. № 3. С. 142–157.
25. Yue P., Jin H., Xu S. et al. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-dependent mechanisms // Endocrinology. 2011. Vol. 152. № 1. P. 59–68.
26. Xu S., Tsao S., Yue P.J. Apelin and insulinresistance: another arrow for the quiver? // Diabetes. 2011. Vol. 3. № 3. P. 225–231.
27. Tsikas D., Haufe S., Stichtenoth D., Jordan J. Nitric oxide and hypertension // J. Hypertens. 2012. Vol. 30. № 3. P. 625–626.
28. Daviaud D., Boucher J., Gesta S. et al. TNF α upregulates apelin expression in human and mouse adipose tissue // FASEB J. 2006. Vol. 20. № 9. P. 1528–1530.
29. De Visser Y.P., Walther F.J., Laghmani E.H. et al. Apelin attenuates hyperoxic lung and heart injury in neonatal rats // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol. 182. № 10. P. 1239–1250.
30. Geiger K., Muendlein A., Stark N. et al. Hypoxia induces apelin expression in human adipocytes // Horm. Metab. Res. 2011. Vol. 43. № 6. P. 380–385.
31. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 // <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-sopening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>.
32. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // Lancet Respir. Med. 2020. Vol. 8. № 5. P. 475–481.
33. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 18. P. 1708–1720.
34. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // Allergy. 2020.
35. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // Clin. Res. Cardiol. 2020. Vol. 109. № 5. P. 531–538.
36. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10229. P. 1054–1062.
37. Guo W., Li M., Dong Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 // Diabetes Metab. Res. Rev. 2020. e3319.
38. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 497–506.
39. Yang P., Wang X. COVID-19: a new challenge for human beings // Cell. Mol. Immunol. 2020. Vol. 17. № 5. P. 555–557.
40. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // JAMA. 2020.
41. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy // JAMA. 2020.



42. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // JAMA. 2020.
43. Arentz M., Yim E., Klaff L. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State // JAMA. 2020.
44. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. Vol. 323. № 11. P. 1061–1069.
45. Istituto Superiore di Sanita: Report of characteristics of patients died positive for COVID-19 in Italy // https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_17_marzo-v2.pdf.
46. ARNO Diabetes Observatory: Healthcare profile of the Italian diabetic population // <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/5025-rapporto-arno-diabete-2019>.
47. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2 // J. Endocrinol. Invest. 2020. Vol. 43. № 6. P. 867–869.
48. Zoppini G., Fedeli U., Schievano E. et al. Mortality from infectious diseases in diabetes // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2018. Vol. 28. № 5. P. 444–450.
49. Holshue M.L., De Bolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 10. P. 929–936.
50. Center for Systems Science and Engineering. Coronavirus COVID-19 global cases // <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. opens in new tab.
51. 2019 Novel coronavirus outbreak (COVID-19) // <https://www.doh.wa.gov/Emergencies/Coronavirus>. opens in new tab.
52. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M. et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 21. P. 2012–2022.
53. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) // https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200413-sitrep-84-covid-19.pdf?sfvrsn=44f511ab_2/.
54. Эндокринопатии и COVID-19. Неотложные состояния, их профилактика и лечение. М.: ЭНЦ, 2020.
55. Zhou J., Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China // Metabolism. 2020. Vol. 107. ID 154216.
56. Iacobucci G. Covid-19: diabetes clinicians set up social media account to help alleviate patients' fears // BMJ. 2020. Vol. 368. ID m1262.
57. Calton B., Abedini N., Fratkin M. Telemedicine in the time of coronavirus // J. Pain Symptom Manage. 2020. Vol. 60. № 1. P. e12–e14.
58. Smith A.C., Thomas E., Snoswell C.L. et al. Telehealth for global emergencies: implications for coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Telemed. Telecare. 2020. Vol. 26. № 5. P. 309–313.

COVID-19 and Diabetes: What Do We Know about This

M.V. Shinkin¹, L.A. Zvenigorodskaya, MD, PhD, Prof.¹, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}

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

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

Contact person: Mikhail V. Shinkin, jendis@yandex.ru

The COVID-19 pandemic caused by the new coronavirus (CoV), SARS-CoV-2, is characterized by significant morbidity and mortality.

Coronaviruses have a single-stranded RNA genome, which encodes 4–5 structural SARS-CoV proteins, and the similar SARS-CoV-2 (2019-nCoV) begins its life cycle by binding its viral particle via a two-component protein (glycoprotein), which is encoded by the S-segment of the virus genome with ACE2 receptor on the target cell. ACE2 has been found to have affinity for the S-glycoproteins of several corona-viruses, including the SARS-CoV and SARS-CoV-2 viruses, and is thus the point of entry of the virus into the cell. Moreover, it is suggested that SARS-CoV-2 infection can, by suppressing ACE2, lead to toxic excessive accumulation of angiotensin 2 and bradykinin, which causes acute respiratory distress syndrome, pulmonary edema and myocarditis, and severe systemic microcirculatory disorders.

Old age, diabetes, hypertension, and obesity are the risk factors for complications development in patients with COVID-19. At the same time, diabetes itself is associated with various complications, primarily microvascular. Taken in account the current situation, diabetologists are more than ever faced with the task of timely identification of risk factors for the development of these complications of diabetes, their prevention and evaluation of the therapy effectiveness.

Key words: diabetes, pandemic COVID-19, angiotensin converting enzyme 2, apelin



Клинические маски диабетической нейропатии

Е.В. Екушева, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Евгения Викторовна Екушева, ekushevaev@mail.ru

Для цитирования: Екушева Е.В. Клинические маски диабетической нейропатии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 17. С. 34–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-17-34-39

Сахарный диабет (СД) является широко распространенным хроническим заболеванием, при котором наблюдается широкий спектр разнообразных патологических процессов в целом ряде органов и систем организма в результате нарушения метаболических процессов, обусловленных гипергликемией. Диабетическая нейропатия признана самым частым осложнением СД. Эпидемический рост заболеваемости СД наряду с поздней диагностикой его осложнений, в частности диабетической нейропатии, приводит к ранней дезадаптации, значительному снижению качества жизни и инвалидизации пациентов. Поражение периферической нервной системы может протекать латентно или иметь разнообразные клинические маски, которые не позволяют вовремя обнаружить диабетическую нейропатию и своевременно применять патогенетически обоснованные лекарственные средства в соответствии с уровнем доказательности имеющихся рекомендаций – α-липовую, или тиоктовую, кислоту, что является стратегически важным, особенно у больных с более длительным восстановлением и рецидивирующим течением диабетической нейропатии.

Ключевые слова: осложнения сахарного диабета, диабетическая нейропатия, α-липовая кислота

Одной из глобальных медицинских и социально-экономических проблем мирового сообщества является сахарный диабет (СД). Распространенность этого хронического заболевания в популяции достигает 10%, существенно увеличиваясь с возрастом [1, 2]. Распространенность нарушения углеводного обмена (предиабет) в пять раз превышает распространенность СД, что способствует дальнейшему росту заболеваемости [3]. Согласно прогнозам экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), уже к 2030 г. число пациен-

тов с СД будет составлять 552 млн, к 2040 г. – 642 млн [4].

СД является классическим примером междисциплинарной проблемы в клинической практике, поскольку при этом заболевании наблюдается широкий спектр разнообразных патологических процессов в целом ряде органов и систем организма в результате нарушения метаболических процессов, обусловленных гипергликемией, в первую очередь поражение периферической нервной системы на разных уровнях: от спинномозговых корешков до тонких нервных волокон [5], проявляющееся как изолированно, так и в

сочетании с другими хроническими осложнениями СД.

Диабетическая нейропатия представляет собой комплекс полиморфных клинических и субклинических синдромов, характеризующихся очаговым или диффузным поражением волокон периферической и/или автономной нервной системы в результате метаболических, сосудистых и других нарушений, сопутствующих СД, и имеет характерные проявления и течение. Это самое частое осложнение СД, приводящее к нарушению трудоспособности, выраженной дезадаптации, ранней инвалидизации и смерти больных. По данным разных исследований [1, 2, 5, 6], частота диабетических нейропатий среди больных СД варьируется от 25 до 90% в зависимости от используемых критериев диагностики и методологии обследования, в том числе применения электрофизиологических методов и исследования вегетативных функций. Частота встречаемости диабетической нейропатии прогрессивно нарастает по мере увеличения тяжести и длительности СД, возраста пациентов и выраженности гипергликемии. Следует отметить, что на момент установления диагноза у четверти пациентов с СД уже наблюдаются клинические проявления поражения нервной системы. Нередко диабетическая нейропатия развивается за несколько лет до клинической манифестации основного заболевания.

Существуют разные варианты диабетических нейропатий, отличающиеся полиморфными проявлениями,



патогенетическими механизмами, клиническим течением, реакцией на проводимое лечение и прогнозом (табл. 1) [7]. Надо отметить, что при СД могут отмечаться нейропатии недиабетического генеза, в частности хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия или острая болевая нейропатия волокон малого диаметра (индуцированная лечением) [7]. В зависимости от клинического течения диабетические нейропатии подразделяют на острые и хронические (табл. 2) [1, 8].

В повседневной клинической практике у пациентов с СД чаще всего выявляется *хроническая дистальная сенсомоторная полинейропатия*. Согласно оценке экспертов IDF, в 2015 г. частота ее встречаемости достигала 30–40 млн [4]. У больных отмечаются чувствительные, двигательные и вегетативно-трофические нарушения, преимущественно в нижних конечностях, причем доминируют именно сенсорные расстройства в виде нейропатической боли, онемения и разнообразных парестезий. Это обусловлено более ранним поражением тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон и значительно

более поздним и менее выраженным вовлечением в патологический процесс крупных миелинизированных волокон, а также преимущественно аксональным поражением [7, 9]. Сенсорный дефицит может колебаться от легких, выявляемых только при дополнительном обследовании, до тяжелых афферентных расстройств, сочетающихся с двигательными нарушениями. При этом может наблюдаться как безболевого вариант с минимальной клинической симптоматикой и постепенным развитием сенсомоторного дефицита, так и болевой вариант развития диабетической нейропатии, который нередко сочетается с признаками дисфункции вегетативной нервной системы и может носить острый или хронический характер с чередованием периодов ремиссии и обострений. У пациентов с недавно диагностированным СД или плохо контролируемым уровнем глюкозы может развиваться *транзиторная гипергликемическая полинейропатия*, которая достаточно быстро регрессирует после восстановления эугликемии [10]. Следует подчеркнуть, что повторные эпизоды выраженной и длительной гипогликемии

на фоне неадекватной терапии инсулином способны приводить к возникновению сенсомоторной и вегетативной полинейропатии у пациентов с СД [7].

Значительно меньший процент случаев приходится на *острые сенсорные нейропатии*, дебютирующие с нестерпимой жгучей боли в дистальных отделах конечностей, чаще в области стоп, в отсутствие чувствительных нарушений или минимальных проявлений при неврологическом осмотре и двигательных расстройств. Болевой синдром самопроизвольно купируется в течение одного-двух лет [11, 12]. В качестве патогенетического фактора развития этого варианта диабетической нейропатии рассматривается резкое колебание уровня гликемии [11].

У пациентов с СД I типа наблюдается *нейропатия Элленберга*, сопровождающаяся значительной потерей веса и развитием депрессии, поражением тонких и вегетативных волокон на фоне кетоацидоза и других признаков декомпенсации заболевания, и *острая инсулиновая нейропатия*, возникающая после быстрой нормализации уровня глюкозы на фоне адекватной инсули-

Таблица 1. Классификация диабетических нейропатий

Вид	Подвид
1. Генерализованные/диффузные нейропатии	<p>Дистальная симметричная полинейропатия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ с преимущественным поражением тонких (малого диаметра) волокон ■ с преимущественным поражением толстых (большого диаметра) волокон ■ со смешанным поражением тонких и толстых волокон <p>Автономная (вегетативная) нейропатия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ с сердечно-сосудистыми проявлениями (снижение вариабельности ритма сердца, тахикардия покоя, ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия миокарда, внезапная смерть) ■ с желудочно-кишечными проявлениями (диабетический парез желудка, диабетическая энтеропатия, снижение моторики толстой кишки) ■ с урогенитальными проявлениями (диабетическая цистопатия – нейрогенный мочевой пузырь, эректильная дисфункция и сексуальная дисфункция у женщин) ■ с проявлениями в других органах и системах
2. Мононейропатии/множественный мононеврит (атипичные формы)	Изолированное поражение черепно-мозговых или периферических нервов Множественный мононеврит
3. Радикулопатии или полирадикулопатии (атипичные формы)	Радикулоплексопатия (пояснично-крестцовая полирадикулопатия, проксимальная моторная амиотрофия и др.) Торакальная радикулопатия

Таблица 2. Клинические варианты диабетических нейропатий в зависимости от формы и течения

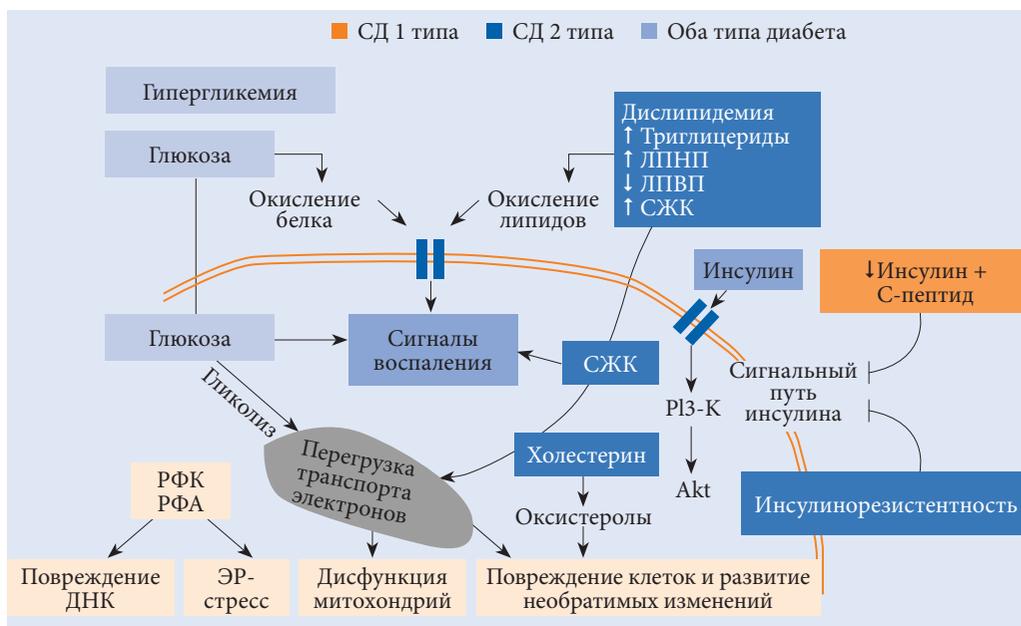
Форма диабетической нейропатии	Острое течение	Хроническое течение
Асимметричная	Краниальные нейропатии Изолированная периферическая нейропатия Радикулоплексопатия	Пояснично-крестцовая радикулопатия Множественные мононейропатии Туннельные нейропатии
Симметричная	Транзиторная гипергликемическая полинейропатия Острая сенсорная полинейропатия	Дистальная сенсомоторная полинейропатия Вегетативная полинейропатия

нотерапии, особенно если предшествующий контроль гликемии был неудовлетворительным [11]. **Хроническая сенсорная диабетическая нейропатия**, напротив, является прогрессирующим необратимым осложнением СД, постепенно развивающимся через несколько лет от начала заболевания. Этот вариант нейропатии, как правило, протекает латентно и диагностируется поздно. Нарушение чувствительности обнаруживается случайно, например при ожоге или травме кожных покровов, развитии язв на стопах в местах наибольшего давления. В дальнейшем отмечаются полиморфные сенсорные расстройства нейропатического характера, в том числе болевой синдром, интенсивность которого значительно варьируется, и синдром беспокойных ног. При последующем прогрессировании патологического процесса к клинической картине добавляются двигательные нарушения в виде мышечной слабости и их постепенной атрофии [12]. К редким формам болевых нейропатий у пациентов с СД относится **диабетическая радикулоплексопатия**, ранее описываемая как диабетическая амиотрофия. Она характеризуется поражением спин-

номозговых нервов, сплетений и корешков, преимущественно на пояснично-крестцовом уровне [13]. Этот вариант чаще наблюдается у больных старше 60 лет, лиц мужского пола с СД 2 типа и легкими нарушениями углеводного обмена [10]. Через несколько дней или недель после возникновения интенсивного болевого синдрома на передней поверхности бедра или в поясничной области развиваются слабость и атрофия передних мышц бедра и тазового пояса вплоть до утраты способности к самостоятельному передвижению. При этом сенсорные расстройства минимальны либо вообще отсутствуют. Данный вариант диабетической нейропатии отличается благоприятным прогнозом. В течение года болевой синдром регрессирует. Восстановление мышечной силы занимает больший период времени – от нескольких месяцев до нескольких лет. У части пациентов сохраняется резидуальный дефект [10]. Существенно реже наблюдаются **фокальные или мультифокальные диабетические нейропатии**. Чаще они протекают остро, могут возникать на любой стадии заболевания, в некоторых случаях их тяжесть коррелирует с уровнем гипергликемии [5].

Среди **краниальных нейропатий** при СД наиболее часто отмечается вариант с поражением глазодвигательного нерва (III), реже отводящего (VI), что приводит к развитию диабетической офтальмоплегии, или других черепно-мозговых нервов [14]. Основными патогенетическими механизмами развития диабетической нейропатии, которые могут сочетаться, являются микроангиопатия, приводящая к ишемическому повреждению нервных волокон и эндотелиальной дисфункции, метаболические расстройства в нейронах и шванновских клетках на фоне накопления нейротоксичного сорбитола и дефицита миоинозитола [5], а также митохондриальная дисфункция, эндоплазматический ретикулярный стресс и развитие необратимых повреждений нейронов (рисунок) [7]. Среди других негативно влияющих факторов указывают оксидативный стресс, гипертриглицеридемию, а также генетические и иммунные факторы [5].

Диагностический скрининг диабетической нейропатии у пациентов с СД необходимо проводить ежегодно независимо от наличия характерных жалоб. Он включает тщательный сбор анамнеза, полноценный неврологический осмотр с исследованием болевой, температурной и вибрационной чувствительности с помощью монофиламента (весом 10 г) и камертона с частотой 128 Гц, а также осмотр стоп, поскольку раннее выявление и дальнейшая адекватная терапия диабетической нейропатии позволяют уменьшить риск развития тяжелых осложнений. Важным диагностическим этапом является тщательное лабораторное обследование для динамического наблюдения за уровнем глюкозы в крови и исключения иных дисметаболических или токсических состояний или заболеваний, своевременная диагностика и коррекция которых может привести к существенному регрессу или значительному уменьшению поражения периферической нервной системы. Для выявления вегетативной недостаточности используют кардиоваскулярные тесты, наиболее чувствительным и простым среди которых признано исследование дыхательной



Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, СЖК – свободные жирные кислоты, PI3 – фосфатидилинозитол-3-киназа, РФК – реактивные формы кислорода, РФА – реактивные формы азота, ЭР – эндоплазматический ретикулум.

Патогенетические механизмы развития диабетической нейропатии



аритмии, когда в процессе регистрации электрокардиограммы больной глубоко вдыхает шесть раз в течение минуты, продолжительность вдоха и выдоха при этом составляет пять секунд. Разница между максимальной (вдох) и минимальной (выдох) частотой сердечных сокращений в норме составляет не менее 10 [10]. К факторам риска развития и прогрессирования диабетической нейропатии при СД помимо возраста, продолжительности заболевания и недостаточного контроля гликемии относят уровень холестерина и триглицеридов, артериальную гипертензию, микрососудистые нарушения и курение [7]. Именно поэтому необходимо также уделять внимание выявлению, коррекции и/или профилактике данных расстройств у больных СД.

Стратегические направления терапии заключаются в лечении СД, включая строгий гликемический контроль, коморбидных заболеваний, коррекции имеющихся факторов риска и соблюдении поведенческих рекомендаций (табл. 3), а также в применении лекарственных средств, влияющих на разные звенья патогенеза диабетической нейропатии и ее симптоматику [15–17].

На сегодняшний день нет убедительных доказательств существования лекарственных средств или методов терапии, которые могли бы предотвратить развитие диабетической

нейропатии. Вместе с тем основным условием стабилизации и регресса поражения периферической нервной системы признана нормализация уровня глюкозы в крови, при этом показатель гликозилированного гемоглобина должен быть менее 7% [3]. Особенно важно в этой связи выявлять пациентов с предиабетом и поражением нервных волокон, поскольку ранняя коррекция наиболее эффективна в данной популяции. В частности, в исследовании DCCT с участием более 1000 пациентов с СД 1 типа показано, что на фоне интенсивной инсулинотерапии частота развития нейропатии и микроангиопатий через шесть с половиной лет была на 60% ниже, чем при использовании традиционной терапии инсулином [18]. Аналогичные результаты получены в широкомасштабном исследовании UKPDS с участием более 5000 больных СД 2 типа, уровень глюкозы которых поддерживался ниже 6 ммоль/л. К концу девятого года исследования частота диабетической нейропатии у них была на 16%, а к концу 15-го года – на 40% ниже, чем у пациентов с более высоким уровнем глюкозы (≤ 15 ммоль/л) [18].

Важным патогенетическим направлением терапии диабетической нейропатии является восстановление анатомической целостности и функциональной активности нервного волокна, что напрямую влияет

на улучшение проведения нервного импульса и в свою очередь приводит к снижению выраженности симптомов, предотвращает прогрессирование нейропатии и способствует повышению качества жизни пациентов. В качестве патогенетической терапии, направленной на основные механизмы развития диабетической нейропатии, рассматриваются различные препараты. Среди них только α -липоевая, или тиоктовая, кислота доказала эффективность в многочисленных экспериментальных и клинических рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях с уровнем рекомендаций класса А [19–21].

Альфа-липоевая кислота представляет собой естественный метаболит, мощный эндогенный антиоксидант, кофактор важнейших митохондриальных ферментных комплексов, принимающих участие в процессах окислительного метаболизма в условиях нормального функционирования клетки [1, 22].

История открытия α -липоевой кислоты в 1937 г. и ее выделения в 1951 г. связана с именами двух американских биохимиков – Е.Е. Snell и Lester J. Reed [1]. Впервые в качестве лекарственного средства α -липоевая кислота была использована немецкими клиницистами в 1959 г. для лечения больного с острым отравлением бледной поганкой [1]. Впоследствии они с успехом ис-

Таблица 3. Поведенческие рекомендации для пациентов с сахарным диабетом

Показатель	Описание
<i>Образ жизни</i>	
Диета	Уменьшение потребления животных жиров (красное мясо один раз в неделю, молочные продукты с низким содержанием жира), рафинированных углеводов, увеличение потребления растительных жиров (ненасыщенные жирные кислоты – оливковое масло) Снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут Снижение потребления алкоголя (< 30 г/сут для мужчин и < 20 г/сут для женщин*)
Умеренная физическая активность	Регулярно, не менее 30–40 минут в течение не менее пяти – семи дней в неделю
<i>Коррекция факторов риска</i>	
Контроль массы тела	Индекс массы тела 20–25 кг/м ² , окружность талии менее 102 см для мужчин и менее 88 см для женщин
Курение	Полное прекращение
Контроль уровня артериального давления	Целевой уровень для лиц от 18 до 65 лет – 120–130/70–80 мм рт. ст., старше 65 лет – 130–140/70–80 мм рт. ст.
Контроль липидного спектра	Целевой уровень холестерина < 4,5 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности < 2,5 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности > 1,0 ммоль/л для мужчин и > 1,3 ммоль/л для женщин, триглицеридов < 1,7 ммоль/л
Контроль реологических показателей крови и гемостаза	Показатели протромбинового времени, протромбинового индекса, международного нормализованного отношения и активированное частичное тромбопластиновое время

* Не более 14/7 единиц в неделю для мужчин/женщин (1 единица = 125 мл вина или 250 мл пива).



пользовали этот препарат для лечения нейропатической боли у пациентов с СД [23].

В настоящее время доказан большой спектр мультимодалных механизмов действия α -липоевой кислоты [19, 24, 25]:

- прямое влияние на метаболизм глюкозы и липидов (посредством активации транспортеров глюкозы 1 и 4 типов в инсулинозависимых тканях, фосфорилирование тирозиновых остатков инсулиновых рецепторов);
- антиоксидантное действие (элиминация и снижение продукции свободных радикалов, регенерация эндогенных антиоксидантов – глутатиона, витаминов E и C);
- метаболический эффект (кофермент комплексов окислительного декарбоксилирования пируватдегидрогеназы и подавление пируваткарбоксилазы, участие в энергообразовании);
- влияние на эндотелиальную дисфункцию (ингибирование экспрессии молекул межклеточной адгезии, сосудистого эндотелия и адгезии моноцитов к эндотелиоцитам интимы, блокирование активации и поступления в ядро клеток эндотелия транскрипционного ядерного фактора каппа B);
- противовоспалительное действие (снижение уровня интерлейки-

нов 6 и 17, пролиферации T-клеток и подавление активности естественных киллеров).

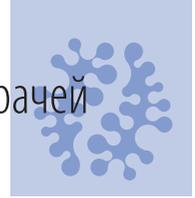
Метаанализ результатов рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований ALADIN I, II, III, SYDNEY, NATHAN II и др. убедительно продемонстрировал клиническую эффективность α -липоевой кислоты при диабетической полинейропатии в виде существенного уменьшения выраженности неврологического дефицита и значимого улучшения результатов электрофизиологического исследования [19, 26–29]. Важно отметить, что оптимальной терапевтической, клинически эффективной и безопасной суточной дозой α -липоевой кислоты как при парентеральном, так и пероральном применении является доза 600 мг. Внутривенное введение данного лекарственного средства на протяжении двух недель ассоциируется с существенным уменьшением неврологического дефицита, развившегося вследствие сахарного диабета. Лечение болевого синдрома является необходимым компонентом терапии пациентов с диабетической нейропатией. Оно позволяет восстановить или улучшить функционирование больного и качество его жизни. Полное купирование боли не всегда достижимо, поэтому хорошим результатом считается уменьшение ее выраженности на 50%. К средствам симптоматической терапии с доказанной эффек-

тивностью, а также наилучшим соотношением безопасности и переносимости относят антиконвульсанты – модуляторы кальциевых каналов, габапентиноиды (габапентин и прегабалин), антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин и венлафаксин) [7]. При выборе лекарственного средства помимо доказанной эффективности, безопасности и переносимости следует учитывать профиль и возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, другой терапии и опыта таковой.

Эпидемический рост заболеваемости СД наряду с поздней диагностикой его осложнений, в частности диабетической нейропатии, приводит к ранней дезадаптации, значительному снижению качества жизни и инвалидизации пациентов. Поражение периферической нервной системы может протекать латентно или иметь разнообразные клинические маски, которые не позволяют клиницистам вовремя обнаружить диабетическую нейропатию и своевременно применять патогенетические лекарственные средства в соответствии с уровнем доказательности имеющихся рекомендаций – α -липоевую кислоту, что является стратегически важным у пациентов с СД, особенно при необходимости более длительного восстановления и рецидивирующем течении диабетической нейропатии. ☼

Литература

1. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 4. P. 956–962.
2. Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials // *Curr. Diab. Rep.* 2014. Vol. 14. № 9. P. 528.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
4. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. Vol. 138. P. 271–281.
5. Sasaki H., Kawamura N., Dyck P.J. et al. Spectrum of diabetic neuropathies // *Diabetol. Int.* 2020. Vol. 11. № 2. P. 87–96.
6. Thomas P.K. Classification of the diabetic neuropathies // *Diabetic Neuropathy* / ed. by F.A.E. Gries, P.A. Low, D. Ziegler. Stuttgart: Thieme, 2003. P. 175–177.
7. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. № 1. P. 136–154.
8. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies // *Med. Clin. North Am.* 2004. Vol. 88. № 4. P. 947–999.
9. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.



10. Левин О.С. Диабетическая полинейропатия: современные подходы к диагностике и патогенетической терапии // Клиницист. 2013. № 2. С. 54–62.
11. Siddique N., Durcan R., Smyth S. et al. Acute diabetic neuropathy following improved glycaemic control: a case series and review // Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep. 2020. Vol. 2020. ID 19-0140.
12. Dyck P.J.B., Dyck P.J. Diabetic polyneuropathy // Diabetic neuropathy / ed. by P.J. Dyck, P.K. Thomas. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999. P. 255–278.
13. Dyck P.J. Diabetic radiculoplexus neuropathies // Neurological therapeutics: principles and practice / ed. by J.H. Noseworthy, M. Dunitz. 2003. P. 2007–2010.
14. Lajmi H., Hmaied W., Ben Jalel W. et al. Oculomotor palsy in diabetics // J. Fr. Ophtalmol. 2018. Vol. 41. № 1. P. 45–49.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011 // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. Suppl. 1. P. S11–61.
16. Hartemann A., Attal N., Bouhassira D. et al. Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management // Diabetes Metab. 2011. Vol. 37. № 5. P. 377–388.
17. Williams B., Mancía G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.
18. Nathan D.M., Group D.E.R. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 1. P. 9–16.
19. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // Int. J. Endocrinol. 2012. Vol. 2012. ID 456279.
20. Garcia-Alcala H., Santos Vichido C.I., Islas Macedo S. et al. Treatment with α -lipoic acid over 16 weeks in type 2 diabetic patients with symptomatic polyneuropathy who responded to initial 4-week high-dose loading // J. Diabetes Res. 2015. Vol. 2015. ID 189857.
21. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
22. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // Diabetes Metab. Res. Rev. 2011. Vol. 27. № 7. P. 620–628.
23. Bock E., Schneeweiss J. Ein Beitrag zur Therapie der neuropathia diabetica // Munch. Med. Wochenschr. 1959. Vol. 101. P. 1911–1192.
24. Lee W.Y., Orestes P., Latham J. et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. № 30. P. 9500–9509.
25. Grasso S., Bramanti V., Tomassoni D. et al. Effect of lipoic acid and α -glyceryl-phosphoryl-choline on astroglial cell proliferation and differentiation in primary culture // J. Neurosci. Res. 2014. Vol. 92. № 1. P. 86–94.
26. Mijnhout G.S., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? // Neth. J. Med. 2010. Vol. 68. № 4. P. 158–162.
27. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha lipoic acid in diabetic neuropathy // Free Radic. Res. 1999. Vol. 31. № 3. P. 171–179.
28. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
29. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // Eur. J. Endocrinol. 2012. Vol. 167. № 4. P. 465–471.

Clinical Masks of Diabetic Neuropathy

E.V. Ekusheva, MD, PhD, Prof.

Academy of Postgraduate Education under the Federal State Budgetary Institution Federal State Budgetary Unit 'Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency'

Contact person: Eugeniya V. Ekusheva, ekushevaev@mail.ru

Diabetes mellitus (DM) is a widespread chronic disease in which a wide range of various pathological processes are observed in a number of organs and systems of the body as a result of metabolic disorders caused by hyperglycemia. Diabetic neuropathy is the most common complication of DM. The epidemic increase in the incidence of DM along with the late diagnosis of its complications, in particular, diabetic neuropathy, leads to early maladaptation, a significant decrease in the quality of life and disability of these patients. Damage to the peripheral nervous system can occur latently or have a variety of clinical masks that do not allow clinicians to detect diabetic neuropathy in time and use pathogenetically based drugs in time in accordance with the level of evidence of the available recommendations – α -lipoic or thioctic acid, which is strategically important in treatment of patients with DM, especially patients with longer recovery and especially with a relapsing course of diabetic neuron patii.

Key words: complications of diabetes mellitus, diabetic neuropathy, α -lipoic acid



Современная парадигма ведения больных гипотиреозом

Н.М. Платонова, д.м.н.

Адрес для переписки: Надежда Михайловна Платонова, doc-platonova@inbox.ru

Для цитирования: Платонова Н.М. Современная парадигма ведения больных гипотиреозом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 17. С. 40–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-17-40-46

Гипотиреоз одно из часто встречаемых эндокринных заболеваний. В статье представлены современные данные о распространенности гипотиреоза, обсуждаются вопросы этиологии и клинических особенностей течения заболевания. Особое внимание уделяется принципам заместительной терапии в зависимости от возраста и физиологического состояния. Проанализированы также факторы, влияющие на степень компенсации гипотиреоза, и причины коррекции терапии.

Ключевые слова: гипотиреоз, заместительная гормональная терапия, левотироксин

Введение

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в формировании и развитии организма. У взрослых они участвуют в регуляции функции и метаболизма практически всех систем. Тиреоидные гормоны реализуют свои эффекты через связывание с ядерными рецепторами и их ко-регуляторами.

Дефицит гормонов щитовидной железы в результате врожденного или приобретенного нарушения функции щитовидной железы ассоциируется с таким клиническим синдромом, как гипотиреоз.

В течение многих лет золотым стандартом лечения гипотиреоза считается левотироксин (L-T₄). Это наиболее эффективный препарат с удобным режимом приема – один раз в день. Последнее обусловлено длительным периодом полувыведения.

У большинства пациентов такая терапия приводит к устранению симптомов гипотиреоза. Однако некоторые больные считают, что

терапия L-T₄ неэффективна для восстановления здоровья.

В данной статье рассмотрены причины и симптомы гипотиреоза, факторы, влияющие на эффективность заместительной терапии, особенности подбора лечения в определенных группах, таких как пожилые пациенты, беременные.

Эпидемиология

Гипотиреоз является одним из самых распространенных заболеваний эндокринной системы. Согласно данным ряда эпидемиологических исследований, распространенность манифестного гипотиреоза варьируется в зависимости от популяции. Так, в США она составляет 0,3–7,0%, в Европе – 0,2–3,0%. Субклинический гипотиреоз встречается у 10% женщин и 3% мужчин [1–3]. Общая заболеваемость гипотиреозом увеличивается с возрастом [4]. Гипотиреоз может не только сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет 1 типа, надпочечни-

вая недостаточность, аутоиммунная атрофия слизистой желудка и целиакия, но и являться компонентом аутоиммунных полигландулярных синдромов [5, 6].

Этиология и классификация

В зависимости от этиологической причины выделяют первичный (дефицит гормонов щитовидной железы), вторичный (нарушение образования или секреции тиреотропного гормона (ТТГ) аденогипофизом), третичный (поражение гипоталамических центров, секретирующих тиролиберин) и периферический (резистентность периферических тканей к действию тиреоидных гормонов). Центральные (включая вторичный и третичный) и периферический гипотиреоз встречаются крайне редко [7].

У взрослых наиболее распространенной причиной гипотиреоза является хронический аутоиммунный тиреоидит, известный как тиреоидит Хашимото. Он характеризуется деструкцией клеток щитовидной железы под влиянием клеточно- и антитело-опосредованных иммунных процессов. При хроническом аутоиммунном тиреоидите в крови, как правило, обнаруживают антитела к разным антигенам щитовидной железы. Наиболее часто определяются антитела к тиреопероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ). У 10–15% пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом антитела в сыворотке крови не определяются [8, 9]. К сожалению, методы ле-



чения, которые могли бы воздействовать на иммунное воспаление в щитовидной железе, в настоящее время не разработаны. На данном этапе мы можем влиять лишь на результат аутоиммунного тиреоидита – гипотиреоз.

Другими частыми причинами гипотиреоза являются операции на щитовидной железе и терапия радиоактивным йодом.

Кроме того, ряд препаратов, такие как амиодарон, лития карбонат, вызывают гипотиреоз вследствие нарушения синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов [10, 11]. В ряде исследований показано, что у получавших сунитиниб, интерферон α , галидомид, некоторые моноклональные антитела, противэпилептические препараты и препараты второй линии лечения туберкулеза также развивался первичный гипотиреоз [12, 13].

На долю центрального гипотиреоза приходится не более 5% случаев [14]. Он обусловлен недостаточностью секреции ТТГ гипофизом и развивается при воспалительных, травматических или деструктивных поражениях гипоталамо-гипофизарной области (некроз, опухоль, кисты, кровоизлияние, хирургическое вмешательство, облучение).

Периферический гипотиреоз обусловлен резистентностью тканей к тиреоидным гормонам. Считается, что данное заболевание вызвано мутацией генов рецепторов тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3), что лежит в основе генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам всех тканей-мишеней. При клиническом эутиреозе уровни ТТГ, T_4 и T_3 повышены. Диагноз подтверждается с помощью клинических и генетических методов исследования [15]. По степени тяжести гипотиреоз подразделяют на три вида:

- субклинический (или латентный) – клинические симптомы могут отсутствовать или быть слабо выраженными, в крови определяется повышенный уровень ТТГ при нормальных показателях ТГ;
- манифестный – сопровождается клиническими проявлениями,

в крови определяется повышенный уровень ТТГ и сниженный уровень ТГ;

- тяжелый (длительно существующий) с исходом в гипотиреоидную (микседематозную) кому.

Клиническая картина

Клинические проявления гипотиреоза варьируются в широких пределах – от полного их отсутствия до жизнеугрожающего состояния, такого как микседематозная кома. Микседематозная кома относится к редким заболеваниям. Она является результатом длительного и тяжелого гипотиреоза. Как правило, это состояние развивается у нелеченых или недостаточно леченных больных. Микседематозная кома приводит к изменению психического статуса, гипотермии, прогрессирующей летаргии и брадикардии и в конечном итоге к синдрому полиорганной дисфункции и смерти. Своевременное распознавание гипотиреоза и проведение заместительной терапии быстро устраняет симптомы и обменные нарушения, ассоциированные с ним [16].

Клинические проявления зависят не только от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, но и от возраста пациента, пола, наличия сопутствующих заболеваний, а также от времени, прошедшего с манифестации заболевания до постановки диагноза.

В целом для гипотиреоза характерны неспецифичность клинической картины, а также нарушение функции многих органов и систем. Наиболее выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы происходят при тяжелом течении первичного гипотиреоза. Классическим проявлением признаны брадикардия, диастолическая артериальная гипертензия, кардиомегалия, сердечная недостаточность. В полости перикарда может накапливаться трансудат, его количество, как правило, не больше 15–150 мл. Перикардит нередко сочетается с другими проявлениями полисерозита – плевральным выпотом и асцитом [17]. При тяжелом течении заболевания формируется микседематозное

сердце с недостаточностью кровообращения. Кроме того, у пациентов с гипотиреозом часто отмечаются такие факторы риска, как сердечно-сосудистые катастрофы в анамнезе, застойная сердечная недостаточность, метаболические нарушения – абдоминальное ожирение, дислипидемия [18].

Со стороны желудочно-кишечного тракта помимо отека и атрофии слизистой оболочки наблюдается снижение его моторной функции, часто определяется гипо- или ахлоргидрия. Нарушение моторики органов желудочно-кишечного тракта приводит к развитию дискинезии желчных путей с образованием камней, атоническим запорам, в тяжелых случаях – кишечной непроходимостью. Иногда наблюдается гепатомегалия.

Нередко развивается анемия (нормо- или гипохромная, железодефицитная, B_{12} -дефицитная), что усиливает дистрофические изменения миокарда и еще более нарушает гемодинамику.

Снижение агрегационной способности тромбоцитов, плазменного уровня фактора фон Виллебранда и фактора Кристмаса в сочетании с повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость [19–21].

Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата представлены артралгиями, ригидностью мышц, выпотом в суставных полостях.

Со стороны периферической нервной системы наблюдаются парестезии, невралгии, гипорефлексия. Нарушение половой функции у женщин нередко характеризуется меноррагией, обильными и продолжительными менструациями.

При вторичном гипотиреозе щитовидная железа лишена стимулирующего воздействия ТТГ. Как показывает практика, существенные клинические различия между выраженными формами первичного и вторичного гипотиреоза отсутствуют. Вторичный гипотиреоз может осложняться другими гипоталамо-гипофизарными нарушениями. Следовательно, будут отмечаться и их признаки.



Таким образом, многие пациенты, особенно с незначительной недостаточностью функции щитовидной железы, вообще могут не предъявлять жалоб. У некоторых больных гипотиреоз может маскироваться под другие патологии, что затрудняет его диагностику.

Диагностика первичного гипотиреоза

Для исключения гипотиреоза определяется уровень ТТГ. Это наиболее важный тест для диагностики нарушения функции щитовидной железы. При необходимости дополнительно исследуется уровень свободного T_4 (св. T_4). При явном гипотиреозе концентрация ТТГ повышена (чаще всего используется референсный интервал 0,4–4,0 мЕд/л), содержание св. T_4 снижено, при субклиническом – концентрация ТТГ повышена, а уровень св. T_4 в пределах нормы. Следует отметить, что при впервые выявленном субклиническом гипотиреозе для подтверждения его стойкого характера рекомендуется повторное определение уровней ТТГ и св. T_4 через два-три месяца, поскольку в ряде случаев повышение ТТГ может быть транзиторным и вызвано рядом причин. Необходимо отметить, что вторичный или третичный гипотиреоз (центральный) характеризуется нормальным или сниженным содержанием ТТГ (редко незначительно повышенным) при сниженной концентрации св. T_4 . Соответственно, измерение св. T_4 важно как для диагностики центрального гипотиреоза, так и для оценки эффективности заместительной терапии [22, 23].

Гипотиреоз у беременных диагностируется при однократном превышении ТТГ верхнего триместр-специфического норматива. В руководстве по диагностике первичного гипотиреоза Американской тиреологической ассоциации предложены следующие референсные значения ТТГ по триместрам беременности: в первом – от 0,1 до 2,5 мЕд/л, во втором – от 0,2 до 3,0 мЕд/л,

в третьем – от 0,3 до 3,5 мЕд/л. Если триместр-специфические референсные интервалы не обновлены, в качестве верхнего значения ТГ допустимо использовать 4,0 мЕд/л [24]. Последнее справедливо для Российской Федерации. Манифестный гипотиреоз у беременных устанавливается при превышении концентрации ТТГ целевого триместр-специфического диапазона, но менее 10 мЕд/л и снижении содержания св. T_4 , при уровне ТТГ более 10 мЕд/л независимо от уровня св. T_4 . При субклиническом гипотиреозе у беременных концентрация ТТГ повышена (более целевого триместр-специфического диапазона, но менее 10 мЕд/л), св. T_4 и св. T_3 в норме. Определение антител к ТПО не является необходимым, но предпочтительно для подтверждения аутоиммунного процесса в щитовидной железе как причины первичного гипотиреоза [25].

Скрининг

Несмотря на высокую распространенность гипотиреоза, его простую диагностику и дешевое лечение, не было достигнуто единого мнения по поводу необходимости скрининга ТТГ в конкретных популяциях. Несколько организаций, в том числе Американская тиреологическая ассоциация, Американская ассоциация клинических эндокринологов и Латиноамериканское общество щитовидной железы, рекомендуют проводить скрининг у лиц старше 60 лет, женщин, планирующих беременность, лиц с высоким риском развития гипотиреоза (пациентов с сахарным диабетом 1 типа, имеющих в анамнезе заболевания щитовидной железы, облучение области шеи, прием лекарственных препаратов, таких как амиодарон, лития карбонат, интерферон α , моноклональные клетки и др.) [23, 26].

Лечение

Левотироксин натрия является препаратом выбора для лечения разных форм гипотиреоза. При манифестном гипотиреозе показана заместительная терапия

левотироксином в средней дозе 1,6–1,8 мкг/кг [22, 26].

При начале заместительной терапии необходимо учитывать такие факторы, как вес пациента, беременность, степень повышения уровня ТТГ, возраст, общее состояние здоровья, включая наличие сердечно-сосудистой патологии. Пациентам моложе 50 лет в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний можно назначать полную дозу L- T_4 . У лиц моложе 50 лет, но с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у лиц старше 50 лет начинать лечение следует с дозы 25 мкг (0,025 мг) в день под контролем состояния и уровня ТТГ через шесть – восемь недель. Далее доза постепенно титруется до достижения клинического и биохимического эутиреоидного состояния. По его достижении исследование ТТГ проводят раз в 6–12 месяцев. У пациентов с аритмией иногда не удается достичь эутиреоидита, не ухудшая состояния сердечно-сосудистой системы. В таких случаях допускается сохранение слегка повышенных значений ТТГ [22, 27].

Для пожилых пациентов обычно требуется меньшая доза левотироксина, иногда менее 1 мкг/кг/сут. Следует помнить, что нормальный уровень ТТГ у пожилых пациентов несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет, поэтому в качестве целевых могут быть выбраны более высокие значения.

У некоторых пациентов с впервые выявленной или декомпенсированной надпочечниковой недостаточностью может отмечаться компенсаторное повышение уровня ТТГ независимо от наличия антител к ткани щитовидной железы, которое не следует расценивать как проявление первичного гипотиреоза и которое не требует назначения левотироксина. Данные изменения связаны с потерей ингибирующего действия глюкокортикостероидов на секрецию тиреотропного гормона. В связи с этим при выявлении надпочечниковой недостаточности и первичного гипотиреоза в первую очередь назначают минералоглюкокортикостероиды. Препара-



раты левотироксина добавляют в случае необходимости после компенсации надпочечниковой недостаточности [28].

Оценка динамики клинических симптомов может быть полезной при проведении заместительной терапии гипотиреоза. Однако в силу низкой специфичности использовать ее для определения компенсации гипотиреоза в отрыве от биохимических показателей не рекомендуется. Клинические проявления необходимо анализировать в комплексе с уровнем ТТГ, сопутствующей патологией и другими факторами [6, 22, 23].

При субклиническом гипотиреозе тактика ведения пациентов может быть различной. Лицам 70 лет и старше при уровне ТТГ менее 10 мЕд/л левотироксин натрия назначается при наличии симптомов, ассоциированных с гипотиреозом. Через три-четыре месяца по достижении биохимического эутиреоидного состояния необходима оценка ответа на проводимую терапию. При сохранении исходной симптоматики L-T₄ должен быть отменен. Для пациентов 70 лет и моложе при уровне ТТГ 10 мЕд/л и более терапия L-T₄ целесообразна даже в отсутствие каких-либо симптомов. Пациентам старческого возраста при ТТГ меньше 10 мЕд/л рекомендовано динамическое наблюдение без назначения L-T₄, при ТТГ более 10 мЕд/л – терапия левотироксином при выраженных симптомах гипотиреоза или высоком сердечно-сосудистом риске [22].

Женщинам с гипотиреозом следует определять уровень ТТГ сразу при подтверждении беременности и каждые четыре недели во время первой ее половины, а также хотя бы один раз с 26-й по 30-ю неделю. Если беременная уже получает L-T₄, его дозу увеличивают на 30–50%. Целью терапии гипотиреоза во время беременности является поддержание уровня ТТГ в пределах триместр-специфических референсных интервалов.

При выявлении субклинического гипотиреоза, развившегося на фоне беременности, подтверждения его стойкого характера

не требуется. Согласно современным рекомендациям, терапия L-T₄ показана беременным с антителами к ТПО и уровнем ТТГ, превышающим верхний триместр-специфический норматив, и с отсутствием антител к ТПО, но с ТТГ 10 мЕд/л и более. При наличии антител к ТПО и уровне ТТГ выше 2,5 мЕд/л, но ниже верхнего триместр-специфического интервала, а также в отсутствие антител к ТПО и при уровне ТТГ выше верхнего триместр-специфического интервала, но ниже 10 мЕд/л вопрос о целесообразности заместительной терапии рассматривается в каждом конкретном случае отдельно. Следует отметить, что терапия L-T₄ не рекомендуется беременным в отсутствие антител к ТПО и при уровне ТТГ ниже верхнего триместр-специфического норматива [29].

Определение общих тиреоидных гормонов во время беременности неинформативно, так как их уровень зависит от T₄-связывающего глобулина, содержание которого в сыворотке крови увеличивается в первом триместре беременности и остается высоким до родов [30]. Концентрация св. T₄ также увеличивается к концу первого триместра беременности и может превышать верхнюю границу нормы, определяя снижение уровня ТТГ. Концентрация св. T₃ повышается, но обычно не превышает нормального уровня. На протяжении второго и третьего триместров уровни св. T₄, св. T₃ и ТТГ постепенно возвращаются к исходным.

Особенности приема препаратов левотироксина натрия

Левотироксин натрия при приеме внутрь всасывается исключи-

тельно в верхнем отделе тонкой кишки. Поскольку пища снижает абсорбцию L-T₄, его рекомендуется принимать как минимум за 30–60 минут до завтрака или на ночь (через два часа и более после приема пищи) [23, 31–33].

После всасывания более 90% препарата связывается с белками сыворотки крови (тироксин-связывающими глобулином, преальбумином и альбумином). В разных тканях происходит монодейдирование примерно 80% левотироксина натрия с образованием T₃ и неактивных продуктов. Метаболиты выводятся через почки и кишечник.

Эффект развивается через три – пять дней от начала терапии.

Так как в периферических тканях происходит конверсия T₄ в T₃, который активнее в три – пять раз, терапия L-T₄ способна обеспечить организм достаточным количеством тиреоидных гормонов.

Длительный период полувыведения препарата (около семи дней) позволяет принимать его один раз в день. Это обеспечивает поддержание стабильного уровня как T₄, так и T₃. Отличие препаратов, содержащих лиотиронин, состоит в скорости развития эффекта и обусловлено разными фармакокинетическими параметрами T₃ и T₄ (табл. 1).

Не рекомендуется совмещать прием L-T₄ и других препаратов и добавок, которые снижают его всасывание (препараты кальция, железа, ингибиторы протонной помпы). Между приемом L-T₄ и таких препаратов должен соблюдаться четырехчасовой интервал. Необходимо напомнить, что целью терапии первичного гипотиреоза служит восстановление физиче-

Таблица 1. Фармакокинетические параметры тиреоидных гормонов после однократного приема левотироксина натрия

Параметры	L-T ₄	L-T ₃
Время до начала действия, ч	48–72	6–12
Период полувыведения, дн	6–7	1–2
Пик действия, дн	9–10	2–3
Продолжительность действия, дн	10–15	5–10



ского и психологического благополучия и поддержание уровня ТТГ в пределах референсных значений (0,4–5,0 мЕд/л) [34], вторичного гипотиреоза – поддержание уровня св. T_4 в верхней трети интервала нормальных значений.

Ситуации, требующие переоценки дозы

Несмотря на доступные методы диагностики и лечения гипотиреоза, от 35 до 60% пациентов, получающих левотироксин натрия, не достигают целевого диапазона ТТГ [35]. Результаты ретроспективного исследования, проведенного в Великобритании, свидетельствуют, что после пяти лет приема $L-T_4$ почти у 6% пациентов концентрация ТТГ была ниже 0,1 мЕд/л и более чем у 10% – выше 10,0 мЕд/л [36]. Среди факторов, препятствующих достижению пациентами целевых показателей терапии, указывают назначение или прием неадекватных доз препарата, переход с одного препарата $L-T_4$ на другой, прием лекарственных средств и добавок, влияющих на его всасывание, сопутствующие заболевания и несоблюдение режима терапии. При проведении заместительной терапии и приеме таких препаратов, как холестирамин, железа

сульфат, антациды, замедляется абсорбция и ускоряется разрушение и выведение T_4 , что может привести к декомпенсации гипотиреоза (табл. 2) [2, 37, 38]. Так, женщинам с гипотиреозом, которым назначают менопаузальную гормональную терапию эстрогенами, для поддержания нормальной концентрации ТТГ может понадобиться большая доза левотироксина натрия.

Пациентов, у которых доза $L-T_4$ существенно превышает предполагаемую заместительную, целесообразно обследовать на предмет исключения желудочно-кишечных заболеваний, таких как гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит и целиакия.

При возникновении аллергии или непереносимости $L-T_4$ целесообразно изменение дозы или самого препарата $L-T_4$. Развитие непереносимости или аллергии собственно на молекулу $L-T_4$, которая не отличается по структуре от эндогенного гормона, вряд ли возможно. Непереносимость потенциально может возникать на наполнители препаратов. Например, одним из часто используемых вспомогательных веществ является лактоза – олигосахарид, входящий в состав молока пра-

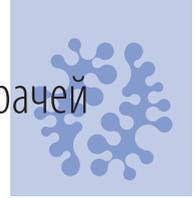
ктически всех млекопитающих, в том числе человека. Установлено, что 75% популяции страдает гиполактазией разной степени тяжести. Клиническим проявлением недостаточности лактозы является бродильная диспепсия. Отсутствие лактозы в составе вспомогательных веществ левотироксина натрия компании «Берлин – Хеми/А. Менарини» обеспечивает оптимальное всасывание и отсутствие нежелательных явлений у лиц с лактозной недостаточностью. Это позволяет минимизировать риск непереносимости терапии, а также повысить комплаентность пациентов. Кроме того, замена лактозы на другие вспомогательные вещества повышает стабильность левотироксина, поддерживает активность действующего вещества при длительном хранении, что особенно важно учитывать при выборе заместительной терапии во время беременности [39].

Комбинированная заместительная терапия

В последние годы вновь возрос интерес к комбинированной заместительной терапии гипотиреоза левотироксином и лиотиронином. Ранее было показано, что у пациентов с гипотиреозом на фоне монотерапии левотироксином натрия по сравнению со здоровыми людьми чаще встречаются психологические и когнитивные нарушения, плохое самочувствие. Обсуждается возможность использования лиотиронина при таких заболеваниях, как тканевой гипотиреоз, синдром эутиреоидной патологии, при котором нарушается периферическое дейодирование T_4 в T_3 , патологических состояниях, связанных с нарушением работы 5-дейодиназы 1, катализирующей периферическую конверсию T_4 в T_3 , и 5-дейодиназы 2, при приеме β -блокаторов. Вопрос о целесообразности и безопасности добавления T_3 к монотерапии $L-T_4$ до настоящего времени остается спорным, поскольку полностью не изучены отдаленные последствия длительного применения T_3 у пациентов с гипоти-

Таблица 2. Ситуации, требующие переоценки дозы $L-T_4$

Коррекция дозы	Принимаемый препарат, пищевые добавки или состояние пациента	Эффект
Увеличение	Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, сертралин	Усиление печеночного метаболизма T_4 и T_3
	Холестирамин, сукральфат, алюминия гидроксид, железа сульфат, карбонат кальция, соя, пищевые волокна	Нарушение кишечной абсорбции T_4
	Беременность, эстроген-содержащие препараты, тамоксифен, ралоксифен, митотан	Увеличение уровня тироксин-связывающего глобулина
	Состояние после хирургического лечения или терапия ^{131}I	Уменьшение продукции T_4 оставшейся тиреоидной тканью
Уменьшение	Старение	Уменьшение клиренса T_4



реозом. Кроме того, имеющиеся в настоящее время препараты содержат дозу T_3 , превышающую физиологическую, а фармакокинетика препаратов не обеспечивает постепенное поступление T_3 в кровь и может привести к нефизиологическим пикам данного гормона.

В клинических рекомендациях Европейской тиреоидной ассоциации подчеркивается, что комбинированная терапия $L-T_4$ и $L-T_3$ может быть рекомендована в ка-

честве экспериментального подхода у комплаентных пациентов, получающих $L-T_4$, при сохраняющихся жалобах, несмотря на нормализацию ТТГ, при условии исключения других хронических и сопутствующих аутоиммунных заболеваний, которые могут быть их причиной.

Комбинированная терапия не показана при беременности и наличии сердечной патологии.

Терапию $L-T_4$ и $L-T_3$ следует начинать исходя из соотношения $L-T_4$

и $L-T_3$ как 13:1 и 20:1. В отсутствие улучшения состояния в течение трех месяцев комбинированную терапию следует отменить [40].

Заключение

Гипотиреоз является важной клинической проблемой, несмотря на достигнутые результаты в его диагностике и лечении. Для подбора оптимальной заместительной терапии требуются глубокие знания в области физиологии и клинической фармакологии. 🌐

Литература

1. *Asvold B.O., Vatten L.J., Bjørø T.* Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT study in Norway // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 169. № 5. P. 613–620.
2. *Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C.* The Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. № 4. P. 526–534.
3. *Garmendia Madariaga A., Santos Palacios S., Guillen-Grima F., Galofre J.C.* The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. № 3. P. 923–931.
4. *Aoki Y., Belin R.M., Clickner R. et al.* Serum TSH and total in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Survey (NHANES 1999–2002) // *Thyroid.* 2007. Vol. 17. № 12. P. 1211–1223.
5. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
6. Сборник методических рекомендаций / под ред. Е.А. Трошиной. М.: Триада, 2017.
7. *Persani L.* Clinical review: central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 9. P. 3068–3078.
8. *Effraimidis G., Strieder T.G.A., Tijssen J.G.P., Wersinga W.M.* Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study // *Eur. J. Endocrinol.* 2011. Vol. 164. № 1. P. 107–113.
9. *Walsh J.P., Bremner A.P., Feddema P. et al.* Thyroypopin and antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13 year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 3. P. 1095–1104.
10. *Zhong B., Wang Y., Zhang G., Wang Z.* Environmental iodine content, female sex and age are associated with new-onset amiodarone-induced hypothyroidism; a sustemic review and meta-analysis of adverse reactions of amiodarone on the thyroid // *Cardiology.* 2016. Vol. 134. № 3. P. 366–371.
11. *Shine B., McKnight R.F., Leaver L., Geddes J.R.* Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data // *Lancet.* 2015. Vol. 386. № 9992. P. 461–468.
12. *Shu M., Zai X., Zhange B. et al.* Hypothyroidism side effect in patients treated with sunitinib or sorafenib: clinical and structural analyses // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 1. ID e0147048.
13. *Graeppi-Dulac J., Vlaeminck-Guillem V., Perier-Muzet M. et al.* Endocrine side-affects of anti-cancer drugs: the impact of retinoids on the thyroid axis // *Eur. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 170. № 6. P. R253–R262.
14. *Grunenwald S., Caron P.* Central hypopyhyroidism in adults: better understanding for better care // *Pituitary.* 2015. Vol. 18. № 1. P. 169–175.
15. *Dumitrescu A.M., Refetoff S.* The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. Vol. 1830. № 7. P. 3987–4003.
16. *Beynon J., Akhtar S., Kearney T.* Predictors of outcome in myxedema coma // *Crit. Care.* 2008. Vol. 12. № 1. P. 111.
17. *Gao X., Liu M., Qu A. et al.* Association of serum thyrotropin with anthropometric markers of obesity in the general population // *Thyroid.* 2016. Vol. 26. № 9. P. 1205–1214.
18. *Tiller D., Ittermann T., Greiser K.H. et al.* Association of serum thyrotropin with anthropometric markers of obesity in the general population // *Thyroid.* 2016. Vol. 26. № 9. P. 1205–1214.
19. *Gullu S., Sav H., Kamel N.* Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. Vol. 152. № 3. P. 355–361.
20. *Yong P.H., Junit S.M., Harun F., Hashim O.H.* Patients with congenital hypothyroidism demonstrate different altered expression of plasma fibrinogen and haptoglobin polypeptide chains // *Clin. Biochem.* 2006. Vol. 39. № 2. P. 126–132.



21. Erem C., Kavgaci H., Ersöz H.O. et al. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism // Int. J. Clin. Pract. 2003. Vol. 57. № 2. P. 78–81.
22. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement // Thyroid. 2014. Vol. 24. № 12. P. 1670–1751.
23. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // Endocr. Pract. 2012. Vol. 18. № 6. P. 988–1028.
24. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum // Thyroid. 2017. Vol. 27. № 3. P. 315–389.
25. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // Thyroid. 2011. Vol. 21. № 6. P. 593–646.
26. Brenta G., Vaisman M., Sgarbi J.A. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2013. Vol. 57. № 4. P. 265–291.
27. Pearce S.H.S., Brabant G., Duntas L.H. et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism // Eur. Thyroid. J. 2013. Vol. 2. № 4. P. 215–228.
28. Kannan C.R. Addison's disease. London: Plenum Medical Book Co, 1988. P. 31–96.
29. Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C. et al. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children // Eur. Thyroid. J. 2014. Vol. 3. № 2. P. 76–94.
30. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum // Thyroid. 2011. Vol. 21. № 10. P. 1081–1125.
31. Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism // Lancet. 2004. Vol. 363. № 9411. P. 793–803.
32. Saha B., Maity C. Alterations of serum enzymes in primary hypothyroidism // Clin. Chem. Lab. Med. 2002. Vol. 40. № 6. P. 609–611.
33. Todd C.H. Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies // Postgrad. Med. J. 2009. Vol. 85. № 1010. P. 655–659.
34. Okoseime O., Gilbert J., Abraham P. et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2016. Vol. 84. № 6. P. 799–808.
35. Vita R., Saraceno G., Trimarchi F., Benvenega S. Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitor // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 12. P. 4481–4486.
36. Taylor P.N., Iqbal A., Minassian C. et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study // JAMA Intern. Med. 2014. Vol. 174. № 1. P. 32–39.
37. Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015. № 11 (1). С. 22–34.
38. Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестаковой. М.: E-noto, 2018.
39. Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.
40. Wiersinga W.M., Duntas L., Fadeyev V. et al. 2012 ETA Guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism // Eur. Thyroid. J. 2012. Vol. 1. № 2. P. 55–71.

The Paradigm of Management of Patients with Hypothyroidism

N.M. Platonova, MD, PhD

National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Nadezhda M. Platonova, doc-platonova@inbox.ru

Hypothyroidism is one of the common endocrine diseases. The review presents current data on the prevalence of hypothyroidism, discusses the etiology and clinical features of the course of the disease. Particular attention is paid to the principles of substitution therapy depending on age and physiological condition, as well as factors affecting the quality of hypothyroidism compensation and the main reasons requiring correction of therapy are discussed.

Key words: hypothyroidism, hormone replacement therapy, levothyroxine



28–30 СЕНТЯБРЯ 2020 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»



XXI ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Российское общество акушеров-гинекологов

Лига акушерок России

Конгресс-оператор
ООО «МЕДИ Экспо»

Подробнее на сайтах
www.mother-child.ru,
www.mediexpo.ru

Участие в научной программе
форума «Мать и Дитя»:

Баранов Игорь Иванович

e-mail: i_baranov@oparina4.ru

тел.: +7 (495) 438-94-92

По вопросам участия в выставке:

Романова Анна

e-mail: romanova@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (109)

моб.: +7 (926) 612-48-79

По вопросам спонсорского участия:

Князева Анастасия

e-mail: knyazeva@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)

моб.: +7 (926) 611-23-94

Менеджер проекта:

Ранская Светлана

e-mail: svetlana@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)

моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:

менеджер по работе с участниками

Скибин Николай

e-mail: reg@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)

моб.: +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,

авиа- и ж/д билетов:

менеджер по бронированию

Лазарева Елена

e-mail: hotel@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)

моб.: +7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ:

менеджер по маркетингу

Еремеева Ольга

e-mail: pr@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)

моб.: +7 (926) 611-23-59



Инкретиновый эффект как основа терапевтической стратегии в управлении сахарным диабетом 2 типа



Сахарный диабет (СД) 2 типа – прогрессирующее заболевание, ассоциирующееся с развитием осложнений со стороны разных органов и систем. Недостаточный контроль заболевания и его осложнений может утяжелить течение любой вирусной инфекции, в том числе вызванной COVID-19, вплоть до летального исхода. Актуальным возможностям инкретиннаправленной терапии в управлении СД 2 типа было посвящено выступление заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, члена Российской ассоциации эндокринологов, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, организованное при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» в рамках научно-образовательной конференции «COVID-19 и эндокринные заболевания. Профилактика и лечение» (25 мая 2020 г.).

Коронавирус и сахарный диабет

Коронавирус и сахарный диабет (СД) – опасное сочетание. Больные СД 2 типа все чаще становятся мишенью COVID-19. Особой группой риска являются пожилые пациенты с СД. Согласно данным шести исследований, проведенных в КНР, практически каждый четвертый инфицированный коронавирусом старше 65 лет (> 26%) страдал СД 2 типа.

Почему у пациентов с диабетом столь высок риск заражения COVID-19, а коронавирусная инфекция чаще осложняется пневмонией с дыхательной недо-

статочностью и ассоциируется с увеличением случаев летального исхода? По словам профессора А.М. Мкртумяна, тому есть объяснение.

Недавно был расшифрован геном вируса, установлен механизм проникновения COVID-19 в клетку. Так, вирус способен проникать в те клетки, которые имеют на поверхности рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2). Данные рецепторы преимущественно экспрессированы в альвеолярных клетках легких, а также в клетках поджелудочной железы, желу-

дочно-кишечного тракта, почках и др.

Активность рецепторов АПФ-2 и, соответственно, средство с коронавирусом значительно повышается при нарушении углеводного обмена, наличии гипергликемии. Таким образом, чем выше уровень глюкозы в крови, тем выше риск заражения коронавирусной инфекцией и вероятность неблагоприятного исхода. Поэтому своевременная коррекция гликемии, достижение и поддержание целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c) с помощью современных терапевтических стратегий становятся особенно актуальными в условиях пандемии COVID-19.

Ингибирование ДПП-4: почему это так важно

В современных условиях особого внимания заслуживает инкретиннаправленная терапия, которая является примером физиологического, а точнее, патофизиологического подхода

к ведению пациентов с СД 2 типа. Инкретины – инсулинотропные гормоны желудочно-кишечного тракта, которые синтезируются клетками кишечника и стимулируют секрецию инсули-

на в ответ на прием пищи. Около 60% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц обусловлено эффектом инкретинов. Эти гормоны способствуют контролю уровня глюкозы не только путем повышения глюкозозависимой секреции инсулина, но и подавления секреции глюкагона,



Научно-образовательная конференция «COVID-19 и эндокринные заболевания. Профилактика и лечение»

регулирования опорожнения желудка и приема пищи.

Главным гормоном, стимулирующим глюкозозависимую секрецию инсулина, является глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1). Наряду с иммуностропным воздействием он участвует во многих физиологических процессах, протекающих в поджелудочной железе и других органах и тканях, где представлены его рецепторы: в головном мозге, желудке, легких, печени, костной ткани и др.

У здоровых людей период полураспада циркулирующего, биологически активного ГПП-1 составляет 60–90 секунд, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) – пять – семь минут. Такой период полужизни ГПП-1 и ГИП в плазме обусловлен активностью фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). Этого времени достаточно для осуществления физиологического процесса – глюкозозависимой стимуляции инсулина.

При СД 2 типа не только снижен эффект эндогенных инкретинов, но и повышена экспрессия ДПП-4, что может быть причиной как ускоренного метаболизма ГПП-1 и ГИП, так и их быстрой деградации. Это открытие стало толчком для создания препаратов, способных ингибировать ДПП-4 и таким образом предотвращать распад эндогенных инкретинов.

Установлено, что применение ингибитора ДПП-4 ситаглиптина позволяло повысить активность

ГПП-1, что привело к повышению уровня инсулина на 22%, снижению уровня глюкозы на 26% и уровня глюкагона на 14%.

В настоящее время стратегия лечения пациентов с СД 2 типа, направленная на увеличение действия инкретинов, предполагает использование ингибиторов ДПП-4 и агонистов ГПП-1 (аналоги рецепторов ГПП-1, миметики инкретинов).

Оба класса препаратов повышают плазменный уровень активных инкретинов, но с помощью разных механизмов. В первом случае – предотвращая разрушение эндогенных гормонов-инкретинов, во втором – восполняя недостаточную их секрецию или ответ на них. Агонисты ГПП-1 назначают для повышения плазменной концентрации ГПП-1 до фармакологического уровня. Однако это может сопровождаться такими нежелательными явлениями, как тошнота и рвота.

В данный момент времени в отношении ингибиторов ДПП-4 проведено много рандомизированных контролируемых исследований и пострегистрационных исследований в условиях реальной клинической практики. Все они охарактеризованы по критериям сердечно-сосудистой безопасности и исходов лечения в разных популяциях пациентов.

Ингибиторы ДПП-4 неизменно демонстрируют высокую эффективность и хорошую переноси-

мость как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими противодиабетическими препаратами.

Терапия ингибиторами ДПП-4 также характеризуется нейтральным влиянием на массу тела, низким риском гипогликемий.

Признанием данной группы сахароснижающих препаратов служит ее включение в современные алгоритмы оказания медицинской помощи больным СД. Ингибиторы ДПП-4 заняли свою нишу в рекомендациях ведущих диабетических сообществ 2019 г., в частности Российской ассоциации эндокринологов, Американской диабетической ассоциации, Европейской ассоциации по изучению диабета.

Профессор А.М. Мкртумян перечислил преимущества ингибиторов ДПП-4 перед другими сахароснижающими препаратами:

- хорошая переносимость пожилыми пациентами;
- однократный прием (кроме вилдаглиптина);
- низкий риск гипогликемий;
- безопасное применение при сниженной функции почек;
- возможность использования в качестве препаратов первой линии при условии доступности и низкой стоимости;
- применение в составе двойной комбинации с метформином;
- использование в составе тройной пероральной терапии и в сочетании с инсулином в третьей линии терапии.

Влияние ситаглиптина на гликемию и ее вариабельность

Первым одобренным к применению препаратом из группы ингибиторов ДПП-4 стал ситаглиптин. При пероральном приеме ситаглиптин демонстрирует высокоселективное ингибирование ДПП-4, за счет чего повышается концентра-

ция сразу двух гормонов-инкретинов – ГПП-1 и ГИП. Это в свою очередь способствует увеличению секреции инсулина, снижению уровня глюкагона и глюкозы в крови¹.

Клиническая эффективность и безопасность ситаглиптина

была подтверждена в сравнительных исследованиях. Препарат применялся в разных режимах: в виде монотерапии, двойной и тройной комбинированной терапии. В 24-недельном исследовании ситаглиптин (Кселевия) 100 мг/сут продемонстрировал не меньшую эффективность, чем метформин, в отношении снижения уровня HbA_{1c}.

¹ Aulinger B.A., Bedorf A., Kutscherauer G. et al. Defining the role of GLP-1 in the enteroinsular axis in type 2 diabetes using DPP-4 inhibition and GLP-1 receptor blockade // Diabetes. 2014. Vol. 63. № 3. P. 1079–1092.



Научно-образовательная конференция «COVID-19 и эндокринные заболевания. Профилактика и лечение»

Ситаглиптин (Кселевия) доказал эффективность при сравнении с производными сульфонилмочевины (ПСМ). Так, в исследовании с участием больных с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема метформина ситаглиптин 100 мг/сут или глипизид назначались для интенсификации терапии². Ситаглиптин продемонстрировал устойчивый эффект в снижении уровня HbA1c. При этом его эффективность была сопоставима с эффективностью глипизида. В другом исследовании добавление к метформину ситаглиптина или глимепирида через 30 недель также привело к снижению уровня гликированного гемоглобина в обеих группах. При этом ситаглиптин оказался не менее эффективным, чем глимепирид.

Добавление ситаглиптина 100 мг/сут к ПСМ или комбинации «ПСМ + метформин» также способствовало уменьшению уровня HbA1c³.

Гликированный гемоглобин, безусловно, является очень важным показателем нарушения углеводного обмена, однако в последнее время все большее значение придается вариабельности гликемии. В ряде исследований продемонстрировано, что колебания глюкозы в крови могут вносить свой вклад в увеличение риска развития гипогликемических состояний, микро- и макро-

сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа⁴⁻⁶. Кроме того, установлено, что вариабельность гликемии является независимым предиктором развития сосудистых осложнений при сахарном диабете⁷.

В исследовании с участием 209 пациентов с СД 2 типа оценивалась вариабельность гликемии на фоне применения разных пероральных сахароснижающих препаратов (ПСМ, ингибитор ДПП-4, акарбоза, тиазолидиндион) в течение четырех месяцев. Вариабельность гликемии оказалась ниже на фоне терапии ингибитором ДПП-4 и выше на фоне терапии ПСМ. При этом снижение вариабельности гликемии при использовании ингибитора ДПП-4 было более значимым, чем при применении акарбозы.

Добавление ситаглиптина к метформину способствовало более эффективному уменьшению вариабельности глюкозы, чем добавление плацебо⁸.

Результаты исследования OPTIMA подтвердили способность ингибиторов ДПП-4 ситаглиптина и вилдаглиптина снижать вариабельность гликемии. Через восемь недель терапии вариабельность гликемии в группах ситаглиптина и вилдаглиптина была сопоставимой.

В наблюдательном исследовании в условиях реальной практики ODYSSEE подтверждена значи-

мость комбинированной терапии ситаглиптином и метформином. В исследовании сравнивалась эффективность двухкомпонентной терапии ситаглиптином или ПСМ в комбинации с метформином у больных СД 2 типа. За 36 месяцев в группах зафиксировано сопоставимое снижение уровня HbA1c. Однако в группе «ситаглиптин + метформин» доля пациентов, хотя бы один раз достигших уровня HbA1c < 7,0%, была больше, чем в группе «ПСМ + метформин», – 64,8 и 58,8%.

Немаловажно и то, что ситаглиптин в сочетании с метформином продемонстрировал лучший профиль безопасности в отношении снижения частоты эпизодов гипогликемии – 9,7 против 21,0% пациентов. Кроме того, такая терапия характеризовалась нейтральным влиянием на массу тела.

В исследовании ASSIST-K оценивались эффективность и безопасность ситаглиптина у пациентов с СД 2 типа, получавших инсулин⁹. Добавление ситаглиптина к инсулину позволяло улучшить гликемический контроль, независимо от режима инсулинотерапии.

В другом исследовании было показано, что через 24 недели комбинированная терапия ситаглиптином и инсулином гларгин способствовала статистически значимому снижению суточной дозы инсулина (-4,9 ЕД).

² Seck T., Nauck M., Sheng D. et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study // Int. J. Clin. Pract. 2010. Vol. 64. № 5. P. 562–576.

³ Hermansen K., Kipnes M., Luo E. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin // Diabetes Obes. Metab. 2007. Vol. 9. № 5. P. 733–745.

⁴ Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Goode K. et al. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes // Diabetologia. 2007. Vol. 50. № 12. P. 2553–2561.

⁵ Monnier L., Wojtuszczyk A., Colette C., Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes // Diabetes Technol. Ther. 2011. Vol. 13. № 8. P. 813–818.

⁶ Frontoni S., Di Bartolo P., Avogaro A. et al. Glucose variability: an emerging target for the treatment of diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract. 2013. Vol. 102. № 2. P. 86–95.

⁷ Климонтов В.В., Мякина М.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. 2014. № 2. С. 76–82.

⁸ Nonaka K., Tsubouchi H., Okuyama K. et al. Effects of once-daily sitagliptin on 24-h glucose control following 4 weeks of treatment in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // Horm. Metab. Res. 2009. Vol. 41. № 3. P. 232–237.

⁹ Takai M., Ishikawa M., Maeda H. et al. Safety and efficacy of adding sitagliptin to insulin in patients with type 2 diabetes: the ASSIST-K study // Diabetes Res. Clin. Pract. 2014. Vol. 103. № 3. P. e30–e33.



Научно-образовательная конференция «COVID-19 и эндокринные заболевания. Профилактика и лечение»

Помимо снижения суточной дозы инсулина лечение ситаглиптином с и без метформина в комбинации с базальным инсулином (титрация дозы проводилась до достижения целевой гликемии) привело к клинически значимому улучшению показателей HbA1c и глюкозы плазмы натощак, снижению ча-

стоты гипогликемий, в том числе в ночные часы, в отсутствие существенной прибавки массы тела. Таким образом, ситаглиптин эффективен как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин. Терапия ситаглиптином хорошо перенос-

ится большинством больных СД 2 типа. Ингибиторы ДПП-4 могут стать оптимальным вариантом для пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушением функции почек или тех, чья профессиональная деятельность требует избегать эпизодов гипогликемии^{10,11}.

Сердечно-сосудистая безопасность

Убольных СД причиной летального исхода в подавляющем большинстве случаев становятся сердечно-сосудистые события.

В 2007 г. с фармацевтического рынка был отозван росиглитазон. Данные о влиянии росиглитазона на повышение риска сердечно-сосудистой смерти и результаты исследований ACCORD и ADVANCE привели к ужесточению контроля сердечно-сосудистой безопасности уже выпущенных и только разрабатываемых противодиабетических лекарственных средств.

Начиная с 2008 г. все регистрируемые препараты обязаны получать одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных

средств США в отношении профиля сердечно-сосудистой безопасности.

В связи с этим был проведен целый ряд масштабных исследований (EXAMINE, SAVOR-TIMI-53, TECOS) по оценке эффектов на сердечно-сосудистые исходы сахароснижающих препаратов, включения ингибиторы ДПП-4 (алоглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин)¹²⁻¹⁴.

Результаты исследований продемонстрировали сопоставимую с плацебо сердечно-сосудистую безопасность ситаглиптина, саксаглиптина, алоглиптина.

Особый интерес вызвал анализ показателя «госпитализации вследствие сердечной недостаточности». Согласно результатам исследования EXAMINE, частота госпитализаций вследствие

сердечной недостаточности в группе алоглиптина была выше, но недостоверно. В исследовании SAVOR-TIMI риск госпитализации статистически значимо увеличился на фоне терапии саксаглиптином.

Весьма обнадеживающими оказались результаты исследования TECOS по оценке риска сердечно-сосудистых явлений у пациентов, получавших ситаглиптин в дополнение к стандартной терапии. Показатели «госпитализации вследствие сердечной недостаточности» были аналогичными в группах ситаглиптина и плацебо – по 3,1%.

Следует отметить, что в группах ситаглиптина и плацебо оказались паритетными и такие параметры сердечно-сосудистых событий, как сердечная смертность, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт.

Плейотропные эффекты

Несмотря на то что ситаглиптин официально не является сенситайзером инсулина, тем не менее он способен повышать чувстви-

тельность к нему. Влияние ситаглиптина на инсулинорезистентность и липидный профиль оценивалось в течение двух лет. Достоверное ($p < 0,01$) сниже-

ние индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) на фоне ситаглиптина свидетельствовало об улучшении чувствительности клеток к инсулину. Терапия ситаглиптином также способствовала улучшению липидного профиля. Так, у паци-

¹⁰ Nauck M.A., Meininger G., Sheng D., Terranella L. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2007. Vol. 9. № 2. P. 194–205.

¹¹ Barzilai N., Guo H., Mahoney E.M. et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27. № 5. P. 1049–1058.

¹² White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1327–1335.

¹³ Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.

¹⁴ Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.



Научно-образовательная конференция «COVID-19 и эндокринные заболевания. Профилактика и лечение»

ентов с СД 2 типа уровень общего холестерина уменьшился на 13%, липопротеинов низкой плотности – на 20,5%, триглицеридов – на 32%, при этом уровень липопротеинов высокой плотности повысился на 13,6%. Возможность ситаглиптина оказывать плейотропные эффекты с помощью ингибирования ДПП-4 и активации эндогенного инкретина ГПП-1 изучалась

в ряде экспериментальных исследований. Например, в эксперименте *in vivo* на животных моделях продемонстрирована способность ситаглиптина сокращать область инфаркта за счет ГПП-1-зависимого механизма.

Во время ишемии миокарда осуществляется мобилизация стволовых клеток из костного мозга в зону ишемии. Диффе-

ренцировка стволовых клеток в кардиомиоциты происходит при участии фактора дифференцировки стволовых клеток (SDF-1). Установлено, что ДПП-4 препятствует высвобождению SDF-1. Ситаглиптин ингибирует ДПП-4, препятствуя угнетению SDF-1, благодаря чему происходит дифференцировка стволовых клеток в кардиомиоциты и уменьшается зона ишемии.

Комбинированная терапия на старте заболевания

Современная стратегия лечения СД 2 типа предполагает усиленный контроль над заболеванием уже в момент постановки диагноза. Потенциальные преимущества ранней комбинированной терапии заключаются в более быстром достижении целевой гликемии, возможности воздействовать сразу на несколько патогенетических механизмов, использовать более низкие дозы препаратов, снижать риск побочных эффектов.

Комбинированная терапия уже на старте предпочтительна у пациентов с исходным уровнем HbA1c > 7,6%.

Комбинированная терапия ситаглиптином и метформином способна оказывать положительное влияние практически на все известные патофизиологические дефекты, ассоциирующиеся с развитием СД 2 типа.

Сегодня в приоритете фиксированные комбинации. Как показал метаанализ десяти исследований, приверженность пациентов с СД 2 типа такой терапии значительно выше, чем терапии свободными комбинациями. Кроме того, приверженность пациентов лечению была достоверно выше при переводе с монотерапии на терапию фиксированными комбинациями, а также при переводе со свободных комбинаций этих препаратов ($p < 0,0001$).

Препарат Велметия представляет собой фиксированную комбинацию метформина в дозе 1000 мг и ситаглиптина в дозе 50 мг. В одном из исследований оценивалась эффективность начальной терапии пациентов с СД 2 типа фиксированной комбинацией «метформин 1000 мг + ситаглиптин 50 мг» два раза в день по сравнению с эффективностью монотерапии метформином 1000 мг два раза в день. К 18-й неделе уровень HbA1c снизился на 2,4 и 1,8% соответственно. При этом, чем выше был исходный показатель гликированного гемоглобина, тем более значимым было его снижение. В группе «метформин + ситаглиптин» ($n = 559$) целевого уровня HbA1c < 7,0% достигли 51% пациентов, в группе «метформин» ($n = 564$) – 34% ($p < 0,001$).

Количество нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты, диареи, боли в животе было достоверно меньше в группе фиксированной комбинации по сравнению с группой метформина ($p < 0,05$), что свидетельствовало о лучшей переносимости первой.

Преимущество начальной терапии фиксированными комбинациями «метформин 1000 мг + ситаглиптин 50 мг» и «метформин 500 мг + ситаглиптин 50 мг» два раза в день перед монотерапией метформином в дозах

1000 и 500 мг два раза в день и ситаглиптином в дозе 100 мг/сут в снижении уровня гликированного гемоглобина подтверждено результатами 24-недельного исследования. Наиболее эффективное уменьшение значений HbA1c отмечалось в группах «метформин 1000 мг + ситаглиптин 50 мг» и «метформин 500 мг + ситаглиптин 50 мг» (-2,9, -2,1%). Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении уровня глюкозы плазмы натощак (-7,1%) и постпрандиальной гликемии (-11,6%).

Подводя итог, профессор А.М. Мкртумян сформулировал следующие выводы:

- комбинированная терапия с метформином должна быть назначена как можно раньше при недостижении пациентом компенсации на монотерапии или уже на старте лечения при исходно высоких показателях HbA1c (> 7,6%);
- ранняя интенсивная комбинированная терапия может компенсировать патофизиологические изменения, вызванные гипергликемией, и является патофизиологически обоснованной;
- доказательства долгосрочных улучшений макрососудистых исходов ограничены;
- раннее назначение препарата Велметия (ситаглиптин + метформин) приводит к снижению гликированного гемоглобина у большого числа пациентов и длительному сохранению эффекта. 🌐

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

и 60-я сессия, посвященные 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

9–11 сентября 2020 г.

Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» и 60-й сессии, посвященных 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

На конференции, основная тема которой обозначена как «Кардиология на марше!», будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, последние научные достижения и клинические подходы к профилактике, диагностике и различные методы лечения сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний. К участию в конференции приглашены ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

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

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

Основные научно-практические направления

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

Научная программа конференции будет размещена на сайтах www.cardioweb.ru, www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru
Регистрация участников конференции бесплатная. Электронная регистрация на сайте www.cardioweb.ru

Научные координаторы оргкомитета конференции

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

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

Ответственный секретарь конференции

Аушева Аза Камбулатовна, e-mail: azaausheva3011@gmail.com, тел. +7 (495) 414-61-18

Адрес оргкомитета:

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

E-mail: conference2020@cardio.ru



Саркопения и саркопеническое ожирение в условиях самоизоляции: на чем расставить акценты



В онлайн-формате 25 мая 2020 г. состоялась научно-образовательная конференция «COVID-19 и эндокринные заболевания. Профилактика и лечение» под председательством заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА. В рамках конференции ведущие эндокринологи нашей страны обсудили актуальные вопросы профилактики развития, диагностики и лечения эндокринных заболеваний в период пандемии коронавирусной инфекции. Так, профессор, д.м.н. Ирина Владимировна ГУРЬЕВА особое внимание уделила проблеме саркопении и саркопенического ожирения, а также лечения сахарного диабета 2 типа.

Заведующая научно-практическим сектором реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринных заболеваний Федерального бюро медико-социальной экспертизы, профессор кафедры эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. И.В. Гурьева в своем докладе подробно рассмотрела проблемы саркопении и саркопенического ожирения. Она отметила, что скелетная мускулатура выполняет множество функций. При физической нагрузке в скелетных мышцах вырабатываются миокины, которые регулируют метаболические процессы. Установлено также, что физическая активность способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов, улучшению ангиогенеза в поджелудочной железе и ремоделирования костной ткани. Кроме того, она снижает риск развития фиброза печени. Мышечная сила уменьшается уже через две недели физической неактивности. Молодые люди за этот период времени теряют 30% силы мышц, активные пожилые люди – только 25%.

Следствием этого является более быстрое старение организма. Саркопения – снижение мышечной массы и силы с риском нарушения подвижности. Это прогрессирующее генерализованное заболевание скелетных мышц ассоциируется с такими неблагоприятными исходами, как падения, переломы, инвалидность, высокая смертность. Необходимо отметить, что саркопения признана одним из пяти основных факторов риска развития заболеваний и смерти у лиц старше 65 лет. Диагноз «возраст-ассоциированная саркопения» официально включен в Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10) под кодом M62.84. В соответствии с российской классификацией и клиническими рекомендациями (МКБ-10, R54) для пациентов старше 60 лет введено такое понятие, как синдром старческой астении, который часто пересекается с другими гериатрическими синдромами, в частности с саркопенией. Согласно определению экспертов Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей, саркопения считается хронической

при длительности более шести месяцев. Саркопения, которая длится менее шести месяцев, рассматривается как острое состояние. Острая саркопения связана с острой болезнью или травмой, длительной неподвижностью пациента. Такая может развиваться в период лечения в стационаре, в том числе у пациентов с COVID-инфекцией. Патогенез саркопении сложный и мультифакторный. Оксидативный стресс, отсутствие физической активности, снижение потребления белков, субклиническое воспаление, инсулинорезистентность и нарушение гормонального фона достоверно приводят к ее развитию. Предрасположенность к развитию саркопении наблюдается также у лиц с низким уровнем витамина D. Содержание витамина D влияет как на силу мышц, так и на инсулинорезистентность. Поэтому следует контролировать его уровень у стационарных больных с инфекционными заболеваниями, в том числе с коронавирусной инфекцией. С потерей мышечной массы и силы сочетается избыточное накопление жировой ткани – саркопеническое



Научно-образовательная конференция «COVID-19 и эндокринные заболевания. Профилактика и лечение»

ожирение. На сегодняшний день не существует четкого определения данного заболевания. Его диагностируют при высоконормальном индексе массы тела, повышении процента жировой массы, снижении индекса скелетно-мышечной мускулатуры или повышении индекса висцерального внутрибрюшного жира при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии. В одном из исследований саркопеническое ожирение устанавливали по такому важному критерию, как снижение индекса аппендикулярной скелетно-мышечной массы.

У мужчин саркопеническое ожирение диагностируют при показателях индекса скелетной мускулатуры менее 7,26 кг/м², у женщин – менее 5,45 кг/м². При этом содержание жира должно превышать 60%-ный перцентиль, а именно – 28% для мужчин и 40% для женщин.

По одним данным, саркопеническое ожирение может служить прогностическим фактором развития инсулинорезистентности. По другим – ассоциируется с сахарным диабетом (СД) 2 типа у мужчин старшего возраста¹.

Установлено, что у пациентов с СД 2 типа значительно снижена сила мышц проксимального и дистального отдела нижних конечностей, а также объем проксимальных мышц, но не дистальных. Последнее объяснялось большим накоплением жира в дистальных мышцах. Проксимальная мышечная сила прежде всего зависела от выраженности периферической нейропатии, а не от количества внутримышечной неконтрактивной ткани или 25(OH)D². У пациентов старшего возраста саркопению можно установить с помощью ряда тестов и измерений мышечной массы, силы и функции.

В частности, проводят биоимпедансное исследование с расчетом индекса скелетно-мышечной массы. Мышечную силу устанавливают при проведении кистевой динамометрии с учетом индекса массы тела. Функцию мышц позволяют оценить такие тесты, как тест Short Physical Performance Battery, определение скорости ходьбы на четыре метра, подъем со стула без посторонней помощи.

При низкой мышечной силе диагноз «саркопении» является вероятным. У пациентов с СД 2 типа старшей возрастной группы вероятная саркопении встречается намного чаще³. Поэтому в клинической практике необходимо учитывать возможное развитие и прогрессирование саркопении у пациентов с СД 2 типа.

Ведущую роль в восстановлении мышечного статуса отводят физическим нагрузкам. Объем мышц позволяют увеличить упражнения на сопротивление. Доказана положительная роль и аэробных тренировок. В условиях самоизоляции больным СД 2 типа могут быть рекомендованы хождение по ступеням в подъезде, прыжки через веревку, упражнение с гантелями, бутылками с водой. Для них разработан специальный комплекс упражнений для тренировки всех групп мышц.

Что касается фармакотерапии, то на данный момент времени не зарегистрировано ни одного препарата для лечения саркопении. Основными методами коррекции являются оптимальное потребление белка, прием витамина D.

В настоящее время активно изучается влияние ряда препаратов на состояние и функцию скелетных мышц. В некоторых исследованиях оценивался эффект антиоксидантов. В исследовании NATHAN

с участием 233 пациентов с легкой или умеренно выраженной нейропатией, которые в течение четырех лет принимали 600 мг тиоктовой (α-липоевой) кислоты, доказаны не только безопасность длительного непрерывного приема данного препарата, но и значимое улучшение неврологических нарушений. Поэтому длительный прием тиоктовой кислоты может быть показан пациентам с СД 2 типа для профилактики развития саркопении⁴.

В последние годы на российском рынке лекарственных средств появились отечественные препараты тиоктовой кислоты. Препарат Тиолепта (компания «Канонфарма») представляет собой эндогенный антиоксидант, содержащий тиоктовую кислоту. Данный препарат успешно применяется в нашей стране для лечения диабетической полинейропатии. Он выпускается в двух дозах – 300 и 600 мг. Дополнительные целевые показания для применения препарата – неалкогольный стеатогепатит, гепатиты, цирроз печени. Возможными показаниями являются интоксикация, нейродегенеративные заболевания, ишемия головного мозга, бронхиальная астма, кардиологические заболевания, диабетическая ретинопатия и др.

Для оценки клинической эффективности и безопасности Тиолепты при лечении диабетической полинейропатии у пациентов с СД 1 и 2 типов российскими учеными было проведено исследование ЭТИКА. Его результаты свидетельствуют о достоверном уменьшении нейропатической симптоматики на фоне приема Тиолепты. При этом после прекращения терапии эффект сохранялся не менее трех месяцев. Препарат хорошо переносился па-

¹ Kalyani R.R., Metter E.J., Xue Q.L. et al. The relationship of lean body mass with aging to the development of diabetes // J. Endocr. Soc. 2020 // <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa043>.

² Almurthi M.M., Reeves N.D., Bowling F.L. et al. Reduced lower-limb muscle strength and volume in patients with type 2 diabetes in relation to neuropathy, intramuscular fat, and vitamin D levels // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 3. P. 441–447.

³ Онучина Ю.С. Влияние СД 2 типа на клинические особенности и диагностические критерии саркопении у женщин старшего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019.

⁴ Ziegler D., Low P., Litchy W. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.



Научно-образовательная конференция «COVID-19 и эндокринные заболевания. Профилактика и лечение»

циентами и продемонстрировал высокую степень безопасности⁵.

В зарубежных исследованиях оценивалось воздействие тиоктовой кислоты на ожирение у пациентов с метаболическим синдромом, в частности с СД и артериальной гипертензией. После 20 недель приема препарата тиоктовой кислоты в сочетании с гипокалорийной диетой отмечалось статистически достоверное снижение массы тела по сравнению с применением плацебо⁶.

Последние данные свидетельствуют о биостимулирующем действии витаминов, прежде всего группы В.

Установлено, что дефицит витамина В₁₂ может коррелировать с риском развития саркопении у пожилых. Саркопения и динапения чаще отмечаются при уровне витамина В₁₂ менее 400 нг/мл. Кроме того, выявлена связь саркопении с низким уровнем витамина В₁₂ независимо от уровня витамина D.

Необходимо отметить, что на фоне СД может возникнуть дефицит витаминов группы В и С. У больных СД через рецепторы в почках усиливается клиренс целого ряда витаминов⁷. Дефицит витамина В₁₂ также способен спровоцировать развитие мегалобластной анемии, атрофического гастрита, психических расстройств. Среди клинических проявлений дефицитами витамина В₁₂ следует выделить серьезные психоневрологические нарушения и гематологические осложнения, которые требуют пристального внимания и лечения.

Регулярное тестирование на уровень витамина В₁₂ показано лицам старше 60 лет.

Согласно международным рекомендациям 2020 г. по лечению СД, мониторинг уровня витамина В₁₂ также необходим у принимающих метформин, поскольку такая терапия может привести к его дефициту. К группе

риска развития дефицита витамина В₁₂ относят соблюдающих низкокалорийную диету, пациентов с анемией, периферической нейропатией.

Профилактика дефицита витамина В₁₂ в группах риска проводится с помощью приема препаратов витамина В₁₂ перорально или парентерально: парентерально 100–1000 мкг/сут один раз в один-два дня в течение одной-двух недель, далее 100–1000 мкг/сут ежемесячно или ежеквартально, перорально 1000–2000 мкг/сут одну-две недели, далее 1000 мкг/сут пожизненно. При этом следует проводить контроль уровня витамина В₁₂, гомоцистеина и метилмалоновой кислоты через два-три месяца от начала лечения.

Применение в клинической эндокринологической практике В-витаминных комплексов, содержащих тиамин (В₁), пиридоксин (В₆) и цианокобаламин (В₁₂) в высоких дозах, с широкой доказательной базой обеспечивает защиту от гипергликемии, снижение болевой чувствительности, выраженное антиоксидантное и антиноцицептивное воздействие. Докладчик подчеркнула, что в последние годы в терапии больных СД 2 типа широкое распространение получили фиксированные комбинации метформина с производными сульфонилмочевины. По данным исследований, фиксированные комбинации позволяют лучше контролировать постпрандиальную гликемию по сравнению с применением препаратов метформина и сульфонилмочевины по отдельности⁸.

Доказана клиническая эффективность отечественных фиксированных комбинаций метформина и производных сульфонилмочевины – препаратов Метглиз и Глидика М (компания «Канонфарма»), которые успешно прошли исследования биоэквивалентности с референтными препаратами.

Препарат Метглиз содержит глибенкламид и метформина гидрохлорид. Метглиз уже более семи лет представлен на фармацевтическом рынке России и зарекомендовал себя как безопасный и эффективный препарат для лечения СД 2 типа.

На фоне терапии препаратом Метглиз (2,5 мг глибенкламида + 400 мг метформина) происходит достоверное восстановление физиологического гликемического профиля, при этом гипогликемический эффект развивается через два часа после приема и длится в течение 12 часов.

Глидика М представляет собой комбинацию метформина и производного сульфонилмочевины третьего поколения глимепирида. Он выпускается в разных дозах (1 мг глимепирида + 250 мг метформина, 2 мг глимепирида + 500 мг метформина). Комбинированный препарат Глидика М зарекомендовал себя как эффективное средство для поддержания длительного гликемического контроля у больных СД 2 типа.

Фиксированные комбинации метформина с производными сульфонилмочевины повышают общую терапевтическую эффективность и значительно улучшают контроль гликемии у больных СД 2 типа, в частности после выздоровления от коронавирусной инфекции.

Подводя итог, профессор И.В. Гурьева подчеркнула, что пациенты с ожирением, СД 2 типа и его осложнениями, метаболическим синдромом относятся к числу коморбидных больных. У них повышен риск тяжелого течения и исхода при инфицировании COVID-19.

В условиях инфекционной пандемии чрезвычайно важно обмениваться клиническим опытом ведения пациентов с коронавирусной инфекцией для оптимизации рекомендаций контроля и профилактики хронических заболеваний. 🌐

⁵ Строчков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А., Кочетов А.Г. Эффективность тиолепты при диабетической полинейропатии (по данным исследования ЭТИКА) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 5. С. 36–40.

⁶ Koh E., Lee W., Lee S. et al. Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects // Am. J. Med. 2011. Vol. 124. № 1. P. 85.e1–8.

⁷ Iwakawa H., Nakamura Y., Fukui T. et al. Concentrations of water-soluble vitamins in blood and urinary excretion in patients with diabetes mellitus // Nutr. Metab. Insights. 2016. Vol. 9. P. 85–92.

⁸ Donahue S.R., Turner K.C., Patel S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide/metformin tablets (Glucovance) versus equivalent doses of glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes // Clin. Pharmacokinet. 2002. Vol. 41. № 15. P. 1301–1309.

Тиолепта®

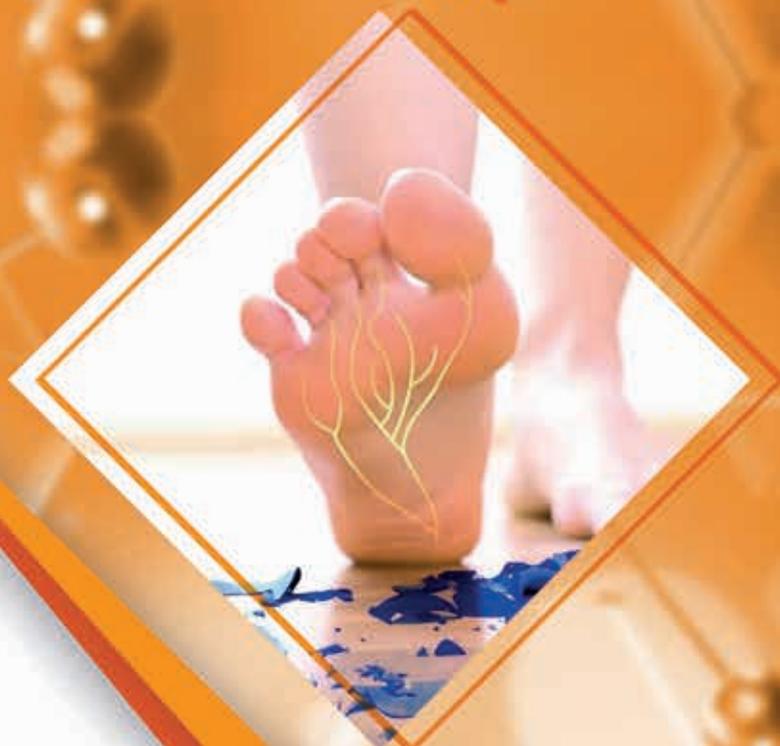
Тиоктовая (α-липоевая)
кислота

Достойная лепта в терапии полинейро- патии



- ✓ Достоверно снижает¹:
 - Боль
 - Жжение
 - Парестезии
 - Онемение
- ✓ Длительно действует¹
- ✓ Хорошо переносится¹

¹ Стрелка И.А., Фокина А.С. Тиолепта уменьшает позитивную невропатическую симптоматику при диабетической полинейропатии – исследование «Этика». Медицинский совет, №4, 2011
² Инструкция по применению препарата



Реклама



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
20–22 октября 2020 года состоится

XIX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваний, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос–ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 10 июля 2020 года

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЦЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

2020

Москва, 20-22 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XIX Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, e-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

18–19
сентября '20

V научно–практическая конференция
с международным участием



Инновации в диагностике
и лечении сердечно–сосудистых
заболеваний

#CARDIO*

Реклама



«Парк Инн от Рэдиссон Пулковская»,
площадь Победы, д. 1, Санкт-Петербург

• конференции • выставки • семинары •

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

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Журнал для организаторов здравоохранения

ДОСТИГАЯ ЦЕЛИ

со СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)



Стиглатра
(эртуглифлозин)

НОВЫЙ ИНГИБИТОР НГЛТ-2 ОТ КОМПАНИИ MSD ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА^{1,2}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Стиглатра. 2. Регистрационное удостоверение № ЛП-005959 от 02.12.2019.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)

Стиглатра (эртуглифлозин): таблетки 5 мг, таблетки 15 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эртуглифлозину или любому другому из компонентов лекарственного препарата; Тяжелая степень печеночной недостаточности (данные по эффективности и безопасности отсутствуют); Нарушение функции почек с рСКФ устойчиво ниже 45 мл/мин/1,73 м² или с клиренсом креатинина менее 45 мл/мин или пациенты на диализе; Диабетический кетоацидоз; Сахарный диабет 1 типа; Детский возраст до 18 лет; Беременность и период грудного вскармливания; Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** нарушение функции почек с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина < 60 мл/мин (для начала терапии). **Особые указания.** До начала терапии оценить состояние ОЦК и при необходимости провести его коррекцию. Может наблюдаться симптоматическая гипотензия, особенно у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина меньше 60 мл/мин), пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), пациентов, принимающих диуретики или у пациентов, получающих антигипертензивную терапию с гипотензией в анамнезе. При подозрении на диабетический кетоацидоз лечение эртуглифлозином следует немедленно прекратить. Препарат Стиглатра не следует начинать применять у пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин. Прием препарата Стиглатра следует прекратить, если рСКФ стабильно меньше 45 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина стабильно меньше 45 мл/мин. Может повышать риск гипогликемии при использовании в комбинации с инсулином и/или препаратом секретагогом инсулина. Выведение глюкозы почками может сопровождаться повышением риска инфекций мочевыводящих путей. **Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции.** НР, возникшие за время клинических исследований: очень часто – вульвовагинальные грибковые инфекции и другие грибковые инфекции половых органов у женщин, часто – кандидозный баланит и другие грибковые инфекции половых органов у мужчин, гипогликемия, снижение ОЦК, учащенное мочеиспускание, вульвовагинальный зуд, жажда, изменение концентрации липидов сыворотки крови, повышение концентрации гемоглобина, повышение концентрации азота мочевины крови. **Показания:** у пациентов с СД 2 типа в возрасте 18 лет и старше в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля: в качестве монотерапии у пациентов, которым применение метформина не показано из-за непереносимости или противопоказаний; в качестве комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином) и препаратами инсулина при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

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



ООО «МСД Фармасьюткалс»
119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов»
Тел. +7 (495) 916-71-00, факс +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru

RU-STE-00027; 04-2020

