

ISSN: 2713-0177 (Print)
ISSN: 2713-0185 (Online)

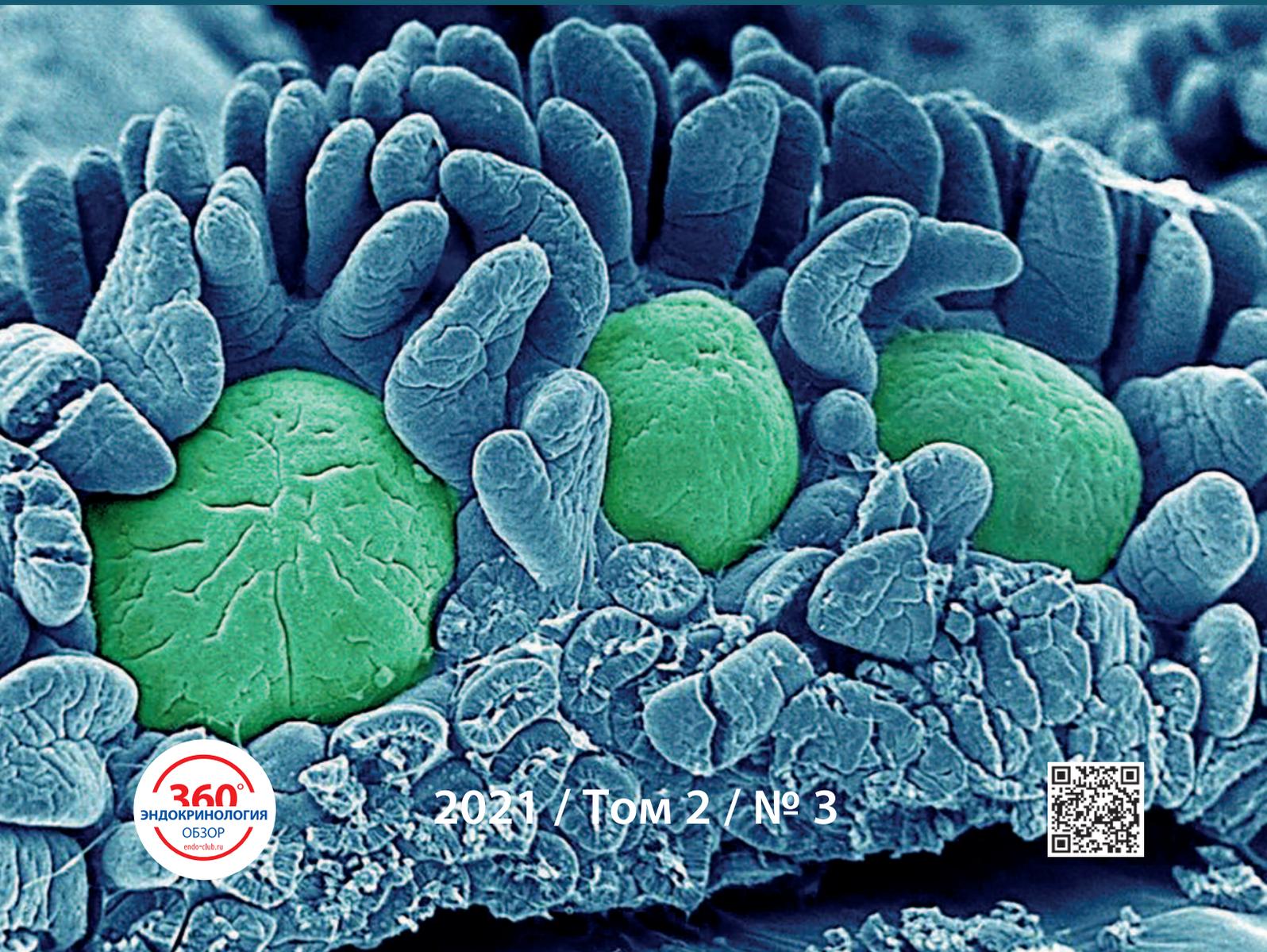
endo-club.ru

FOCUS

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Гастроэндокринология



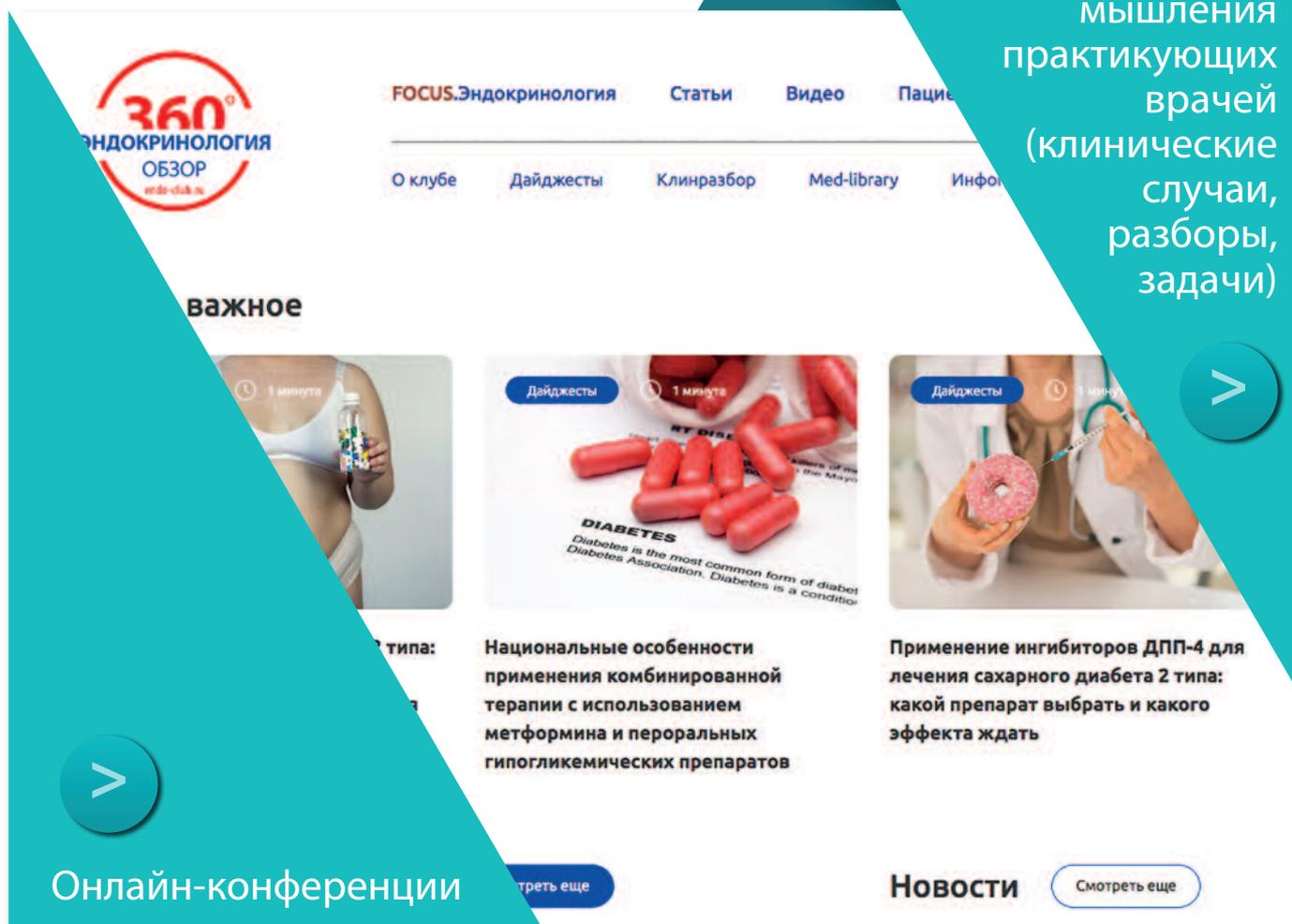
2021 / Том 2 / № 3





Междисциплинарный подход к ведению пациентов с заболеваниями эндокринной системы

Расширение границ клинического мышления практикующих врачей (клинические случаи, разборы, задачи)



Онлайн-конференции
Круглые столы
Вебинары
НМО

- виртуальная библиотека
- дайджесты статей из ведущих зарубежных журналов по эндокринологии
- межрегиональные консилиумы
- экспертные взгляды на проблемы современной эндокринологии

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ!



Научный руководитель проекта:
Татьяна Юльевна Демидова
д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Уважаемые коллеги!



Предлагаем вашему вниманию очередной номер журнала «FOCUS Эндокринология», посвященный гастроэнтерологическим аспектам эндокринных заболеваний. Гастроэндокринология – междисциплинарное направление, заслужившее пристальное внимание в свете фундаментальных исследований и достижений современной медицины. Хорошо известно, что энтероэндокринные клетки выделяют гормоны и гормоноподобные пептиды, которые представляют собой регуляторную систему, действующую на все системы организма. Кроме того, эндокринные больные страдают заболеваниями желудочно-кишечного тракта, которые имеют свои особенности течения и лечения. Научные открытия последних лет позволили значительно расширить диагностические возможности и точки приложения терапевтического вмешательства при ожирении, сахарном диабете, аутоиммунных эндокринных заболеваниях.

В данном номере представлены новые данные о гастроэнтерологических проблемах, в том числе механизмах поражения желудка у пациентов с сахарным диабетом, особенности течения метаболического синдрома и возможности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Мы обсудим дисфункцию филлометаболического ядра микробиоты при сахарном диабете 2-го типа, а также роль кишечной микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени и в терапии сахарного диабета. Будут представлены актуальные данные о диетологических возможностях профилактики и лечения некоторых эндокринных патологий. Мы поделимся клиническими исследованиями пищевого статуса пациентов с недостаточной массой тела и рассмотрим ожирение как причину развития метаболических нарушений.

Как всегда, мы надеемся, что представленные в номере прикладные данные и обзорные статьи расширят уровень вашей информированности, будут полезны и интересны врачам-клиницистам, занимающимся лечением эндокринных больных, не только профильным врачам-эндокринологам, но и врачам смежных специальностей. Несомненно, комплексный мультидисциплинарный подход к ведению пациентов остается ключевым аспектом успешного достижения основных профессиональных целей – сохранения продолжительности и качества жизни пациентов.

*Главный редактор журнала,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
лечебного факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова*

Т.Ю. Демидова

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Демидова Татьяна Юльевна, д-р мед. наук, проф.,
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева, nelly@con-med.ru

Научный редактор:

А.В. Дзагахова
ag.dzagahova@icon-media.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления «Кардиология», «Эндокринология», «Онкология»

Т.А. Романовская

Направления «Неврология», «Ревматология», «Гинекология»

С.Ю. Шульгина

Телефон по вопросам рекламы: +7 (495) 926-29-83

Адрес типографии:

125130, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 4 номера в год

Общий тираж: 10 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в
сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78860 от 04.08.2020.

Каталог «Почта России» ПН183.

Учредители: Общество с ограниченной ответственностью
«МЕДИАФОРМАТ», ИП Демидова Т.Ю.

Издатель: ООО «АЙКОНМЕД»

Адрес издателя: 125009, Москва, Козицкий переулок, 1-А,
офис 46

E-mail: iconmedpharma@gmail.com

Сайт: endo-club.ru

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.

Информация на сайте con-med.ru

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и
распространение данного производственно-практического
издания допускаются

без размещения знака информационной продукции.

Все права защищены. 2021 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна, д-р мед. наук, врач-невролог, президент АНО «МО
"Стресс под контролем"; Реабилитационный центр Rehaline (Москва, Россия)

Аметов Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва,
Россия)

Анциферов Михаил Борисович, д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «Эндокринологический
диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Базарбекова Римма Базарбековна, д-р мед. наук, АГИУВ, проф., Казахский
медицинский университет непрерывного образования (Нур-Султан, Республика
Казахстан)

Бардымова Татьяна Прокопьевна, д-р мед. наук, проф., Иркутская государственная
медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
(Иркутск, Россия)

Воевода Михаил Иванович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Научно-
исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН
(Новосибирск, Россия)

Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» (Санкт Петербург, Россия)

Волкова Наталья Ивановна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский
государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону, Россия)

Вагапова Гульнара Рифатовна, д-р мед. наук, проф., Казанская государственная
медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Воробьев Сергей Владиславович, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ростовский
государственный медицинский университет»
(Ростов-на-Дону, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
(Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии» (Москва, Россия)

Киселева Татьяна Петровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Уральский
государственный медицинский университет» (Екатеринбург, Россия)

Кисляк Оксана Андреевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Куницина Марина Алексеевна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (Саратов, Россия)

Мацкеплишвили Симон Теймуразович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ
ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

Мкртумян Ашот Мусаелович, д-р мед. наук, проф., «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
(Москва, Россия)

Моругова Татьяна Вячеславовна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный медицинский университет» (Уфа, Россия)

Никитин Игорь Геннадьевич, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,
НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» (Москва, Россия)

Ойноктинова Ольга Шонкоровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО
«МГУ им. М.В. Ломоносова», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ
им. Н.И. Пирогова», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» (Москва, Россия)

Ряуткина Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Новосибирский
государственный медицинский университет» (Новосибирск, Россия)

Суплотова Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф.,
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» (Тюмень, Россия)

Стронгин Леонид Григорьевич, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Приволжский
исследовательский медицинский университет» (Нижегород, Россия)

Шамхалова Минара Шамхаловна, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр эндокринологии» (Москва, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
(Москва, Россия)

FOCUS Endocrinology
Scientific and Practical Journal
2021 / Vol. 2 / №3

CHIEF EDITOR

Tatiana Yu. Demidova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Management And Development Adviser:

T.L. Skorobogat

Key Account Manager:

N.A. Zuyeva, nelly@con-med.ru

Science editor:

A.V. Dzagakhova
ag.dzagakhova@icon-media.ru

Advertising Director:

N.M. Surova

Advertising Executives:

"Cardiology", "Endocrinology", "Oncology"

T.A. Romanovskaya

"Neurology", "Rheumatology", "Gynecology"

S.Yu. Shulgina

Ads Phone Number: +7 (495) 926-29-83

Printing House Address:

125130, Moscow, Clare Cetkin, 28/2, 6

Publication Frequency: Quarterly

Total Circulation: 10,000 copies

The journal is distributed free of charge.

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Registration Certificate: EL No. FS77-78860 of August 4, 2020.

Russian Post Catalogue subscription index PN183.

Founders: "MEDIAFORMAT" LLC, individual entrepreneur

Demidova T.Yu.

Publisher: "ICONMED"

Publisher address: 125009, Moscow, Kozitsky Lane, 1-A, office 46

E-mail: iconmedpharma@gmail.com

Web-site: endo-club.ru

Authors submitting papers for publication must be familiar with the instructions for authors and the public license agreement.

Please check the con-med.ru website for details

Editors do not bear any responsibility for the content of advertisements.

The views expressed in the papers are those of the authors and do not necessarily reflect the views of the editors.

No part of the published materials may be copied or reproduced without the prior written consent of the editors.

Scientific and practical journal for healthcare specialists. According to the guidelines by Roskomnadzor, this scientific and practical journal may be issued and distributed as an unmarked information product.

All rights reserved. 2021.

EDITORIAL BOARD

Elena S. Akarachkova, D. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control", Rehabilitation center Rehaline (Moscow, Russia)

Alexander S. Ametov, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Mikhail B. Antsiferov, D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinological Dispensary of DZ of the city of Moscow (Moscow, Russia)

Rimma B. Bazarbekova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazakh Medical University of Continuing Education (Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan)

Tatiana P. Bardymova, D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)

Mikhail I. Voevoda, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

Anna R. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., First Pavlov State Medical University (St. Petersburg, Russia)

Natalia I. Volkova, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Gulnara R. Vagapova, D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Sergey V. Vorobyev, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Gagik R. Galstyan, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Endocrinology Center (Moscow, Russia)

Yury A. Karpov, D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Tatiana P. Kiseleva, D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Oksana A. Kislyak, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Marina A. Kunitsina, D. Sci. (Med.), Prof., Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia)

Simon T. Matskeplishvili, Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Ashot M. Mkrtumyan – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Tatiana V. Morugova, D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Igor G. Nikitin, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, National Medical Research Treatment and Rehabilitation Center (Moscow, Russia)

Olga Sh. Oinotkinova, D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University Medical Center, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Lyudmila A. Ruyatkina, D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

Lyudmila A. Suplotova, D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

Leonid G. Strongin, D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Minara Sh. Shamkhalova, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Marina V. Shestakova, Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Потемкина Владимировича Васильевича (1933–2021)

8

ОБЗОР

Оценка микробиоты у больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени

М.В. Шинкин, Л.А. Звенигородская, Е.В. Бирюкова, О.М. Михеева, С.Ю. Сильверстова

10

ОБЗОР

Дисфункция филлометаболического ядра микробиоты в патогенезе сахарного диабета 2-го типа

Т.Ю. Демидова, М.Д. Ардатская

16

ОБЗОР

Ожирение как причина сахарного диабета 2-го типа (понятие «diabesity»).

Роль кишечной микробиоты в терапии сахарного диабета (реферат)

24

ОБЗОР

Четыре факта о контроле гликемии при сахарном диабете в амбулаторной практике, которые должен знать врач-терапевт

В.Н. Ларина

31

ОБЗОР

Биосимиляры: новый этап развития фармакологии. Чем интересны инсулиновые биоаналоги

Т.Ю. Демидова, В.В. Титова, Е.Н. Саверская

39

ОБЗОР

История инсулина – история надежды

Г.С. Аникин, И.В. Стожкова

48

ОБЗОР

Гастроэнтерологические проблемы пациентов с сахарным диабетом

Д.И. Трухан, Д.С. Иванова, Л.Ю. Трухан

52

ОБЗОР

Механизмы поражения желудка у больных сахарным диабетом 2-го типа

Н.В. Теплова, К.И. Баирова

62

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Соотношение структуры метаболического синдрома с особенностями течения и результатами лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Т.М. Семикина, М.А. Куницына, Е.И. Кашкина, Е.В. Жукова

67

ОБЗОР

Почему применение ингибитора НГЛТ-2/НГЛТ-1 канаглифлозина может иметь дополнительные гликемические и негликемические преимущества у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа?

Т.Ю. Демидова, А.С. Кочина

71

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Пищевой статус пациентов с недостаточной массой тела

Е.А. Бурляева, Т.А. Прунцева, Т.Н. Короткова, М.М. Семенов

78

ОБЗОР

Диетологические возможности профилактики и лечения неалкогольной жировой болезни печени

Ф.Х. Дзгоева, Е.М. Варданян, К.А. Комшилова, Т.В. Стрельникова, Д.С. Рафикова

83

ОБЗОР

Особенности питания при нарушениях функции щитовидной железы (обзор литературы)

И.А. Вейцман, С.И. Мазепа

93

ОБЗОР

Инкретины и сахарный диабет 2-го типа: новые инсайты механизма действия и подходы к терапии (реферат)

96

CONTENTS

OBITUARY

Tribute to the memory of professor Vladimir V. Potemkin (1933–2021)

8

REVIEW

Evaluation of the microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease

M.V. Shinkin, L.A. Zvenigorodskaya, E.V. Biryukova, O.M. Mikheeva, S.Yu. Silvestrova

10

REVIEW

The phylometabolic core of intestinal microbiota dysfunction in the pathogenesis of diabetes mellitus

T.Yu. Demidova, M.D. Ardatskaya

16

REVIEW

Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications (abstract)

24

REVIEW

Four Facts About Glycemic Control in Diabetes Mellitus for Physician in Outpatient Practice

V.N. Larina

31

REVIEW

Biosimilars: new era of pharmacology. What is interesting about insulin biosimilars

T.Yu. Demidova, V.V. Titova, E.N. Saverskaya

39

REVIEW

History of insulins, history of hope

G.S. Anikin, I.V. Stozhkova

48

REVIEW

Gastroenterological problems of patients with diabetes mellitus

D.I. Trukhan, D.S. Ivanova, L.Yu. Trukhan

52

REVIEW

Mechanisms of gastric damage in patients with type 2 diabetes mellitus

N.V. Teplova, K.I. Bairova

62

ORIGINAL ARTICLE

Relationship between metabolic syndrome structure and gastro-esophageal reflux disease development and treatment outcome

T.M. Semikina, M.A. Kunitsyna, E.I. Kashkina, E.V. Zhukova

67

REVIEW

Why can the use of Canagliflozin, the SGLT1/SGLT2 inhibitor, have additional glycemic and non-glycemic benefits in patients with type 2 diabetes mellitus?

T.Y. Demidova, A.S. Kochina

71

ORIGINAL ARTICLE

Nutritional status in underweight patients

E.A. Burlyaeva, T.A. Prunceva, T.N. Korotkova, M.M. Semenov

78

REVIEW

Dietary options in prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease

F.Kh. Dzgoeva, E.M. Vardanian, K.A. Komshilova, T.V. Strelnikova, D.S. Rafikova

83

REVIEW

Nutrition for thyroid dysfunction (literature review)

I.A. Veitsman, S.I. Mazepa

93

REVIEW

Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches (abstract)

96

Памяти профессора Потемкина Владимира Васильевича (1933–2021)

Для цитирования: Памяти профессора Потемкина Владимира Васильевича (1933–2021). FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 8–9. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0028

Tribute to the memory of professor Vladimir V. Potemkin (1933–2021)

For citation: Tribute to the memory of professor Vladimir V. Potemkin (1933–2021). FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 8–9. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0028

31 июля 2021 года на 88-м году из жизни ушел профессор Владимир Васильевич Потемкин – один из ведущих специалистов-эндокринологов нашей страны, родоначальник вузовской эндокринологии, основатель и первый заведующий кафедрой эндокринологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заслуженный работник высшей школы РФ, заслуженный врач РФ.

После окончания с золотой медалью средней школы в 1951 г. В.В. Потемкин поступил в Ленинградскую военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, по окончании которой работал войсковым врачом. В 1960 г. В.В. Потемкин поступил в клиническую ординатуру на кафедру эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей (в настоящее время РМАПО), по окончании которой был зачислен в аспирантуру той же кафедры. В этот период им успешно защищена кандидатская диссертация на тему «Взаимоотношения показателей углеводного и липидного обмена при сахарном диабете и их клиническое значение».

С 1965 г. педагогическая, научная и врачебная деятельность В.В. Потемкина полностью связана с ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (ранее 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова). Впервые в нашей стране В.В. Потемкин стал преподавать эндокринологию на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета, которую в те годы возглавлял академик АМН СССР П.Н. Юренев. В 1973 г. после перехода на лечебный факультет В.В. Потемкин организовал курс эндокринологии при кафедре факультетской терапии, которой в тот период заведовал академик АМН СССР, профессор А.И. Нестеров. Вскоре курс эндокринологии обрел самостоятельность, а затем был преобразован в кафедру.

Будучи прекрасным методистом, В.В. Потемкин организовал на первых этапах становления вузовской эндокринологии центр по методике преподавания эндокринологии для профессорско-преподавательского состава нашей страны. Лекции и семинары по методике преподавания эндокринологии отличались большой содержательностью, высоким методическим уровнем и получали высокую оценку со стороны профессорско-преподавательского состава.

Заведуя последовательно курсом и кафедрой в течение 40 лет, В.В. Потемкин проявил себя талантливым педагогом, ученым и прекрасным клиницистом.

Владимир Васильевич Потемкин – автор первого в нашей стране учебника «Эндокринология», в котором он обобщил многолетний опыт преподавания эндокринологии в РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В.В. Потемкиным написаны 7 учебников по эндокринологии, в том числе изданных на французском, испанском и дважды на английском языках. Вот уже 40 лет они являются настольными книгами не только для студентов медицинских вузов, курсантов институтов усовершенствования врачей и факультетов повышения квалификации, но и для врачей других специальностей. За 53 года работы в РНИМУ им. Н.И. Пирогова под руководством и при непосредственном участии профессора В.В. Потемкина прошли обучение свыше 37 тысяч студентов дневного и вечернего отделения лечебного факультета, педиатрического и медико-биологического факультетов.

Основная направленность научной деятельности профессора В.В. Потемкина была сосредоточена на проблемах патогенеза, клиники и лечения сахарного диабета и ожирения. Изучение В.В. Потемкиным развития окислительного стресса и нарушения инсулинсвязывающей активности крови у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа с нормальной массой тела и ожирением позволили установить у них разные патогенетические механизмы развития гипергликемии. Это, естественно, диктует необходимость использовать у таких больных разную тактику лечения. Изучение В.В. Потемкиным роли цитокинов в развитии синдрома диабетической стопы позволило ему сделать вывод о том, что критериями эффективности лечения больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным синдромом диабетической стопы, наряду с нормогликемией являются также снижение активности процессов перекисного окисления липидов, стабилизация состояния антиоксидантной защиты, нормализация уровня провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли- α . Этот вывод В.В. Потемкина имеет большое практическое значение, так как дает возможность врачу более взвешенно подходить к оценке тяжести состояния заболевания и лечения пациентов с сахарным диабетом. Проведение В.В. Потемкиным исследования по иммунотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным синдромом

диабетической стопы, показало, что включение иммунокоррекции с использованием препарата «Суперлимф» в комплексном лечении этих больных ведет к снижению активности перекисного окисления липидов, стабилизации антиоксидантной защиты, снижению эндогенной интоксикации, нормализации лимфоцитарного звена иммунитета, уровня циркулирующих иммуноглобулинов крови. Этот вывод В.В. Потемкина чрезвычайно важен, так как гангрена при сахарном диабете встречается в 40 раз чаще, чем при других заболеваниях. Внедрение в клиническую практику рекомендаций В.В. Потемкина способствует улучшению результатов лечения больных с синдромом диабетической стопы, профилактике у них гангрены, сокращению на них прямых и косвенных финансовых расходов.

Многолетний опыт работы В.В. Потемкина на базе городской клинической больницы скорой помощи №68 обобщен им в монографиях «Неотложные состояния в клинике эндокринных болезней» (1984 г.) и руководстве для врачей «Неотложная эндокринология» (2008 г.). В.В. Потемкин – автор многочисленных методических указаний, посвященных в основном вопросам неотложной эндокринологии.

В.В. Потемкиным опубликованы более 200 научных работ, в том числе 7 учебников «Эндокринология», руководство для врачей «Неотложная эндокринология», фундаментальное руководство для врачей «Эндокринология», объемные главы по эндокринологии в многотомном руководстве для врачей по геронтологии и гериатрии, а также в руководстве для врачей по интенсивной терапии. Он соавтор «Пособия по курсу внутренних болезней для студентов медицинских вузов».

Большое внимание Владимир Васильевич уделял подготовке врачебных и научных кадров. Под его руководством

успешно защищен целый ряд кандидатских диссертаций, подготовлены свыше 210 высококвалифицированных специалистов-эндокринологов, многие из которых теперь работают не только врачами-эндокринологами, но и преподавателями вузов и научными сотрудниками.

В.В. Потемкин как принципиальный руководитель, энергичный и хороший организатор предъявлял особенно высокие требования к личности преподавателя, справедливо считая, что педагог вуза обязан не только словом, но и личным примером воспитывать студентов, нести ответственность за результаты их обучения.

За большие достижения в области здравоохранения и высшей школы В.В. Потемкину присвоено высокое звание заслуженного врача РФ и заслуженного работника высшей школы РФ, он награжден значком «Отличнику здравоохранения». В течение многих лет В.В. Потемкин был консультантом 4-го Главного управления МЗ СССР и Главного управления по обслуживанию дипломатического корпуса МИД России (МЕДИНЦЕНТР).

Владимир Васильевич неоднократно избирался заместителем председателя Всероссийского научного общества эндокринологов, членом президиума Всероссийского научного общества эндокринологов, а также членом правления Московской и Российской ассоциаций эндокринологов.

В.В. Потемкин был членом Центральной проблемной учебно-методической комиссии по эндокринологии при Главном управлении учебных заведений Минздрава России, экспертных комиссий по эндокринологии Минздрава России, редколлегий и редакционных советов ряда медицинских журналов. В.В. Потемкин известен и за рубежом. В 2011 г. биография В.В. Потемкина была опубликована в международной энциклопедии успешных людей России (Who is who в России).



*Скорбим и выражаем искренние соболезнования родным и близким Владимира Васильевича Потемкина.
Светлая память!*

Оценка микробиоты у больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени

М.В. Шинкин¹, Л.А. Звенигородская¹, Е.В. Бирюкова^{1,2}, О.М. Михеева¹, С.Ю. Сильверстова¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
jendis@yandex.ru

Аннотация

Сахарный диабет (СД) является основой полиморбидности. Данное заболевание ассоциируется с различными осложнениями, прежде всего микро- и макрососудистыми, что нередко становится причиной инвалидизации и смерти больных. СД ассоциируется с повышенным риском развития некоторых видов рака. СД также обуславливает тяжелое течение и прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени, которая остается недооцененной клинической проблемой. Данная патология, как правило, диагностируется при выраженных клинико-функциональных нарушениях и развитии неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени. Дефицит желчных кислот может приводить к синдрому избыточного бактериального роста, эндотоксин-опосредованному хроническому воспалению. Нарушение метаболической активности желчных кислот также играет важную роль в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени, которая является основной причиной неэффективности лечения многих метаболических болезней, в том числе СД 2-го типа. Кишечный микробиом может взаимодействовать с пищевыми компонентами, влияя на чувствительность организма к инсулину, кишечную проницаемость, глюкозу и жировой обмен. Ожирение и СД 2-го типа часто характеризуются изменением микрофлоры кишечника, воспалением и нарушением кишечного барьера. Так, у пациентов с СД 2-го типа наблюдается возрастание количества сульфатредуцирующих бактерий и снижение численности *Akkermansia muciniphila* – бактерий слизистой, которые участвуют в барьерной функции кишечника. Уменьшение количества бутират-продуцирующих бактерий может быть причиной нарушения метаболизма глюкозы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, неалкогольная жировая болезнь печени.

Для цитирования: Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Бирюкова Е.В., Михеева О.М., Сильверстова С.Ю. Оценка микробиоты у больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени. FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 10–15. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0029

Evaluation of the microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease

Mikhail V. Shinkin¹, Larisa A. Zvenigorodskaya¹, Elena V. Biryukova^{1,2}, Olga M. Mikheeva¹, Svetlana Yu. Silvestrova¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
jendis@yandex.ru

Abstract

Diabetes mellitus is the basis of polymorbidity. It is associated with various complications, primarily micro- and macrovascular, which often cause disability and death of patients. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of developing certain types of cancer. It also contributes to the severe course and progression of non-alcoholic fatty liver disease, which remains an underestimated clinical problem. This pathology, as a rule, is diagnosed with severe clinical and functional disorders and the development of non-alcoholic steatohepatitis and liver cirrhosis. Bile acid deficiency can lead to bacterial overgrowth syndrome, an endotoxin-mediated chronic inflammation. Disruption of the metabolic activity of bile acids also plays an important role in the pathogenesis of NAFLD, which is the main reason for the ineffectiveness of the treatment of many metabolic diseases, including type 2 diabetes. The gut microbiome can interact with food components, affecting the body's insulin sensitivity, intestinal permeability, glucose, and fat metabolism. Obesity and type 2 diabetes mellitus are often characterized by altered intestinal microflora, inflammation, and disruption of the intestinal barrier. Thus, in patients with type 2 diabetes mellitus, there is an increase in the number of sulfate-reducing bacteria and a decrease in the number of *Akkermansia muciniphila* – mucosal bacteria that are involved in the barrier function of the intestine. A decrease in the number of butyrate-producing bacteria can be the cause of impaired glucose metabolism.

Key words: type 2 diabetes mellitus, microbiota, short-chain fatty acids, non-alcoholic fatty liver disease.

For citation: Shinkin M.V., Zvenigorodskaya L.A., Biryukova E.V., Mikheeva O.M., Silvestrova S.Yu. Evaluation of the microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 10–15. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0029

Согласно данным экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) и Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA), число пациентов с сахарным диабетом (СД) за последние 10 лет увеличилось более чем в 2 раза. В 2017 г. количество больных СД превысило 425

млн [1], уже в 2019 г. патология была выявлена более чем у 463 млн человек. Стоит отметить, что еще в 2017 г. эксперты IDF прогнозировали рост заболеваемости СД до 629 млн человек к 2045 г. [1], однако в 2019 г. данная цифра была пересмотрена и составила уже до 700 млн больных [2].

Столь стремительный рост заболеваемости стал причиной принятия в 2006 г. Организацией объединенных наций резолюции о СД [1], в 2011 г. – политической декларации [2], призывающей создавать многопрофильные стратегии для профилактики развития неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, в частности, с СД [3–5].

СД 2-го типа (СД 2) является предиктором развития многих хронических заболеваний – ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, инсульта, артериальной гипертензии, хронической болезни почек [6–8]. У пациентов с диагнозом СД 2, установленным в возрасте 40 лет, ожидаемая продолжительность жизни уменьшается в среднем на 14 лет, при этом более чем в 50% случаев причиной смерти у больных СД 2 служат именно сердечно-сосудистые заболевания [9, 10].

СД 2 и ожирение выступают одними из основных компонентов метаболического синдрома (МС). Одним из важных патогенетических механизмов развития данных составляющих МС служит дисбиоз толстой кишки. Необходимо помнить, что нарушение состава кишечной микрофлоры имеет большое значение в патогенезе не только СД 2, но и целого ряда заболеваний [11–16].

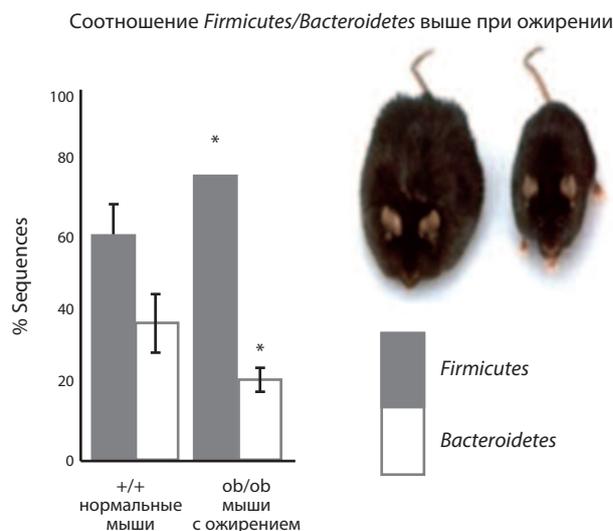
У пациентов с МС были подтверждены данные, что при ожирении и СД количество *Bacteroidetes* снижается и, соответственно, увеличивается количество *Firmicutes*. Ряд авторов полагают, что изменение в составе микробиоты кишечника можно рассматривать в качестве раннего диагностического маркера СД 2 [17, 18].

У пациентов с СД 2 наблюдается возрастание количества сульфатредуцирующих бактерий и снижение численности *Akkermansia muciniphila* – бактерий слизистой, которые участвуют в регуляции барьерной функции кишечника [19], кроме того у пациентов с ожирением и СД 2 отмечается более высокий уровень так называемой метаболической инфекции (*Desulfovibrio spp.*, *Bacteroides spp.* и *Intestinibacter spp.*, *Escherichia coli*), ассоциированной с эндотоксемией, воспалением и инсулинорезистентностью.

Нормальная микробиота кишечника способствует поддержанию оптимальной продукции гормонов инкретинового ряда в ответ на прием пищи, передачи сигнала по блуждающему нерву и контроля гликемии. Дисбиоз кишечника при СД 2 приводит к развитию резистентности к рецепторам глюкагоноподобного пептида (ГПП) 1 и 2, что и обуславливает последующие нарушения инсулинового ответа и передачи сигнала через блуждающий нерв [20].

Дисбаланс микробиоты также приводит к воспалению, нарушению секреции цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α), инсулинорезистентности и микроциркуляторным поражениям слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) [21, 22]. Нарушение функций кишечной микробиоты при СД 2 приводит к увеличению мембранного транспорта сахаров или разветвленных аминокислот, активности ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков и углеводов, и восстановлению сульфатов, а также нарушению синтеза бутирата [11–16].

Рис. 1. Различия состава микробиома в норме и при ожирении.
Fig. 1. Differences in microbiome composition between healthy and obese individuals.



Изменения кишечной микрофлоры вызывают повышенное поступление в кровь эндотоксина, который считается важным звеном формирования МС и атеросклероза. В результате дисбиотических нарушений в толстом кишечнике усиливаются хронические циркуляторные расстройства, в частности ишемическое поражение толстой кишки. У больных СД 2 эти изменения в большинстве случаев остаются незамеченными, вследствие чего не проводятся их своевременная диагностика и лечение.

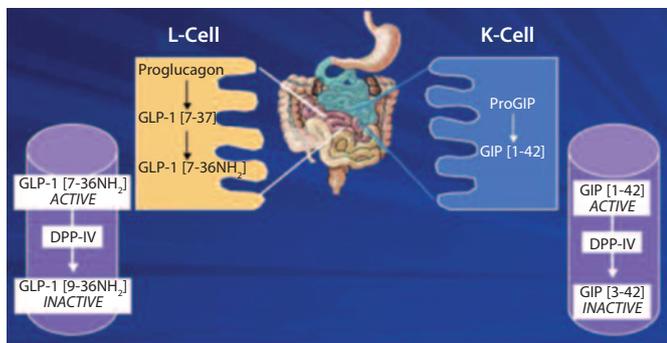
Микроишемический колит встречается у 54% больных СД. Дополнительным фактором его развития является нарушение тканевого метаболизма, обусловленное изменением микробиоты толстой кишки и метаболической дисфункцией короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), являющихся метаболитами кишечной микрофлоры, образующимися при переработке неперевариваемых полисахаридов растительных волокон микроорганизмами, населяющими толстую кишку. Приблизительно 95% КЦЖК всасывается эпителием толстой кишки.

К основным видам КЦЖК относят уксусную, пропионовую, масляную и валериановую кислоты. Каждая КЦЖК продуцируется анаэробными бактериями определенного вида: уксусная кислота – бифидо- и лактобактериями, масляная кислота – бутират-продуцирующими *Roseburia spp.*, *Eubacterium hallii*, *Faecalibacterium prausnitzii*.

Z. Gao и соавт. обнаружили в своей работе, что диета с высоким содержанием жиров вместе с бутиратом предотвращает развитие резистентности к инсулину и ожирение у мышей [23] (рис. 1). В свою очередь, H.V. Lin и соавт. установили, что добавление диеты с высоким содержанием жиров вместе с бутиратом или пропионатом нивелировало последствия высокожировой диеты [24]. Очевидные противоречия между этими и более ранними исследованиями могут быть связаны с тем, что КЦЖК действуют не только как источники энергии, но и как сигнальные молекулы. Они оказывают множество других воздействий на организм хозяина, включая влияние на гормональную систему и процессы воспаления [25].

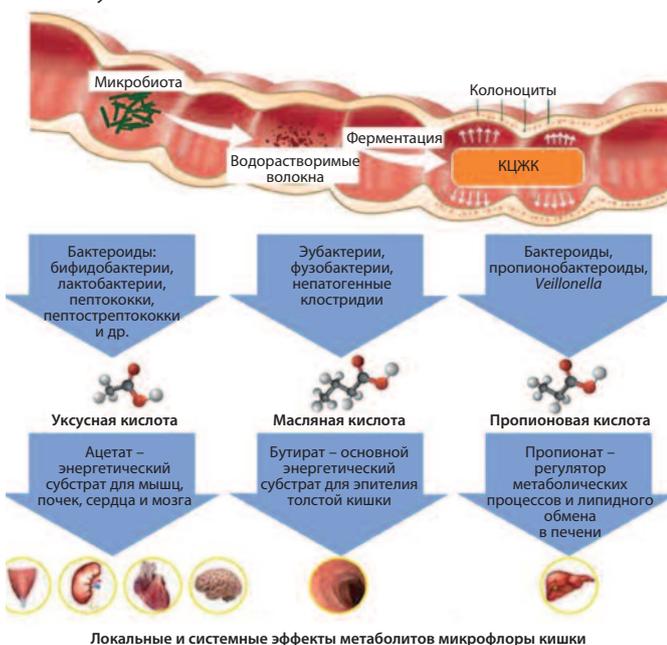
Рис. 2. Толстая кишка как эндокринный орган.
 Fig. 2. The colon as an endocrine organ.

Высвобождение ГПП-1 и ГИП зависит от пищевых, неврогенных и гормональных факторов и происходит сразу же вслед за приемом пищи: значительное увеличение концентрации инкретинов отмечается через 10–15 мин



Примечание. GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид – ГИП), GLP – glucagon-like peptide (глюкагоноподобный пептид – ГПП), DPP – dipeptidyl-peptidase (дипептидилпептидаза – ДПП).
 The GLP-1 and GIP release depends on the nutritional, neurogenic and hormonal factors, and occurs immediately after the meal: significantly increased levels of incretins are observed in 10–15 min

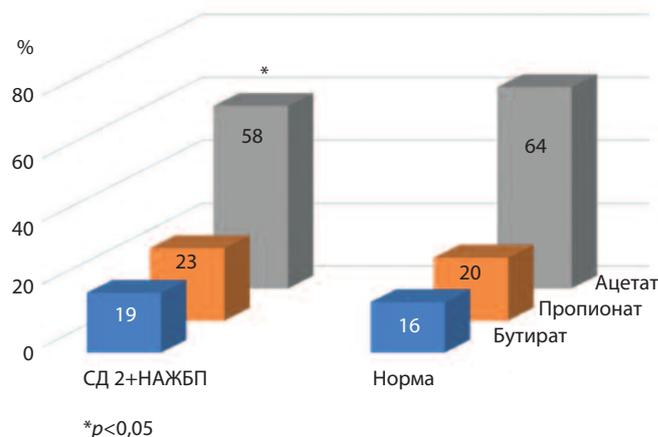
Рис. 3. Роль дефицита метаболитов (КЦЖК) в патогенезе СД и ожирения.
 Fig. 3. The role of metabolite (SCFA) deficiencies in the pathogenesis of DM and obesity.



На продукцию КЦЖК микробиотой влияют такие факторы, как возраст, состав микробиоты, пищевой рацион, наличие сопутствующих заболеваний. КЦЖК должны продуцироваться в оптимальной пропорции: соотношение ацетата, пропионата и бутирата должно составлять 60:20:20. В то время как наибольшая концентрация КЦЖК наблюдается в проксимальных отделах толстой кишки, их количество по направлению к дистальным постепенно уменьшается из-за повышенного содержания токсичных и канцерогенных белковых субстанций [26–28] (рис. 2, 3).

Лица с избыточной массой тела имеют более высокие уровни КЦЖК [29], в частности пропионата. Показано, что диетические добавки с КЦЖК могут способствовать

Рис. 4. Структура основных бактериальных метаболитов толстой кишки.
 Fig. 4. Structure of the main colonic microbial metabolites.



улучшению гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину, а также фактически препятствовать развитию ожирения [30].

На сегодняшний день активно изучается роль снижения пула бутират-продуцирующих бактерий и, соответственно, дефицита бутирата в толстой кишке у пациентов с СД и ожирением. Анализ образцов фекалий человека показал, что *F. prausnitzii* является основной бактерией, продуцирующей бутират. В эксперименте по трансплантации фекальных бактерий пациенты с инсулинорезистентностью получали фекальную микрофлору от инсулинчувствительных доноров, что приводило к значительному улучшению чувствительности к инсулину с увеличением количества бактерий, продуцирующих бутират [31]. Согласно результатам крупномасштабных исследований метагеномных ассоциаций в различных популяциях, численность *F. prausnitzii* и *Roseburia* в микрофлоре кишечника у пациентов с СД 2 оказалась ниже, чем у здоровых лиц. Кроме того, количество бактерий, продуцирующих бутират, было ниже и у пациентов с предиабетом [32], что может указывать на то, что отсутствие бактерий, продуцирующих бутират, является одним из предикторов заболевания.

В ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» в 2019 и 2020 гг. авторами проведено пилотное исследование по содержанию бактериальных метаболитов толстой кишки и концентрации КЦЖК у пациентов с СД 2 и ожирением. Обследованы 68 больных СД 2 и 28 – с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м²). Контрольную группу составили 20 человек без нарушений углеводного обмена. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Кроме проведенного тщательного клинического обследования у всех участников исследования определялось содержание КЦЖК. У 45 пациентов с СД 2 при обследовании, включая капсульную эндоскопию, диагностированы эндоскопические и гистологические изменения СОТК, свойственные не диагностированному ранее микроишемическому колиту. У большинства пациентов с СД 2 и ожирением сопутствующим заболеванием был синдром раздраженного кишечника. Результаты исследования содержания КЦЖК представлены на рис. 4 и 5.

Рис. 5. Суммарная концентрация КЦЖК у больных СД 2.

Fig. 5. Total concentration of SCFAs (short-chain fatty acids) in patients with T2D.

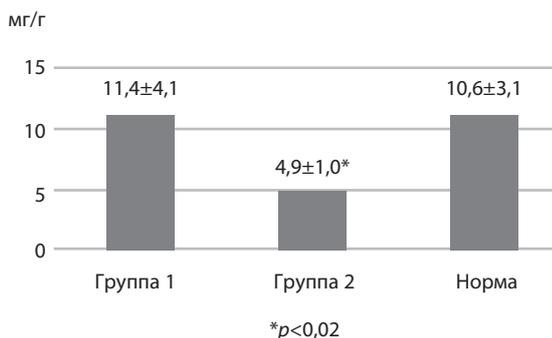


Рис. 6. Дистрофия и некробиоз поверхностного эпителия, дилатация сосудов, стаз крови в капиллярах, эритроцитарные экстравазаты, отек собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1: 300).

Fig. 6. Dystrophy and necrobiosis of superficial epithelium, vascular dilatation, capillary stasis, extravasated red blood cells, edema of lamina propria (hematoxylin and eosin stain, magnification 1: 300).

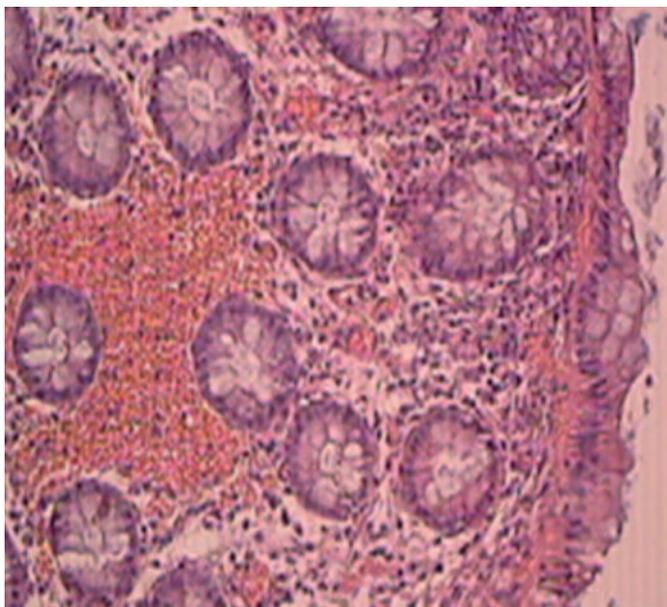
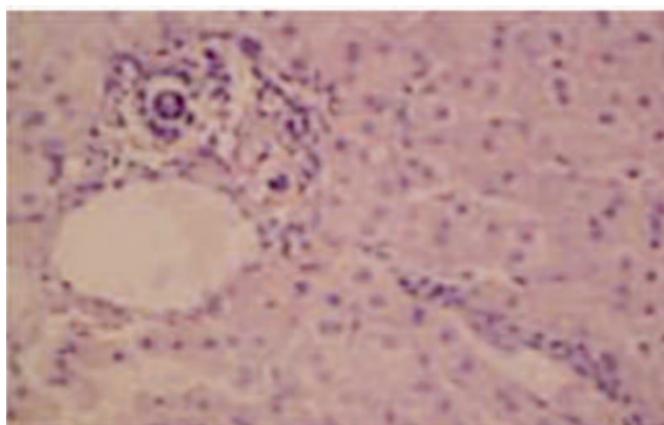


Рис. 7. Эрозии слизистой оболочки, укорочение крипт, уменьшение числа бокаловидных клеток, усиленная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1: 300).

Fig. 7. Mucous membrane erosions, shortening of the crypts, reduced number of goblet cells, increased lymphoplasmacytic infiltration in lamina propria (hematoxylin and eosin stain, magnification 1: 300).



Рис. 8. Выраженная пролиферация дуктул на фоне стеатоза печени.
Fig. 8. Prominent proliferation of ductulae associated with hepatic steatosis.



Суммарное определение КЦЖК нередко бывает малоинформативным и зависит от многих факторов. Информативным методом признан спектр качественного и количественного содержания основных КЦЖК. На рис. 6–7 представлены результаты гистологического исследования СOTК в сопоставлении с содержанием основных КЦЖК. Они свидетельствуют о признаках микроишемического поражения СOTК вследствие дефицита бутирата, который обладает протективным действием в отношении слизистой оболочки толстой кишки.

Во многих исследованиях доказана тесная связь между СД 2, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Так, обнаружена корреляция индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) с ЖКБ (отношение рисков 2,25; $p=0,03$). Распространенность ЖКБ выше среди пациентов с СД 2. Сочетание жирового гепатоза с СД 2 выявляется в 100% случаев, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и ЖКБ – в 42% слу-

чаев [33]. Проведенные собственные морфологические исследования печени и стенки желчного пузыря у больных СД 2 и ЖКБ свидетельствуют об однотипных изменениях в стенке желчного пузыря и сосудах эластического типа на фоне атеросклероза [33].

Почти у 50% пациентов с СД 2 клинические проявления ЖКБ предшествуют диагностике НАЖБП [34]. Однако, согласно результатам собственных исследований, процессы камнеобразования, развития НАСГ и стеатоза печени протекают одновременно, о чем свидетельствует пролиферация дуктул на фоне стеатоза печени (рис. 8) [35].

Сочетанное течение НАЖБП, ЖКБ и СД 2 обусловлено множеством однотипных патогенетических механизмов. В частности, эндотоксин-опосредованное увеличение свободнорадикального перекисного окисления липидов приводит к повреждению многих структурных компонентов клеток.

Заключение

Углеводный обмен и состояние микробиома кишечника тесно взаимосвязаны. Микробиота влияет на чувствительность тканей организма к инсулину, в то время как сам СД 2 зачастую может приводить к нарушениям состояния микрофлоры кишечника.

Важно помнить, что нарушение свойств микробиоты кишечника влечет за собой не только усугубление инсулинорезистентности, но по цепочке многих механизмов приводит к развитию НАЖБП, более быстрое прогрессирование которой свойственно для пациентов с СД 2.

Литература / References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition (revised). Diabetes mellitus. 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian)].
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th ed., 2019.
3. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33 (7): 1674–685.
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. *Endocr Pract* 2017; 23 (2): 207–38.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S1–135.
6. Данковцева Е.Н., Затеишчиков Д.А. Биомаркеры в кардиологии: Липопротеинассоциированная фосфолипаза А2. *Фарматека*. 2007; 15: 22–8. [Dankovtseva E.N., Zateishchikov D.A. Biomarkery v kardiologii: Lipoproteinassotsirovannaiia fosfolipaza A2. *Farmateka*. 2007; 15: 22–8 (in Russian)].
7. Xiu-hong L, Ming-tong X, Ju-ying T et al. Effect of intensive insulin treatment on plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A 2 and secretory phospholipase A 2 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Lipids Health Disease* 2016; 15 (1). DOI:10.1186/s12944-016-0368-3
8. Minjoo K, Gayoung S, Miso K et al. Replacing carbohydrate with protein and fat in prediabetes or type-2 diabetes: greater effect on metabolites in PBMC than plasma. *Nutr Metabol* 2016; 13: 3. DOI: 10.1186/s12986-016-0063-4
9. Acevedo M, Varleta P, Kramer V et al. Comparison of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and High Sensitive C-Reactive Protein as Determinants of Metabolic Syndrome in Subjects without Coronary Heart Disease: In Search of the Best Predictor. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 934681. DOI: 10.1155/2015/934681
10. Canning P, Bridget-Ann K, Prise V et al. Lipoprotein-associated phospholipase A 2 (Lp-PLA 2) as a therapeutic target to prevent retinal vasopermeability during diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113 (26): 7213–8. DOI: 10.1073/pnas.1514213113
11. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 5: 13–50. [Ardatskaia M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P. et al. Disbioz (disbakterioz) kishchnika: sovremennoe sostoianie problemy, kompleksnaia diagnostika i lechebnaia korreksiia. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2015; 5: 13–50 (in Russian)].
12. Роль микробиоты в развитии сахарного диабета 2-го типа и ожирения, а также возможные пути коррекции. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2019; 15 (22): 64–70. [Rol' mikrobioty v razvitiu sakharного diabeta 2-go tipa i ozhireniia, a takzhe vozmozhnye puti korreksii. *Effektivnaia farmakoterapiia. Endokriologiya*. 2019; 15 (22): 64–70 (in Russian)].
13. Martínez I, Muller CE, Walter J. Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species. *PLoS One* 2013; 8 (7). ID e69621.
14. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457 (7228): 480–4.
15. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464 (7285): 59–65.
16. Rey FE, Faith JJ, Bain J et al. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem* 2010; 285 (29): 22082–90.
17. Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (1): 159–65.
18. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383 (9922): 1068–83.
19. Delzenne NM, Cani PD, Everard A et al. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015; 58 (10): 2206–17.
20. Grasset E, Puel A, Charpentier J et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces glp-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell Metab* 2017; 26 (1): 278.
21. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383 (9922): 1068–83.
22. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2015; 172 (4): R167–R177.
23. Gao Z, Yin J, Zhang J et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 2009; 58 (6): 1509–17.
24. Lin HV, Frassetto A, Edward J et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One* 2012; 7 (4): e35240.
25. Besten DG, Bleeker A, Gerding A et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPARgamma-dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes* 2015; 64 (4): 2398–408.
26. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Под ред. М.Д. Ардатской. М.: Прима-принт, 2016. [Maslianskaia kislota i inulin v klinicheskoi praktike: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia. Ed. M.D. Ardatskaia. Moscow: Prima-print, 2016 (in Russian)].
27. Guilloteau P, Martin L, Eeckhaut V et al. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr Res Rev* 2010; 23 (2): 366–84.
28. Li W-Z, Stirling K, Yang J-J, Zhang L. Gut microbiota and diabetes: From correlation to causality and mechanism. *World J Diabetes* 2020; 11 (7): 293–308.
29. Kimura I, Ozawa K, Inoue D et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 2013; 4. ID 1829.
30. Звенигородская Л.А., Шинкин М.В., Мкртумян А.М. и др. Роль печени и микрофлоры желудочно-кишечного тракта в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и ожирения. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (36): 32–42. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-36-32-42

Исследование состояния микробиоты у пациентов с СД 2 и НАЖБП показало, что у пациентов с низким содержанием КЦЖК развиваются воспалительные заболевания кишечника, такие как микроишемический колит; снижаются защитный барьер и проницаемость оболочек толстой кишки за счет нарушений плотности эпителиальных контактов СОТК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

- [Zvenigorodskaya L.A., Shinkin M.V., Mkrtumian A.M. et al. Rol' pecheni i mikroflory zheludochno-kishechnogo trakta v patogeneze sakharnogo diabeto 2-go tipa i ozhireniia. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2020; 16 (36): 32–42. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-36-32-42 (in Russian)].
31. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308 (5728): 1635–8.
 32. Tatanai-Shacoori Z, Smida I, Bousarghin L et al. *Roseburia* spp.: a marker of health? *Future Microbiol* 2017; 12: 157–70.
 33. Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Лычкова А.Э. Перспективные методы лечения дислипидемии у больных с НАЖБП. *Клиническая фармакология*. 2019; 163 (3): 81–8.
 34. Venneman NG, van Erpecum KJ. Pathogenesis of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39 (2): 171–83.
 35. Овсянникова О.Н., Звенигородская Л.А., Ильченко А.А. и др. Медикаментозная коррекция атерогенных дислипидемий у пожилых с ИБС и холестерозом желчного пузыря. *Клиническая геронтология*. 2006; 12 (1): 12–5. [Ovsiannikova O.N., Zvenigorodskaya L.A., Il'chenko A.A. et al. *Medikamentoznaia korrektsiia aterogennykh dislipidemii u pozhilykh s IBS i kholesterozom zhelchnogo puzyria*. *Klinicheskaia gerontologiya*. 2006; 12 (1): 12–5 (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Шинкин Михаил Викторович – врач-эндокринолог, науч. сотр. отд. эндокринных и метаболических заболеваний, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: m.shinkin@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-1548-1487; eLibrary SPIN: 2684-1579

Mikhail V. Shinkin – Res. Officer, Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: m.shinkin@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-1548-1487

Звенигородская Лариса Арсентьевна – проф., д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. эндокринных и метаболических заболеваний, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: msl@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6469-1259

Larisa A. Zvenigorodskaya – Full Prof., D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: msl@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6469-1259

Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»; куратор эндокринной службы, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123

Elena V. Biryukova – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; curator of the endocrine service, Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123

Михеева Ольга Михайловна – проф., д-р мед. наук, зав. отд.-нием диагностики и общей терапии, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: ol.miheeva@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-0573-7234

Olga M. Mikheeva – Full Prof., D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: ol.miheeva@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-0573-7234

Сильвестрова Светлана Юрьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории лекарственного метаболизма, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: syusilvestrova@yandex.ru

Svetlana Yu. Silvestrova – Cand. Sci. (Bio.), Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: syusilvestrova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.09.2021

Дисфункция филометаболического ядра микробиоты в патогенезе сахарного диабета 2-го типа

Т.Ю. Демидова¹, М.Д. Ардатская²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия
ma@uni-med.ru

Аннотация

Филометаболическое ядро – набор эволюционно стабильных видов микроорганизмов, отвечающих за большинство основных метаболических функций кишечной микробиоты. Дисфункция филометаболического ядра, проявляющаяся нарушением соотношения его основных компонентов и качественным и количественным изменением концентраций их ключевых метаболитов, является фактором возникновения и прогрессирования многих заболеваний, в том числе сахарного диабета 2-го типа (СД 2). В обзорной статье представлены актуальные клинические данные, свидетельствующие о перспективности применения пищевых волокон для коррекции нарушений микробиоты и улучшения течения СД 2. Частично гидролизованное пищевое волокно циамопсиса в составе препарата ОптиФайбер оказывают модулирующее воздействие на баланс ключевой микробиоты и способствуют восстановлению ее нормальной метаболической функции, обеспечивая тем самым коррекцию обменных процессов, повышение чувствительности тканей к инсулину, снижение постпрандиальной гликемии и облегчение течения заболевания в целом.

Ключевые слова: микробиота, филометаболическое ядро, метаболический дисбиоз, короткоцепочечные жирные кислоты, пищевые волокна, циамопсис, сахарный диабет 2-го типа.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Ардатская М.Д. Дисфункция филометаболического ядра микробиоты в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 16–23. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0030

The phylometabolic core of intestinal microbiota dysfunction in the pathogenesis of diabetes mellitus

Tatiana Yu. Demidova¹, Mariya D. Ardatskaya²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia
ma@uni-med.ru

Abstract

The phylometabolic core of intestinal microbiota is a set of evolutionarily stable species of microorganisms responsible for the main metabolic functions of the intestinal microbiota. The dysfunction of the phylometabolic core, manifested by a violation of the ratio of its main components and a qualitative and quantitative change in the concentrations of their key metabolites, is a factor in the occurrence and progression of many diseases, including diabetes mellitus. The review article presents current clinical data indicating the prospects of using dietary fiber to correct the microbiota disorders and to improve the course of diabetes mellitus. Partially hydrolyzed guar (cyamopsis) dietary fiber in the composition of the drug OptiFiber have a modulating effect on the balance of the key microbiota and contribute to the restoration of its normal metabolic function, thereby providing correction of metabolic processes, increasing tissue sensitivity to insulin, reducing postprandial glycemia and facilitating the course of the disease as a whole.

Key words: microbiota, phylometabolic core, metabolic dysbiosis, short-chain fatty acids, dietary fiber, cyamopsis, diabetes mellitus.

For citation: Demidova T.Yu., Ardatskaya M.D. The phylometabolic core of intestinal microbiota dysfunction in the pathogenesis of diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 16–23. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0030

Филометаболическое ядро микробиоты

Понятие «филометаболическое ядро микробиоты» принципиально важно для понимания роли симбиотических микроорганизмов в жизни человека. Последние данные метагеномных исследований свидетельствуют о том, что в составе кишечной микробиоты человека доминируют представители филов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, за которыми следуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Archea*. При этом выделяют три энтеротипа – *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*. Доля доминирующих родов составляет более 50% всей микрофлоры кишечника у абсолютного большинства представителей конкретной популяции [1–4].

Филометаболическое ядро микробиоты формируется по функциональному признаку – способности микроорганизмов продуцировать ключевые короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), важнейшие интермедиаты микробного метаболизма (лактат, сукцинат, формиат), витамины, противовоспалительные, антимикробные, иммуностимулирующие соединения (белки МАМ-типа, бактериоцины, липополисахариды, экзополисахариды), утилизировать водород, метаболизировать аминокислоты, желчные кислоты, холин. В сущности, ядро микробиоты задействовано во всех основных обменных процессах макроорганизма [5–10].

Наиболее вероятные кандидаты в состав ядра на уровне родов: *Alistipes*, *Anaerostipes*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum* и, возможно, некоторые другие [11, 12].

Как минимум половина родов, претендующих на «ключевые позиции», относятся к бутират-продуцирующим микроорганизмам, остальные являются продуцентами еще двух основных КЖК (ацетат, пропионат), а также важнейших интермедиатов микробного метаболизма – лактата, сукцината и формиата [13–15].

Состав филометаболического ядра может варьировать в зависимости от возраста, характера питания, этнографических особенностей и состояния здоровья, но в большей степени на уровне родов и видов, чем на уровне типов. Микроорганизмы, входящие в состав филометаболического ядра, выполняют сходные функции, и при необходимости один вид может принять на себя функции другого в случае уменьшения его численности под воздействием внешних факторов (например, антибактериальной терапии). Изменения количественного и качественного состава филометаболического ядра, а также соотношения его компонентов отражают фундаментальные процессы в системе «макроорганизм – микробиота» и могут служить эффективными биомаркерами дисбиотических нарушений (как первичных, так и вторичных) [11, 16–19]. Микробиота кишечника играет важную роль в патогенезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД 2), сердечно-сосудистых заболеваний, бронхиальной астмы, рассеянного склероза, а также различных неврологических состояний, в частности, аутизма.

Механизм развития метаболического дисбиоза

Известно, что функции филометаболического ядра микробиоты осуществляются путем внутриклеточных, дистанционных и контактных взаимодействий. При внутриклеточных взаимодействиях происходит обмен клеточным материалом, в результате чего микробиота приобретает рецепторы и другие антигены и становится «своей» для иммунной системы макроорганизма. Эпителиальные клетки в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены. Белки TLR и NOD запускают неспецифический и специфический иммунный ответ. Путем контактных взаимодействий нормальная микробиота подавляет воспалительные реакции, тормозит пути передачи сигнала, поддерживая тем самым кишечный гомеостаз. Дистанционное взаимодействие реализуется через продукцию микробиотой в результате своей жизнедеятельности низкомолекулярных метаболитов, которые являются регуляторами и медиаторами (сигнальными молекулами), регулирующими скорость и выраженность протекания разнообразных физиологических и метаболических функций макроорганизма. КЖК – наиболее эффективные метаболиты, вырабатываемые микроорганизмами филометаболического ядра кишечной микробиоты. Синтез необходимого количества КЖК

в нужной пропорции является важным параметром кишечного гомеостаза, который должен поддерживаться в заданном диапазоне.

В настоящее время доказано участие КЖК в регуляции углеводного и липидного обмена. Масляная кислота играет ключевую роль в синтезе жирных кислот и липидов и, как показывают результаты экспериментальных исследований, способствует предотвращению развития ожирения и снижению инсулинорезистентности посредством усиления расходования энергии клеткой за счет усиления функции митохондрий, подавления экспрессии ключевых генов, ответственных за биосинтез холестерина в кишечнике, активации клеток бурой жировой ткани, которая расщепляет белую жировую ткань и препятствует ожирению. С другой стороны, снижение концентрации КЖК в сыворотке крови может свидетельствовать о нарушении обмена липидов (холестерина, триглицеридов и желчных кислот) [20].

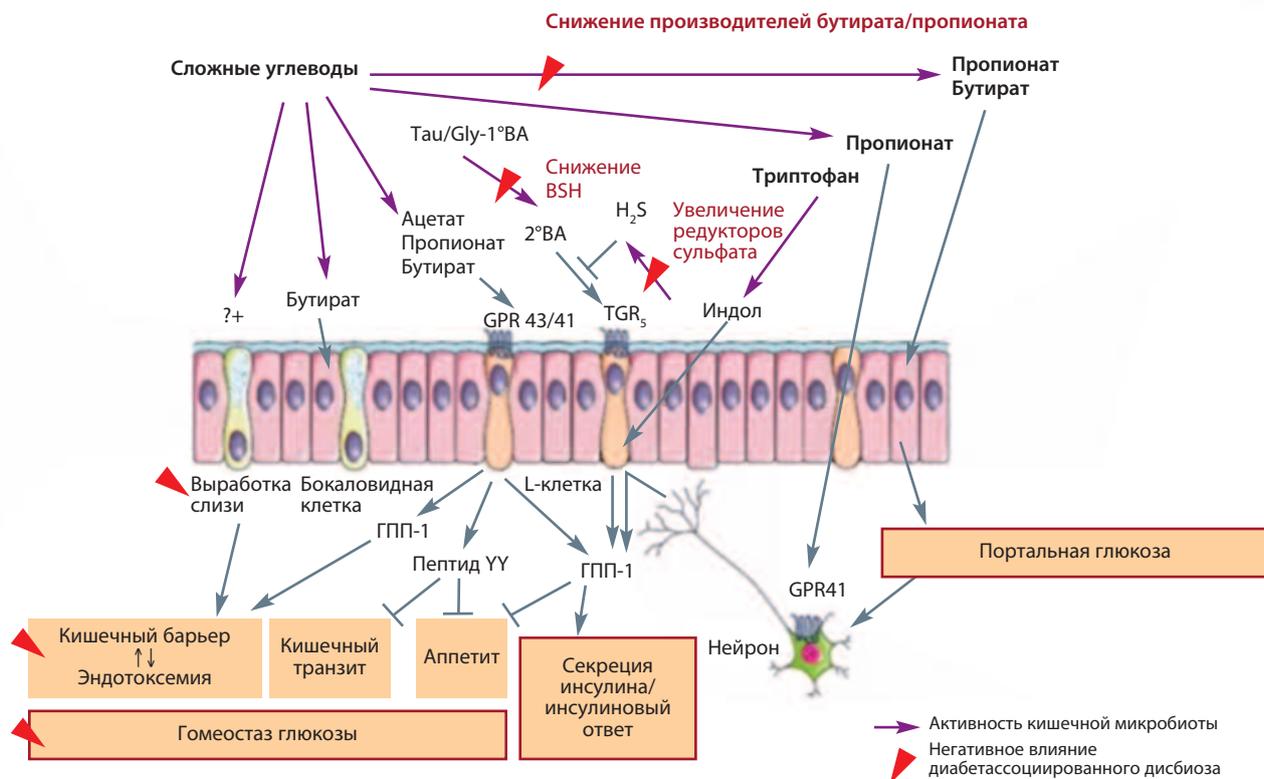
Кроме того, нормальное состояние кишечной микробиоты поддерживает оптимальную продукцию гормонов инкретинового ряда в ответ на прием пищи, передачу сигнала по блуждающему нерву и контроль гликемии. Нарушение баланса кишечной микробиоты и, как следствие, изменение содержания и профиля КЖК могут вызывать развитие резистентности к инкретинам – глюкозозависимому инсулиноподобному пептиду (ГИП), глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1), пептиду YY [21, 22]. Механизм участия КЖК в развитии инсулинорезистентности отражен на рис. 1.

В некоторых опубликованных работах показано наличие гомологов человеческого фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) у комменсальных бактерий (*Prevotella*, *Lactobacillus*). Значительную ДПП-4-подобную активность в клетках микробиоты наблюдали на животных моделях. Учеными выдвинута гипотеза о том, что ДПП-4-подобная активность, закодированная в интестинальном микробиоме, может быть альтернативным механизмом модулирования пищеварения, метаболизма и поведения организма человека [24].

Таким образом, нарушение обмена веществ в организме человека сопровождается и во многих случаях поддерживается гомеостатической дисфункцией филометаболического ядра индигенной микробиоты. В результате проведенных исследований данной проблемы учеными сформулирована концепция так называемого метаболического дисбиоза, в основе которого лежат выраженные нарушения метаболической активности филометаболического ядра вследствие внешних (диетических, фармакологических, инфекционных) факторов окружающей среды, внутренних (условно патогенных видов/патобионтов, нарушения кроссфиндинга и конкуренции между микроорганизмами за источники питания и косубстраты, нарушения quorum sensing, нарушения формирования биопленок), а также антропогенных факторов (генетических, иммунологических, метаболических, нейровегетативных, моторных/кинетических и др.), приводящих к качественным и количественным изменениям метаболома микробио-

Рис. 1. Механизм участия КЖК в развитии инсулинорезистентности [23].

Fig. 1. Mechanism of SCFA involvement in insulin resistance [23].



ма и нарушению интеграции микробного и человеческого метаболизма [19].

Метаболический дисбиоз на таксономическом уровне сопровождается значимыми изменениями качественного и/или количественного состава микробиоты. В немногочисленных исследованиях показано, что идеальным соотношением основных бактериальных типов филуметабологического ядра является 95% *Bacteroidetes* и 5% *Firmicutes* [25, 26]. Эксперименты на животных моделях подтвердили, что нарушения в соотношении В/Ф коррелируют с изменениями массы тела: у худых особей определялось меньше *Firmicutes*, чем у животных с ожирением [27, 28].

На уровне бактериального метаболизма дисфункция филуметабологического ядра проявляется нарушением продукции и утилизации важнейших метаболитов (КЖК, лактата, водорода и др.). Важнейший клинический вариант метаболического дисбиоза связан с нарушением микробного синтеза КЖК. Помимо уже названных выше негативных последствий, снижение концентрации КЖК потенциально может приводить к активации воспалительной реакции, так как снижение доли бутирата способствует транслокации липополисахарида (LPS), который, в свою очередь, может затем связываться с toll-подобным рецептором 4 (TLR4), что приводит к активации и димеризации обоих. Далее нисходящие адаптерные молекулы рекрутируются, активируя киназу, связанную с рецептором интерлейкина (ИЛ)-1, а также фактор, ассоциированный с рецептором TNF, киназу фактора TGF-β,

киназы JNK и IKK. Активация JNK и IKK также может индуцировать фосфорилирование серина на субстратах инсулиновых рецепторов, что является важным шагом к развитию резистентности к инсулину. Вновь образованный комплекс IKK затем встречается с ядерным фактором «каппа-би» активированных В-клеток и активирует его, запуская каскад воспалительных реакций [29].

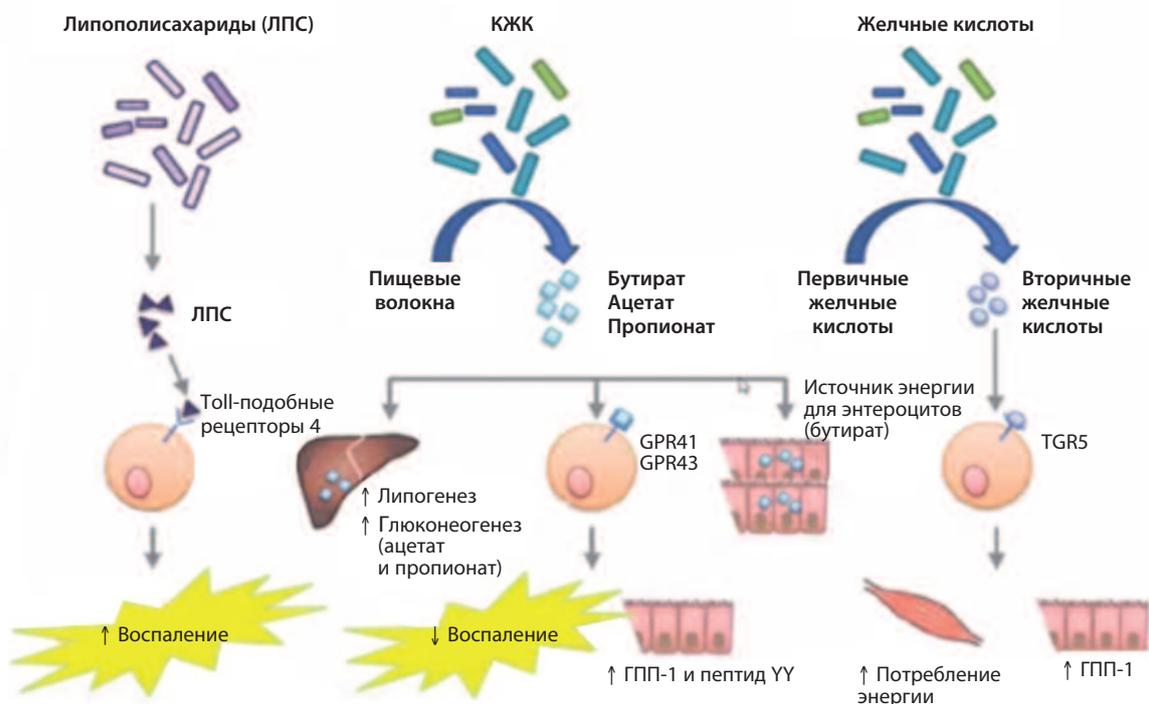
Особенности метаболического дисбиоза при СД 2

Исследования последних лет подтвердили факт участия микробиоты в патогенезе СД 2 [30–32]. Механизмы влияния кишечной микробиоты на развитие СД 2 показаны на рис. 2.

Полученные данные подтверждают значительные различия в содержании двух основных бактериальных типов при СД 2 с преобладанием количества *Firmicutes* и снижением уровня *Bacteroidetes*. Также установлено, что у пациентов с СД 2 увеличено количество *Lactobacillus*, особенно *L. gasseri*, что коррелирует с повышением уровня глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина, и сокращена численность родов *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii*, продуцирующих большое количество бутирата [32]. В целом у здоровых лиц состав микробиоты кишечника разнообразнее, чем у лиц с ожирением и СД 2, а биоразнообразие отвечает за устойчивость микробиоты в отношении различного рода факторов агрессии.

Опубликованы результаты исследований, подтверждающие, что дисбиоз кишечника при СД 2 приводит к

Рис. 2. Механизмы влияния микробиоты на СД 2.
Fig. 2. Mechanisms of microbiota effects on T2D.



развитию резистентности к рецепторам ГПП-1 и ГПП-2, что ассоциируется с последующим нарушением передачи сигнала через блуждающий нерв и инсулинового ответа [33]. К сожалению, до настоящего времени не изучались содержание и профиль КЖК у пациентов с СД 2. При этом имеются данные о характерных изменениях общей концентрации и соотношения КЖК в различных субстратах (кал, сыворотка крови) при ожирении, метаболическом синдроме, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [20, 34–37]. Эти данные тем более интересны, что очень часто при нарушениях баланса кишечной микробиоты имеет место сочетанная патология: нарушения углеводного и липидного обмена, СД, НАЖБП, увеличение висцерального жира. Анализ проведенных исследований параметров КЖК у пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП выявил резкое исходное снижение абсолютной концентрации КЖК в кале и сыворотке крови, что указывает на выраженное нарушение видового состава микробиоты, снижение количества и активности облигатных микроорганизмов, участвующих в липидном обмене. В профиле КЖК отмечается снижение доли пропионовой и повышение доли масляной кислот, нарастание суммарного относительного содержания изокапроновой и капроновой кислот. Данные изменения усугубляются в зависимости от тяжести стадии заболевания и свидетельствуют об усиленной утилизации пропионата для синтеза холестерина гепатоцитами, снижении утилизации бутирата для синтеза фосфолипидов, нарушении процессов окисления холестерина.

Таким образом, подтверждается факт дисфункции филометаболического ядра микробиоты и ее вклад в развитие и усугубление патологии системных метаболических процессов.

Лечебная коррекция дисфункции филометаболического ядра микробиоты при СД 2

В настоящее время проводится много исследований, целью которых является коррекция нарушений микробиоты при СД 2. Опубликованы результаты, подтверждающие положительное влияние метформина на микробиоту у больных СД 2. Так, при экспериментальном сравнении состава кишечной микробиоты у пациентов с СД 2, получавших и не получавших метформин, у первых биоразнообразие индигенной микрофлоры приближалось к таковому в группе здоровых лиц [38]. В другом исследовании зафиксировано большее количество *Akkermansia muciniphila*, ассоциированных с деградацией муцина, и больше бактерий, продуцирующих КЖК, у пациентов, принимающих метформин [39].

Показательно, что по результатам двухнедельного плацебо-контролируемого перекрестного исследования, добавление модулятора кишечной микробиоты к метформину у пациентов с непереносимостью метформина привело к улучшению гастроинтестинальной переносимости этого препарата и улучшению гликемии [40].

Поиск наиболее эффективного способа коррекции дисфункции филометаболического ядра микробиоты при СД 2 по-прежнему актуален.

В ряде работ отмечается улучшение течения СД 2 при использовании пищевых волокон (ПВ) в целях модуляции микробиоты [41]. Известно, что регулирующее влияние ПВ на кишечную микрофлору реализуется через селективную стимуляцию роста или усиление метаболической активности представителей нормальной микрофлоры. Растворимые ПВ могут связывать желчные кислоты в кишечнике и способствовать выведению холестерина. В кишечнике ПВ формируют матрикс, физико-химические свойства которого обуславливают удержание воды, катионообменные и адсорбционные эффекты, чувствительность к бактериальной ферментации в толстой кишке. Под влиянием ПВ замедляется эвакуация пищи из желудка, продлевается ощущение насыщения, следовательно, корректируется пищевое поведение, что благоприятно сказывается на массе тела [42, 43].

ПВ благотворно влияют на постпрандиальную гликемию, поэтому их содержание в ежедневном рационе пациентов с СД 2 должно составлять 25–40 г (или 20 г на 1000 ккал в день) [44–46]. Особенно рекомендуются водорастворимые фракции ПВ.

На сегодняшний день в качестве одного из препаратов выбора для коррекции нарушений кишечной микробиоты предлагается препарат частично гидролизованного ПВ (ЧГПВ) циамопсиса четырехкрыльчатого – ОптиФайбер. ЧГПВ циамопсиса – 100% натуральный продукт, обладающий нейтральным вкусом, полностью растворяющийся как в холодной, так и в горячей воде, и, благодаря низкой вязкости, не образующий гель. Препарат хорошо переносится, не вызывает вздутия и повышенного газообразования, не всасывается в тонкой кишке, а доставляется непосредственно в толстый кишечник [47, 48]. При регулярном приеме ЧГПВ увеличивается поглощение жидкости и натрия в толстой кишке, что проявляется в нормализации консистенции стула, улучшении моторики кишечника, восстановлении его регулярной работы [49–51].

Одновременно ЧГПВ способствуют росту и повышению активности представителей филонетаболического ядра микробиоты [52–56]. Например, в работе Y. Ohashi и соавт. (2015 г.) на здоровых добровольцах достоверно показано увеличение количества бифидобактерий группы *Clostridium coccoides*, группы *Roseburia/Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* и штамма бактерий SS2/1, продуцирующих бутират [57]. Сходные результаты представлены и в недавнем исследовании Z. Yasukawa и соавт. (2019 г.) [50].

В процессе медленной ферментации ЧГПВ кишечной микробиотой вырабатываются основные КЖК, которые являются энергетическим субстратом для мышц, почек, сердца и головного мозга (ацетат), регулятором углеводного и липидного обменов (пропионат), энергетическим субстратом для колоноцитов, которые индуцируют продукцию ГПП-1 (бутират). Общее содержание КЖК при приеме ОптиФайбера увеличивается в 9 раз, что достоверно выше по сравнению с другими ПВ [58]. При этом восстанавливается соотношение их процентного содержания (ацетат : пропионат : бутират – 68,4% : 19,8% : 20,7%).

Опубликовано более 50 клинических исследований эффективности данных ПВ, в том числе с высшим уровнем доказательности. Проведен целый ряд экспериментов для изучения влияния ЧГПВ на острую постпрандиальную гликемию и инсулиновый ответ у пациентов с инсулиннезависимым диабетом. Получены значимые результаты, свидетельствующие о снижении уровня глюкозы и инсулинового ответа на фоне регулярного приема ЧГПВ циамопсиса [59–63]. Например, в исследовании A. Golay и соавт. (1995 г.) толерантности к глюкозе у пациентов с инсулиннезависимым диабетом показано, что через 4 ч после приема углеводов с добавлением ЧГПВ уровень глюкозы составил 8,9 ммоль/л, инсулина – 448 ммоль/л, что существенно ниже, чем без ЧГПВ: 12,2 и 556 ммоль/л соответственно [60].

В рандомизированном контролируемом исследовании V. Dall'Alba и соавт. (2013 г.) 44 пациентов с СД 2 показано уменьшение окружности талии с 103,5 см до 102,1 см, снижение показателей гликированного гемоглобина с 6,88% до 6,64% через 4 и 6 нед регулярного приема ЧГПВ [64].

T. Rao и соавт. (2015 г.) проведено сравнительное исследование эффекта от включения в рацион ПВ на пищевое поведение: по визуальной аналоговой шкале определялось субъективное восприятие сытости, чувства голода, аппетита и желания перекусить через 5 ч после приема пищи. Рассматривались ЧГПВ циамопсиса, инулин, декстрин, группа контроля не принимала ПВ. В результате показан достоверно более выраженный эффект ЧГПВ циамопсиса на долгосрочность чувства насыщения (2,2), снижение чувства голода (7,5), интенсивность аппетита и желания перекусить (7) по сравнению с группой контроля (1, 8,5, 9 соответственно) и другими ПВ (инулин: 1, 8,5, 8; декстрин: 1,8, 7,5, 7,5) [43].

Интересное наблюдение продемонстрировано в работе T. Trinidad и соавт. (2004 г.): сочетание ЧГПВ циамопсиса с такими продуктами, как белый хлеб и рис, вызывало снижение гликемического индекса: со 100 до 40% и с 90 до 30% соответственно [65].

Следовательно, плейотропное воздействие длительно-го применения ЧГПВ в составе продукта ОптиФайбер включает: восстановление баланса кишечной микробиоты и нормальной функции филонетаболического ядра, стимуляцию выработки КЖК, участие в коррекции системных обменных процессов. Для пациентов, страдающих СД 2, ключевыми являются также вопросы нарушений пищевого поведения, в первую очередь потому, что погрешности в питании влияют на тяжесть течения заболевания: ухудшают контроль диабета, вызывают гипергликемию, провоцирующую множество различных патологий, включая ангио-, ретино- и полинейропатию. Применение продукта ОптиФайбер в комплексном лечении СД 2 доказанно способствует соблюдению принципов рационального питания и формированию правильного пищевого стереотипа, что, в свою очередь, позволяет более эффективно и интенсивно снижать массу тела, повышать приверженность пациентов к лечению и предотвращать развитие возможных нежелательных эффектов.

Заключение

Инновационные стратегии современной медицины направлены на поиск возможностей модификации тех или иных состояний с помощью коррекции микробиоты. Дисфункция филонетаболического ядра микробиоты играет серьезную роль в патогенезе и прогрессировании, а также влияет на тяжесть течения многих заболеваний, в частности, ассоциированных с нарушением обмена веществ (ожирение, метаболический синдром, СД 2, НАЖБП). Представленный обзор актуальных данных свидетельствует о перспективности применения препарата пищевых волокон на основе циамопсиса (ОптиФай-

бер) в целях восстановления качественного и количественного состава микробиоты кишечника с последующей нормализацией обмена веществ на уровне макроорганизма. Представляется целесообразным включение в терапевтические схемы СД 2 средств, благоприятно воздействующих на состав и метаболическую активность микробиоты кишечника, для улучшения чувствительности тканей к инсулину и облегчения течения заболевания в целом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

- Martínez J, Muller CE, Walter J. Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species. *PLoS One* 2013; 8 (7): e69621.
- Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464 (7285): 59–65.
- Reichardt N, Duncan SH, Young P, Belonguer A et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J* 2014; 8 (6): 1323–35.
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филонетаболическое ядро микробиоты кишечника. Альманах клинической медицины. 2015; 40: 12–34. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ya. Phylometabolic core of intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015; 40:12–34 (in Russian)].
- Zhang J, Guo Z, Xue Z et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J* 2015; 9 (9): 1979–90.
- Dai ZL, Wu G, Zhu WY. Amino acid metabolism in intestinal bacteria: links between gut ecology and host health. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2011; 16: 1768–86.
- Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012; 3 (1): 27–43.
- Shafquat A, Joice R, Simmons SL, Huttenhower C. Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. *Trends Microbiol* 2014; 22 (5): 261–6.
- Neis EP, DeJong CH, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients* 2015; 7 (4): 2930–46.
- Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 905215.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473 (7346): 174–80.
- Tap J et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol* 2009; 11 (10): 2574–84.
- Rey FE et al. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem* 2010; 285 (29): 22082–90.
- Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *MBio* 2014; 5 (2): e00889.
- Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 294 (1): 1–8.
- Pozuelo M, Panda S, Santiago A et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2015; 5: 12693.
- Nylund L, Nermes M, Isolauri E et al. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy* 2015; 70 (2): 241–4.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500 (7464): 541–6.
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 124 (12): 6–29. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Y. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; 124 (12): 6–29 (in Russian)].
- Чиркин В.И., Ардатская М.Д., Лазарев И.А. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012; 1: 34–42. [Chirkin V.I., Lazarev I.A., Ardatskaya M.D. Long-term effects of alimentary fibers agent of psyllium (Mucofalk) in patients with metabolic syndrome. *Clinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012; 1: 34–42 (in Russian)].
- Grasset E, Puel A, Charpentier J et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces GLP-1 resistance through an enteric NO-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell Metab* 2017; 25 (5): 1075–90.
- Claus SP. Will gut microbiota help design the next generation of GLP-1-based therapies for type 2 diabetes? *Cell Metab* 2017; 26 (1): 6–7.
- Delzenne NM, Cani PD, Everard A et al. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 2206–17.
- Olivares M, Schüppel V, Hassan AM et al. The potential role of the dipeptidyl peptidase-4-like activity from the gut microbiota on the host health. *Front Microbiol* 2018; 9: 1900.
- Sikalidis AK, Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing a Complex Relationship. *Biomedicine* 2020; 8 (1): 8.
- Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014; 16: 1024–33.
- Liou AP, Paziuk M, Luevano JM et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 2013; 5: 178ra41.
- Ding S, Chi MM, Scull BP et al. High-fat diet: Bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS ONE* 2010; 5: e12191.
- Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology* 2016; 31: 283–93.
- Bouter K, van Raalte D, Groen A, Nieuwdorp M. Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction. *Gastroenterology* 2017; 152: 1671–8.
- Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (1): 159–65.
- Ткач С.М., Дорофеева А.А. Соотношение основных филоципов кишечной микробиоты у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. 2018; 3 (63): 7–14. [Tkach S.M., Dorofeeva A.A. The ratio of the main types of intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical endocrinology and endocrine surgery* 2018; 3 (63): 7–14 (in Russian)].
- Ураков А.Л., Гуревич К.Г., Сорокина Ю.А. и др. Взаимосвязь клинической эффективности сахароснижающих препаратов, микробиоты кишечника, рациона питания и генотипа пациента при сахарном диабете 2-го типа. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018; 16 (4): 11–8. [Uraikov A.L., Gurevich K.G., Sorokina I.A. et al. Relationship of clinical efficacy of glucose lowering agents, gut microbiota, diet, and patient's genotype in diabetes mellitus type 2. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy* 2018; 16 (4): 11–8 (in Russian)].
- Grasset E, Puel A, Charpentier J et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces glp-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell Metab* 2017; 26 (1): 278.
- Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., Топчий Т.Б. Роль короткоцепочечных жирных кислот в оценке состояния микробиоценоза кишечника и его коррекции у пациентов с НАЖБП различных стадий. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 161 (1): 106–16. [Ardatskaya M.D., Garushyan G.V., Moysak R.P., Topchiy T.B. Role of short chain

- fatty acids in evaluation of gut microbiocenosis disorders and their correction in patients with NAFLD of different stages. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019; 161 (1): 106–16 (in Russian)].*
36. Курмангулов А.А., Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме. Ожирение и метаболизм. 2016; 13 (1): 16–9. [Kurmangulov A.A., Dorodneva E.F., Isakova D.N. Functional activity of intestinal microbiota with metabolic syndrome. *Obesity and metabolism* 2016; 13 (1): 16–9 (in Russian)].
 37. Schwartz A, Taras D, Schäfer K et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18 (1): 190–5.
 38. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2014; 9 (7): e100778.
 39. De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut. *Diabetes Care* 2017; 40 (1): 54–62.
 40. Burton JH, Johnson M, Johnson J et al. Addition of a gastrointestinal microbiome modulator to metformin improves metformin tolerance and fasting glucose levels. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9 (4): 808–14.
 41. Zhao L, Zhang F, Ding X et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science* 2018; 359 (6380): 1151–6.
 42. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабобиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. Медицинский совет. 2015; 13: 94–9. [Ardatskaya M.D. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the treatment of microecological bowel disorders. *Medical Council*. 2015; 13: 94–9 (in Russian)].
 43. Rao TP, Hayakawa M, Minami T et al. Post-meal perceivable satiety and subsequent energy intake with intake of partially hydrolysed guar gum. *Br J Nutr* 2015; 113: 1489–98.
 44. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019; 22 (S1): 1–144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2019; 22 (S1): 1–144 (in Russian)].
 45. Черникова Н.А. Практические аспекты рационального питания при сахарном диабете. Русский медицинский журнал. 2009; 10: 702. [Chernikova N.A. Practical aspects of rational nutrition in diabetes mellitus. *Russian Medical Journal* 2009; 10: 702 (in Russian)].
 46. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Косарева О.В. Принципы рационального питания пациентов с сахарным диабетом. Самара: СамГМУ, 2014. [Verbovaya A.F., Sharonova L.A., Kosareva O.V. Principles of rational nutrition of patients with diabetes mellitus. Samara: SamGMU, 2014 (in Russian)].
 47. Rao TP, Quartarone G. Role of guar fiber in improving digestive health and function. *Nutrition* 2019; 59: 158–69.
 48. Ustundag, G, Kuloglu Z, Kirbas N, Kansu A. Can partially hydrolyzed guar gum be an alternative to lactulose in treatment of childhood constipation? *Turk J Gastroenterol* 2010; 21 (4): 360.
 49. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients* 2013; 5: 1417–35.
 50. Yasukawa Z, Inoue R, Ozeki M, Okubo T et al. Effect of Repeated Consumption of Partially Hydrolyzed Guar Gum on Fecal Characteristics and Gut Microbiota: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Parallel-Group Clinical Trial. *Nutrients* 2019; 11 (9): 2170.
 51. Pinou R, Sakaue Y, Kawada Y et al. Dietary supplementation with partially hydrolyzed guar gum helps improve constipation and gut dysbiosis symptoms and behavioral irritability in children with autism spectrum disorder. *J Clin Biochem Nutr* 2019; 64 (3): 217–23.
 52. Kapoor MP et al. Impact of partially hydrolyzed guar gum (PHGG) on constipation prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Func Foods* 2017; 33: 52–66.
 53. Takahashi H et al. Influence of partially hydrolyzed guar gum on constipation in women. *J Nutr Sci Vitaminol* 1994; 40 (3): 251–9.
 54. Okubo T et al. Effects of Partially Hydrolyzed Guar Gum Intake on Human Intestinal Microflora and Its Metabolism. *Biosci Biotech Biochem* 1994; 58 (8): 1364–9.
 55. Mudgil D, Barak S, Patel A, Shah N. Partially hydrolyzed guar gum as a potential prebiotic source. *Int J Biol Macromol* 2018; 112: 207–10.
 56. Takayama S, Katada K, Takagi T et al. Partially hydrolyzed guar gum attenuates non-alcoholic fatty liver disease in mice through the gut-liver axis. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (18): 2160–76.
 57. Ohashi Y, Sumitani K, Tokunaga M et al. Consumption of partially hydrolyzed guar gum stimulates Bifidobacteria and butyrate-producing bacteria in the human large intestine. *Benef Microbes* 2015; 6 (4): 451–5.
 58. Velázquez M, Davies C, Marett R et al. Effect of Oligosaccharides and Fibre Substitutes on Short-chain Fatty Acid Production by Human Faecal Microflora. *Anaerobe* 2000; 6: 87–92.
 59. Ek AC, Larsson J, von Schenck H. The correlation between energy, malnutrition and clinical outcome in an elderly hospital population. *Clin Nutr* 1990; 9: 185–9.
 60. Golay A, Schneider H, Bloese D et al. The effect of a liquid supplement containing guar gum and fructose on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995; 5: 141–8.
 61. Yamatoya K, Dekiya K, Yamada H, Ichikawa T. Effects of partially hydrolyzed guar gum on postprandial plasma glucose and lipid levels in humans. *J Jpn Soc Nutr FoodSci* 1993; 46: 199–203.
 62. Tsuda K, Inden T, Yamanaka K, Ikeda Y. Effect of partially hydrolyzed guar gum on elevation of blood glucose after sugar intake in human volunteers. *Jpn J Diet Fib* 1998; 2: 1522.
 63. Yoon S-J, Chu D-C, Raj L. Chemical and Physical Properties, Safety and Application of Partially Hydrolyzed Guar Gum as Dietary Fiber. *J Clin Biochem Nutr* 2008; 42: 1–7.
 64. Dall'Alba V, Silva F, Antonio J, Steemburgo T et al. Improvement of the metabolic syndrome profile by soluble fibre – guar gum – in patients with type 2 diabetes: A randomised clinical trial. *British J Nutrition* 2013; 110 (9): 1601–10.
 65. Trinidad T, Perez E et al. Glycemic index of Sunfibre (Cyanoposis tetragonolobus) products in normal and diabetic subjects. *Int J Food Sci Technol* 2004; 39: 1093–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 00000001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Ардатская Мария Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ; ORCID: 0000-0002-8069-0368

Mariya D. Ardatskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation; ORCID: 0000-0002-8069-0368

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.09.2021

OptiFibre®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ

1



Естественным
образом
помогает работе
и освобождению
кишечника



2



Способствует
восстановлению
баланса
кишечной
микрофлоры

Регулярная работа кишечника и баланс микрофлоры

100% растворим Без вкуса Без запаха

100% НАТУРАЛЬНЫЙ СОСТАВ

- ✓ Без сахара
- ✓ Без сахарозаменителей
- ✓ Без ароматизаторов
- ✓ Без консервантов
- ✓ Без красителей
- ✓ Без лактозы
- ✓ Без глютена
- ✓ Без ГМО



Сделано
в Германии

СГР № AM.01.48.01.003.R.000251.11.20 от 18.11.2020

®Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария) Реклама

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НА УПАКОВКЕ.

¹ Kapoor MP, et al. J Func Foods 2017;33:52-66. ² Giacarrì et al. Clin Ter. 2001; 152:21-25. ³ Takahashi et al. J Nutr. Sci. Vitaminol. 1994; 40(3):251-9. ⁴ Okubo et al. Biosci. Biotech Biochem. 1994; 58(8): 1364-1369.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Ожирение как причина сахарного диабета 2-го типа (понятие «diabesity»).

Роль кишечной микробиоты в терапии сахарного диабета (реферат)

Оригинальная статья: Ortega MA, Fraile-Martínez O, Naya I et al. Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications. *Nutrients* 2020; 12 (9): 2749. Published 2020 Sep 9. DOI:10.3390/nu12092749

Аннотация

Публикуется реферат по статье «Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications». В данном материале авторы рассматривают ожирение не только с точки зрения растущей проблемы здравоохранения, социально-экономического бремени, но и как серьезный фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа, акцентируя внимание на понятии «diabesity» (diabetes + obesity). Кроме того, изучается вопрос о роли микробиоты кишечника у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, diabesity, кишечная микробиота, дисбактериоз.

Для цитирования: Ожирение как причина сахарного диабета 2-го типа (понятие «diabesity»). Роль кишечной микробиоты в терапии сахарного диабета (реферат). *FOCUS Эндокринология*. 2021; 3: 24–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0031

Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications (abstract)

Abstract

The "Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications" paper abstract is published. In this paper, the authors consider obesity not only from the perspective of the growing health problem, social and economic burden, but also as an important risk factor for type 2 diabetes mellitus by focusing on the term "diabesity" (diabetes + obesity). Furthermore, consideration is being given to the role of gut microbiota in obese patients with T2D.

Key words: obesity; type 2 diabetes mellitus; "diabesity"; gut microbiota; dysbiosis.

For citation: Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications (abstract). *FOCUS Endocrinology*. 2021; 3: 24–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0031

Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Ожирение представляет собой одну из самых серьезных проблем общественного здравоохранения во всем мире, поскольку рассматривается как важный фактор риска развития хронических или неинфекционных заболеваний (НИЗ). Кроме того, его экономические последствия также являются серьезной нагрузкой для системы здравоохранения [2].

Несколько фактов об избыточной массе тела и ожирении, согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [3].

- В 2016 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточную массу тела. Из них свыше 650 млн страдали ожирением.
- По данным 2016 г., 39% взрослых старше 18 лет (39% мужчин и 40% женщин) имели избыточную массу тела.

- В 2016 г. около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением.
- С 1975 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое.

Ожидается, что в Европе к 2025 г. до 20% населения будет иметь ожирение; ученые даже не исключают, что этот процент может оказаться значительно выше. Детское ожирение повышает вероятность ожирения, преждевременной смерти и инвалидности во взрослом возрасте. Помимо повышенного риска в будущем, страдающие ожирением дети также испытывают одышку, подвержены повышенному риску переломов, склонны к гипертонии, раннему проявлению признаков ССЗ, инсулинорезистентности (ИР) и могут испытывать психологические проблемы [3].

Локализация и объем накопленного жира – два ключевых фактора, обратно пропорциональных здоровью и благополучию пациентов, значительно снижающих качество жизни.

Основным критерием постановки диагноза «ожирение» является индекс массы тела (ИМТ) [3]:

ИМТ – простое отношение массы тела к росту, часто используемое для диагностики ожирения и избыточной массы тела у взрослых. Индекс рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$).

У взрослых, согласно ВОЗ, диагнозы «избыточная масса тела» или «ожирение» ставятся в следующих случаях:

- ИМТ больше или равен 25 – избыточная масса тела;
- ИМТ больше или равен 30 – ожирение.

ИМТ является наиболее удобной мерой оценки уровня ожирения и избыточной массы тела в популяции, поскольку он одинаков для обоих полов и для всех возрастных категорий взрослых. Однако ИМТ следует считать приблизительным критерием, так как у разных людей он может соответствовать разной степени полноты.

При определении избыточной массы тела и ожирения у детей следует учитывать возраст.

Генетическая предрасположенность является основным фактором риска возникновения ожирения. Ученые предполагают, что с эволюционной точки зрения существует «ген бережливости», который способствовал адаптации организма к нехватке ресурсов во время тяжелых периодов в истории человечества. Кроме того, эпигенетическая регуляция может играть ключевую роль в восприимчивости к ожирению. Благодаря открытиям в области генетики, ученые изучили более сотни генов, напрямую связанных с ожирением, которые могут влиять на контроль аппетита. Отсутствие физической активности, чрезмерное неконтролируемое потребление калорийной пищи, нерегулярный режим питания или употребление алкоголя являются наиболее репрезентативными примерами факторов риска развития ожирения. Отсутствие образования в области культуры питания, подверженность влиянию маркетинга крупных компаний – производителей «вредных» продуктов, низкая цена нездоровой пищи, даже наличие определенных стандартов красоты, отношений или низкой самооценки, могут также участвовать в возникновении и становлении ожирения в нашей культуре.

В связи с этим возникла потребность в создании научных сообществ, которые взяли бы на себя обязанности по разработке стратегии мультидисциплинарного подхода в обследовании и терапии пациентов с ожирением и прежде всего прописали бы алгоритм профилактики данного заболевания. Примером такой организации является Европейская ассоциация по изучению ожирения (EASO).

Огромное влияние имеет просветительская работа с населением, в которой врачи-эндокринологи, диетологи привлекают внимание общественности к изменению образа жизни, призывая пересмотреть рацион питания, употреблять в пищу свежие фрукты и некрахмалистые овощи, орехи и сократить потребление красного или обработанного мяса, продуктов с высоким содержанием сахара и соли.

Средства массовой информации, а также медийные личности могут оказывать помощь врачебному сообществу и привлекать внимание к данной проблеме.

Сахарный диабет 2-го типа и его корреляция с ожирением

Ожирение часто связано с широким спектром осложнений, включая ССЗ, метаболические нарушения, такие как СД 2, хроническую обструктивную болезнь легких, артрит, рак и даже психоэмоциональные нарушения. Избыточная масса жировой ткани и перераспределение жира у пациентов с ожирением напрямую коррелируют с гипергликемией, гиперлипидемией, ИР, эндотелиальной дисфункцией и хроническим воспалением. СД 2, который часто идет рука об руку у пациентов с ожирением, некоторые авторы рассматривают как уникальное явление «diabetesity». Достоверно установлено, что до 85,2% людей с СД 2 имеют проблемы с избыточной массой тела или ожирение [4], а к 2025 г. более 300 млн человек будут иметь СД 2, связанный с ожирением [5].

Для объяснения взаимосвязи между этими состояниями выдвинуты три гипотезы.

1. Хроническое воспаление, связанное с ожирением, и производимые при этом провоспалительные цитокины влияют на инсулинзависимые ткани и бета-клетки.
2. Липотоксичность – увеличение эктопических запасов липидов у пациентов с ожирением, способствует повреждению и цитотоксичности в периферических тканях.
3. Гипотеза адипокинов: подвергнутые стрессу адипоциты выделяют набор аутокринных и паракринных продуктов-метаболитов, которые в конечном итоге приводят к потере чувствительности к инсулину и способности к его продукции бета-клетками поджелудочной железы.

Не стоит умалять значение лептина. Лептин – гормон, контролирующий потребление пищи. С другой стороны, употребление гиперкалорийной пищи и диеты с высоким содержанием жиров связано с митохондриальной дисфункцией и стрессом эндоплазматического ретикулума в гипоталамусе. Интересны результаты исследований, в которых продемонстрировано, что повышение уровня лептина и более высокое его соотношение с адипонектином связаны с увеличением уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО)- α и интерлейкин (ИЛ)-6, которые, в свою очередь, связаны с ИР и СД 2.

С эволюционной точки зрения СД 2 возник как следствие дисбаланса двух ключевых факторов: «метаболической способности», которая заключается в контроле уровня глюкозы («антидиабетическая»), и «метаболической нагрузки» («продиабетическая»). Борьба с гипергликемией направлена на снижение метаболической нагрузки, которая усугубляется наличием у пациента ожирения или избыточным потреблением калорийной пищи.

Таким образом, складывается логическая цепочка событий: воздействие генетических факторов и факторов окружающей среды способствует развитию ожирения. Ожирение участвует в сложном кластере состояний, таких как центральное ожирение, ИР, артериальная гипертензия и гиперлипидемия, вместе известных как метабо-

лический синдром, или синдром X. Наличие метаболического синдрома напрямую коррелирует с СД 2 и другими заболеваниями, например с ССЗ. СД 2 – серьезный фактор риска микро- и макрососудистых событий, нефропатии, офтальмопатологии, когнитивных и метаболических нарушений.

Клинические стратегии терапии «diabetes»

В первую очередь необходимо добиться снижения массы тела у пациентов с ожирением и СД 2. Существуют различные тактики нормализации веса: изменение образа жизни, фармакотерапия, бариатрическая хирургия. Многочисленные исследования продемонстрировали, что снижение массы тела необходимо не только для улучшения самочувствия и самого процесса «похудения», но и для улучшения компенсации СД 2, в том числе для улучшения качества и продолжительности жизни.

Коррекция питания и образа жизни. Наиболее эффективным режимом питания для пациентов из группы «diabetes» оказалась средиземноморская диета. Исследование PREDIMED (PREvención con DIetaMEDiterránea) [6] наиболее точно демонстрирует, насколько употребление в пищу продуктов, богатых ненасыщенными жирными кислотами, которые как раз входят в состав продуктов средиземноморской диеты, способствует снижению массы тела, профилактике осложнений СД 2 и даже снижению глобальной смертности. Кроме того, результаты PREDIMED-Plus показали, насколько важно для полноценной качественной терапии не забывать о мониторинге когнитивных симптомов, качестве сна, соблюдении режима труда и отдыха.

В других исследованиях описаны дополнительные ключевые элементы, такие как фактор транскрипции TCF7L2, который может быть рассмотрен в качестве потенциального прогностического биомаркера у пациентов с СД 2 и ожирением.

С другой стороны, несколько клинических исследований продемонстрировало эффективность других режимов питания у пациентов с СД. Интересным примером является диета с низким содержанием углеводов. Основа такого питания, впервые высказанная Аткинсом в 1970-х гг., заключается в снижении количества углеводов в рационе, поскольку высокое их потребление способствует выработке инсулина, основной причины повышенного аппетита и замедления метаболизма. Следовательно, соблюдение диеты Аткинса способствует снижению секреции инсулина, что приводит к снижению массы тела, благоприятно влияет на профиль гликемии, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также липидный профиль. Результаты исследования G. Voden и соавт. [7] продемонстрировали преимущества соблюдения низкоуглеводной диеты в течение 2 нед в группе пациентов с ожирением и СД 2, что подтверждается снижением потребления пищи, массы тела, уровня гликемии, повышением чувствительности к инсулину.

Рандомизированное клиническое исследование с участием 34 пациентов с избыточной массой тела и СД 2 показало значительное снижение веса и HbA_{1c} . С. Johnston и

соавт. [8] провели сравнительное исследование, в котором оценивались режимы питания с низким содержанием углеводов и повышенным содержанием ненасыщенных жирных кислот. Оба режима оказались одинаково эффективны в снижении массы тела и ИР.

Другие диетические рационы, такие как палеолитическая диета или интервальное голодание, демонстрируют многообещающую эффективность у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2, но требуют дополнительных наблюдений. Важно помнить, что дело не только в питательных веществах, но и в происхождении и переработке/термической обработке пищевых продуктов.

Клинические стратегии контроля СД. Бариатрическая хирургия представляет собой интересную альтернативу ведению пациентов с ожирением и СД 2. Открытое рандомизированное клиническое исследование продемонстрировало потенциальные преимущества бариатрической хирургии в когорте пациентов с СД, однако потребовало постоянного мониторинга уровня глюкозы крови. В настоящее время бариатрическая хирургия показана при ИМТ > 35 кг/м² (это значение соответствует ожирению 2-го типа), и ее необходимо включать в надлежащий контекст ухода и постоянной медицинской помощи. Тем не менее другие исследования продемонстрировали, что данная операция может дать более высокие результаты у пациентов с ИМТ ≥ 27 по сравнению с интенсивной медикаментозной терапией с точки зрения контроля гликемии и снижения массы тела, сообщая о лучших результатах даже в отношении качества их жизни, что указывает на возможность рассмотрения такой терапии пациентов «diabetes». С другой стороны, несмотря на доказанную эффективность, высокая стоимость, возможные осложнения и инвазивность процедуры – это факторы, которые следует принимать во внимание при выборе подходящей терапии для каждого пациента.

Лекарственная терапия остается основным способом контроля гликемии и снижения массы тела. Согласно рекомендациям EASO, фармакотерапия должна рассматриваться как часть клинического лечения диабета, но не как исключительный и окончательный вариант. Кроме того, уместно провести оценку динамики снижения массы тела и профиля гликемии после 3 мес терапии. Таким образом, очевидно, что существуют две основные тактики ведения «diabetes»-пациентов: стратегии, направленные на снижение массы тела с положительным влиянием на профиль глюкозы крови, и препараты, специфичные для контроля гликемии, которые снижают или, по крайней мере, не способствуют набору массы тела.

В последнее время появляется все больше данных о том, что микробиота кишечника может играть ключевую роль в развитии СД 2 и ожирения, сообщая о многообещающем использовании этой мишени в персонализированной терапии пациентов.

Разнообразие микробиоты кишечника

Термин «микробиота» включает в себя совокупность микроорганизмов, образуя единый сложный организм, известный как холобионт. Подсчитано, что количество

микроорганизмов в организме человека составляет около $3,8 \times 10^{13}$.

Хотя микробиота состоит в основном из бактерий, известно, что есть археи или вирусы (особенно бактериофаги) и более сложные организмы (грибы, паразиты, простейшие и некоторые гельминты). Эти микроорганизмы сосуществовали и развивались вместе с человеческим организмом, адаптируясь для выполнения определенных функций, играя ключевую роль в поддержании здоровья. Именно в желудочно-кишечном тракте, а точнее, в кишечнике, находится основная часть микробиома, составляющая более 70% всей микробиоты человека.

P. Hugon и соавт. [9] выделили 2172 различных вида микроорганизмов внутри кишечника, разделенных на 12 различных типов. *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes* составляют до 93,5% от общей популяции микробов. Группа *Proteobacteria*, в основном, состоит из представителей рода *Escherichia* и *Enterobacter*, тогда как *Bifidobacterium* преобладает в типе *Actinobacter*. Фирмикуты широко представлены *Ruminococcus*, *Clostridium* и *Lactobacillus*, а *Bacteroides*, *Prevotella* и *Xylanibacter* являются основными компонентами *Bacteroidetes*.

Существует переменная часть микробиома, которая является индивидуальной для каждого человека в зависимости от фенотипа хозяина, его физиологического и патофизиологического статуса, образа жизни, окружающей среды. Фактически необходимо подчеркнуть: существует огромная микробная изменчивость, поскольку каждый человек представляет собой особый микробный след.

Разнообразие микробиоты во многом зависит от условий ее обитания. Некоторые локализации, такие как кожа, демонстрируют более высокую изменчивость в сравнении с другими областями, такими как кишечник или полость рта. Первоначально считалось, что первые микроорганизмы колонизируют кишечник человека сразу после родов. В настоящее время установлено, что перенос микробиома матери во время беременности происходит, возможно, через плаценту, пуповину или амниотическую жидкость. Первоначальный микробиом новорожденного может быть связан с микробиотой влагалища и фекалий матери, если были естественные роды, а в случае кесарева сечения, он будет аналогичен микробиоте кожи.

Лактация – одна из наиболее важных детерминант передачи микроорганизмов от матери, содержащих антигена или биоактивные соединения – олигосахариды, которые вносят основной вклад во взаимодействие «микроорганизм–хозяин», рост и становление микробиоты младенца. Любопытно, что сообщалось о различиях в составе кишечной микробиоты у детей, которых кормили молочными смесями, по сравнению с группами детей грудного вскармливания, что указывает на влияние лактации на состав микробиоты. Впоследствии твердая пища способствует увеличению *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, облегчая переваривание углеводов, стимулируя разнообразие бактериальной экосистемы, губительной для *Bifidobacterium*.

Внешние и внутренние факторы окружающей среды способны подвергать микробиоту кишечника изменениям в определенный период жизни человека. Диета и образ жизни, ИМТ, гормональный профиль и даже страна проживания, этническая принадлежность являются одними из наиболее важных факторов, связанных с сохранением или потерей микробного разнообразия.

Основные функции микробиоты кишечника

Микробиота кишечника выполняет множество важных функций, которые играют ключевую роль для сохранения здоровья. Микробиота участвует в широком спектре биологических процессов, таких как переваривание питательных веществ, гомеостаз энергетического баланса за счет выработки биоактивных метаболитов – короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), которые представляют собой бутират, пропионат и ацетат. Данные метаболиты считаются сигнальными молекулами в кишечнике и внекишечных тканях. Синтез SCFA происходит в результате ферментации в толстой кишке доступных для микробиоты углеводов (МАС) – неперевариваемых полисахаридов, присутствующих в диетических волокнах. Бутират, в основном, вырабатывается микроорганизмами *Firmicutes*, тогда как пропионат и ацетат – *Bacteroidetes*.

Микробиота кишечника также участвует в транспорте и метаболизме углеводов и аминокислот, таких как триптофан, участвует в производстве жирорастворимых витаминов (витамин К) и водорастворимых витаминов, входящих в комплекс витаминов группы В. Микробиота участвует в преобразовании и метаболизме желчных кислот, а также в биотрансформации и элиминации ксенобиотиков и лекарственных средств.

Еще один момент, который следует выделить, – это ее решающая миссия по поддержанию целостности барьера слизистой оболочки кишечника, не говоря уже о предотвращении колонизации патогенными микроорганизмами. В конце концов, было также доказано, что микробиота кишечника регулирует неврологические и психологические процессы через ось «микробиота–кишечник–мозг».

Микробиота кишечника и ее связь с заболеваниями

В условиях стресса (изменение образа жизни, неправильное использование антибиотиков) или при изменениях в иммунной системе в слизистой оболочке кишечника происходит снижение микробного разнообразия. То есть эубиоз сменяется дисбиозом. Более того, данная ситуация может усугубляться наличием окислительного стресса, действием бактериофагов или выработкой бактериальных токсинов со всеми вытекающими последствиями. В результате нарушения жизнедеятельности микробиоты увеличивается проницаемость стенок кишечника для бактерий и их производных, таких как липополисахариды (ЛПС), которые способны проникать в кровотоки и вызывать эндотоксемию с системным поражением органов.

Дисбиоз связан с широким спектром кишечных патологий, таких как синдром раздраженного кишечника или

целиакия, а также внекишечных заболеваний: нарушением обмена веществ, СД 2, ожирением, раком или поражением нервной системы, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и даже аутизмом.

Появляется все больше клинических исследований, в которых подробно изучается терапевтическая ценность микробиоты для лечения некоторых заболеваний.

Микробиота кишечника и сахарный диабет

Изменения в составе микробиоты кишечника связаны с широким спектром метаболических заболеваний, таких как ожирение, дислипидемия и СД 2. Эти нарушения вызывают повышенную проницаемость кишечника, нарушая метаболизм желчных кислот, уровень ЛПС в сыворотке крови и влияя на продукцию и функцию SCFA.

Соотношение микроорганизмов *Firmicutes/Bacteroidetes* – параметр, который наиболее важен для пациентов с «diabesity». Небольшой процент популяции *Bacteroidetes* не только снижает микробное разнообразие, но и может влиять на энергетический метаболизм, поскольку бактерии этого типа необходимы для обеспечения своего хозяина энергией за счет выработки пропионата, что может составлять 10% дневных калорий при диете с высоким содержанием клетчатки. Кроме того, уменьшение *Bacteroidetes* подразумевает значительное снижение производства ацетата и пропионата, и, несмотря на большое соотношение *Firmicutes*, было обнаружено, что имеет место сокращение производства бутирата и его продуцирующих видов, связанное с диабетом.

Бутират участвует в уменьшении проницаемости кишечника, снижении аппетита через ось «кишечник–мозг», улучшает чувствительность к инсулину и энергетический обмен, а также участвует в окислении жира, активируя коричневую жировую ткань.

Пропионат или бутират способствуют кишечному глюконеогенезу, влияя на энергию и гомеостаз глюкозы.

Ацетат – это SCFA, который выделяется в основном в периферические ткани и играет решающую роль в снижении аппетита, связываясь с рецепторами гипоталамуса. SCFAs также регулируют поддержание кишечного эпителиального барьера с того момента, как они воздействуют на рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), способствуя высвобождению GLP-1, воспалительной реакции и чувствительности адипоцитов к инсулину. Следовательно, незначительные доли SCFA и связанных с ними продуцирующих бактерий будут важны в патофизиологии диабета. Кроме того, было описано, как дисбактериоз при ожирении и СД 2 способствует нарушению кишечного барьера, что, в свою очередь, предполагает вход граммотрицательных ЛПС.

Интересно, что В. Vergès и соавт. [10] продемонстрировали, что у пациентов с СД 2 наблюдается задержка роста деградации ЛПС, поэтому само заболевание способствует или поддерживает ассоциированную эндотоксемию, что указывает на потенциальную терапевтическую мишень для лучшего клинического ведения у этих пациентов. Повышенные уровни ЛПС в сыворотке также связаны с повышенными концентрациями ИЛ-6 и ФНО-α в

адипоцитах. Более того, известно, что ЛПС, SCFA, метаболиты триптофана и другие бактериальные продукты способны стимулировать нервную систему иммунологическими или нейроэндокринными путями, такими как передача сигналов лептином или инсулином. Эндоканнабиноидная система в настоящее время становится все более актуальной для оси «кишечник–мозг», а также играет важную роль в метаболизме энергии и глюкозы. Известно, что различные продукты и бактериальные сообщества могут регулировать эту систему, и в то же время ею могут управлять бактериальные сообщества благодаря их системному распространению. Было высказано предположение, что эндотоксемия может иметь решающее значение в гиперактивации эндоканнабиноидной системы в гипоталамусе с орексигенными эффектами или стимулированием поступления из-за увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера, что также вызывает нейровоспаление из-за воздействия ЛПС на глию через рецепторы TLR4. Кроме того, было обнаружено, что, вмешиваясь в эти бактериальные сообщества, можно модулировать эндоканнабиноидную систему; в качестве замечательного примера – *Akkermansia muciniphila* – бактерия, функция которой заключается в предотвращении СД. Она считается особенно важной для поддержания целостности кишечника, а также для липидного и гликемического метаболизма и для уменьшения устойчивой эндотоксемии.

Роль микробиоты кишечника в терапии сахарного диабета

Питание – один из основных модуляторов состава кишечной микробиоты. Например, западная диета, изобилующая продуктами ультрапереработки, с сахаром, жирами и другими рафинированными компонентами, с низким содержанием растительной пищи ускоряет рост культуры *Firmicutes*, в частности класса *Erysipelotrichia*, при снижении *Bacillus* и *Bacteroidetes*. Кроме того, такое питание способствует более высокому производству хиломикрон, что, в свою очередь, приводит к значительной постпрандиальной эндотоксемии из-за их роли в транспортировке ЛПС.

Некоторые исследования показали, что гипокалорийная диета с низким содержанием жиров или углеводов может способствовать увеличению *Bacteroidetes*, а также уменьшению *Firmicutes*.

Ученые обнаружили, что специфические продукты, такие как какао или корица, из-за высокого содержания в них полифенола, основного модулятора микробиоты кишечника, могут оказывать благоприятное влияние на течение СД. Полифенол усиливает чувствительность к инсулину, улучшает гомеостаз глюкозы. Другим подтвержденным фактом является то, что избытие полиненасыщенных жиров в средиземноморской диете, особенно эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот, способствует росту популяций рода *Roseburia* и *F. prausnitzii*, оказывая протективный эффект против СД 2. Влияние других диет, таких как безглютеновая или кетогенная диета, на микробиоту кишечника еще предстоит выяснить.

Средиземноморская диета – одна из самых интересных стратегий управления составом микробиоты у пациентов с СД. Успех этой диеты в коррекции дисбактериоза кишечника во многом объясняется ее пребиотическими соединениями. Пребиотики – это вещества, содержащиеся в определенных продуктах питания, которые могут регулировать состав микробиоты кишечника, тем самым влияя на энергетический гомеостаз, чувство сытости и контроль массы тела, выработку SCFA, подавляя рост патогенов и усиливая иммуномодулирующее действие. Описано большое количество пребиотиков, таких как инулин и фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, полидекстроза, лактулоза, циклодекстрины, ксилоолигосахариды или трифала.

Механизмы, с помощью которых пробиотики способствуют этим процессам, заключаются в их способности модулировать микробиоту кишечника, конкурируя в адгезии к слизистой оболочке и эпителию кишечника, стимулируя выработку слизи и укрепляя кишечный барьер. Создание эффективных формул и поиск подходящей дозы, продолжительности, метода введения и изучение долгосрочных эффектов являются основными задачами для клинического применения пробиотиков у пациентов с СД 2. Тем не менее пребиотики и пробиотики представляют собой многообещающее направление для исследований. Недавно было проведено интервенционное клиническое исследование у 41 пациента с СД 2 для оценки использования пребиотиков и пробиотиков по сравнению с группой плацебо, изучены некоторые факторы, такие как состав микробиоты кишечника, эндотоксемия, активация нейтрофилов, функция бета-клеток, проницаемость кишечника и качество жизни, у этих пациентов. В целом эти исследования показывают, как использование пребиотиков и пробиотиков может играть важную роль не только в лечении, но и в профилактике ожирения и СД 2 в группах риска.

Микробиота кишечника и бариатрическая хирургия

Бариатрическая хирургия – процедура, с помощью которой можно не только снизить массу тела, но и улучшить гликемический контроль. Известно, что бариатрическая хирургия напрямую влияет на продукцию и энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. Микробиота кишечника играет ключевую роль в биосинтезе и биотрансформации желчных кислот, которые, в свою очередь, регулируют микробные популяции с помощью различных сигнальных путей. Одно исследование, проведенное Н. Zhang и соавт. [11], продемонстрировало значительное сокращение количества *Firmicutes* и метаногенных архей, в то время как был обнаружен рост *Gamma*proteobacteria. Рост протеобактерии стимулируется присутствием желчных кислот в просвете кишечника, что снижает содержание вторичных желчных кислот и увеличивает количество первичных желчных кислот. Более высокие уровни желчных кислот в сыворотке крови возникают из-за их воздействия на рецептор фарнезоида X (FXR) и рецептор G-сопряженного белка TGR5.

Также изучение микробиоты и ее метаболитов представляет интерес с точки зрения прогностики ремиссии СД. Например, V. Ceperuelo-Mallafre и соавт. [12] обнаружили, что более низкие уровни циркулирующего базального сукцината важны для прогнозирования ремиссии СД через 1 год после оперативного вмешательства. Уровень циркулирующего сукцината все еще снижался в течение 1 года после операции. Роль сукцината при ожирении и нарушениях обмена веществ остается неясной. Считается, что при СД 2 он может действовать как маркер дисбактериоза кишечника, действуя в качестве сигнальной молекулы в периферических тканях. Уровни сукцината коррелируют с нарушением метаболизма глюкозы, что связано с изменением соотношения *Prevotellaceae*, *Veillonellaceae*, *Odoribacteraceae* и *Clostridaceae*.

Микробиота кишечника и фармакотерапия

Метформин остается терапией 1-й линии у пациентов с СД 2. Помимо его хорошо известных эффектов на снижение глюконеогенеза в печени и выработки инсулина, некоторые исследования подтвердили его потенциальное использование для снижения массы тела, в основном, из-за воздействия метформина на центры приема пищи и в качестве регулятора микробиоты кишечника.

А вот роль антибиотиков при диабете еще не выяснена. Злоупотребление этими лекарственными средствами напрямую связано не только с образованием устойчивых микроорганизмов, но и с развитием некоторых патологических состояний, таких как ожирение, что подтверждается многочисленными исследованиями на животных. Это связано с их влиянием на микробиоту кишечника. Конечно, необходимы дальнейшие хорошо спланированные исследования на людях.

К. Mikkelsen и соавт. опубликовали результаты исследования, согласно которым использование некоторых антибиотиков, таких как пенициллин узкого спектра действия, связано с более высоким отношением шансов развития СД 2 [13], тем самым сделав вывод, что чрезмерное воздействие антибиотиков может играть важную роль в возникновении СД.

Заключение

Ожирение представляет собой глобальную угрозу, которая определяется взаимодействием множества факторов и влечет за собой тяжелое экономическое бремя, поскольку оно связано со многими осложнениями, такими как СД 2. Собранные учеными данные подтверждают важность терапии обеих патологий как единого целого для максимальной пользы для пациента.

Изменения микробиоты кишечника – общая характеристика широкого спектра заболеваний, в том числе и СД 2. Дисбактериоз кишечника и нарушение жизнедеятельности микроорганизмов могут быть связаны с этим состоянием, хотя необходимы дополнительные исследования, чтобы окончательно убедиться в корреляции «микробиом – СД 2» и, возможно, найти новые точки приложения терапии СД.

В любом случае нельзя отрицать, что сосредоточение внимания на микробиоте кишечника свидетельствует о существенных улучшениях в клиническом лечении диабета, особенно с помощью диеты. Более того, это может быть важным подходом при рассмотрении других терапевтических вариантов терапии СД 2, таких как бариатрическая хирургия или фармакотерапия. Тем не менее одновременно открывается больше направлений исследований, таких как трансплантация фекальной микробиоты или фаговая терапия.

Бактерии микробиоты кишечника также могут использоваться в качестве биомаркеров у пациентов с СД 2, хотя данный факт только начинает изучаться. *Akkerman-*

sia muciniphila также представляет собой многообещающий вариант терапии СД 2.

Микробиота кишечника считается многообещающим объектом клинических исследований для полного понимания развития, установления и патофизиологии основных процессов, участвующих в развитии СД и других метаболических нарушений. Микробиота кишечника может быть связующим звеном и следствием значительного воздействия изменения образа жизни у пациентов с СД 2, что помогает понять важность здорового образа жизни для предотвращения этого заболевания.

Наконец, микробиота кишечника действительно представляет собой многообещающую мишень для диагностики заболевания на ранних стадиях.

Литература / References

1. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO, 1997.
2. Ortega MA, Fraile-Martínez O, Naya I et al. Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications. *Nutrients* 2020; 12 (9): 2749. Published 2020 Sep 9. DOI: 10.3390/nu12092749
3. World Health Organization. *Fact sheets. Obesity and overweight*. 09.06.2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [Access date: 18.09.2021].
4. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414 (6865): 782–7. DOI: 10.1038/414782a. PMID: 11742409.
5. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res* 2016; 118 (11): 1723–35. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306825. PMID: 27230638; PMCID: PMC4887150.
6. Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDITerránea) trial. *Br J Nutr* 2015; 113 (6): 984–95. DOI: 10.1017/S0007114514004401. PMID: 25720588; PMCID: PMC4870040.
7. Boden G, Sargrad K, Homko C et al. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 142 (6): 403–11. DOI: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00006. PMID: 15767618.
8. Johnston CS, Tjonn SL, Swan PD et al. Ketogenic low-carbohydrate diets have no metabolic advantage over nonketogenic low-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (5): 1055–61. DOI: 10.1093/ajcn/83.5.1055. PMID: 16685046.
9. Hugon P, Dufour JC, Colson P et al. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis* 2015; 15 (10): 1211–19. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00293-5. PMID: 26311042.
10. Vergès B, Duvalard L, Lagrost L et al. Changes in lipoprotein kinetics associated with type 2 diabetes affect the distribution of lipopolysaccharides among lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (7): E1245–53. DOI: 10.1210/jc.2013-3463. PMID: 24694333.
11. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 2365–70. DOI: 10.1073/pnas.0812600106
12. Ceperuelo-Mallafré V, Llauradó G, Keiran N et al. Preoperative Circulating Succinate Levels as a Biomarker for Diabetes Remission After Bariatric Surgery. *Diabetes Care* 2019; 42 (10): 1956–65.
13. Mikkelsen KH, Knop FK, Frost M et al. Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes: a population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (10): 3633–40.

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2021

Четыре факта о контроле гликемии при сахарном диабете в амбулаторной практике, которые должен знать врач-терапевт

В.Н. Ларина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
larinav@mail.ru

Аннотация

Рассматриваются современные подходы к контролю гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, наблюдающихся на амбулаторном этапе. Представлены персонализированные цели терапии, основанные на возрасте пациента, его функциональной активности, ожидаемой продолжительности жизни, сердечно-сосудистом риске и вероятности развития значимой гипогликемии. Обсуждаются вопросы низкой приверженности терапии, ассоциированные с ней факторы и связь с субоптимальным гликемическим контролем. Большое внимание уделяется вопросам обучения пациентов навыкам самоконтроля за симптомами в условиях первичного звена здравоохранения и роли школ здоровья в повышении информированности пациентов о своем заболевании. Анализируются данные об особенностях использования глюкометров в самоконтроле уровня глюкозы в домашних условиях, в частности модели Контур Плюс Уан, соответствующей требованиям стандарта к глюкометрам и их точности. Интеграция глюкометра с мобильным приложением Contour™ Diabetes (Контур Диабитис), наличие функций «Второй Шанс», «Умная подсветка», корректировки показаний с учетом уровня гематокрита и возможность синхронизации глюкометра со смартфоном делают его использование максимально простым и удобным для самоконтроля над заболеванием.

Ключевые слова: сахарный диабет, самоконтроль, глюкоза, гликемия, глюкометр, приверженность, пациент.

Для цитирования: Ларина В.Н. Четыре факта о контроле гликемии при сахарном диабете в амбулаторной практике, которые должен знать врач-терапевт. FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 31–38. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0032

Four Facts About Glycemic Control in Diabetes Mellitus for Physician in Outpatient Practice

Vera N. Larina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
larinav@mail.ru

Abstract

The article discusses current approaches to glycemic control in patients with diabetes mellitus type 2 observed at the outpatient stage. Personalized goals of therapy based on the patient's age, functional activity, life expectancy, cardiovascular risk and the likelihood of developing significant hypoglycemia are presented. The issues of low adherence to therapy, associated factors and the relationship with suboptimal glycemic control are discussed. Much attention is paid to the issues of teaching patients the skills of self-management of symptoms in primary health care and the role of health schools in raising patients' awareness of their disease. The article analyzes data on the peculiarities of using glucometers in self-monitoring of glucose levels at home, in particular, the new Contour®Plus ONE blood glucose monitoring system, wireless-enabled blood glucose meter which meets the requirements of the standard for blood glucose meter and their accuracy. The integration of the meter with the mobile App Contour™ Diabetes via Bluetooth® connectivity, the presence of functions "Second Chance", "Smart backlight", adjusting the readings taking into account the hematocrit level and the ability to synchronize the meter with a smartphone make its use as simple and convenient as possible for self-control over the disease.

Key words: diabetes mellitus, self-control, glucose, glycemia, glucometer, adherence, patient.

For citation: Larina V.N. Four facts about glycemic control in diabetes mellitus for physician in outpatient practice. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 31–38. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0032

Введение

Приоритетом современного здравоохранения является предупреждение развития заболевания путем первичной, вторичной и третичной профилактики, улучшение здоровья заболевшего, повышение качества жизни, увеличение количества лет жизни без инвалидности, ориентация на потребности пациентов и мотивацию пациентов к оказанию самопомощи, что требует междисциплинарного подхода и координации медицинской помощи на уровне первичного звена здравоохранения [1].

Необходимость улучшения контроля течения сахарного диабета 2-го типа (СД 2) не вызывает сомнений и об-

условлена его высокой распространенностью и развитием жизнеугрожающих осложнений. На сегодняшний день количество пациентов в мире с данной патологией превышает 425 млн., и к 2045 г. ожидается более 629 млн случаев [2].

Лечение пациентов с СД 2 включает комплекс мероприятий, направленных на достижение целевого индивидуального уровня гликемии и холестерина крови при соблюдении безопасности и сохранении качества жизни, изменение образа жизни (увеличение физической активности, рациональное здоровое питание), обучение пациентов самоконтролю за симптомами заболевания и применение сахароснижающих препаратов.

Несмотря на крупнейшие достижения в фармакотерапии, разработку и внедрение в клиническую практику новых, высокотехнологичных методов контроля глюкозы крови и доставки инсулина, приверженность пациентов с СД лечению, включая достижение целевого уровня гликемии, сохраняется на низком уровне [3, 4].

Цель статьи – обсуждение возможных подходов к улучшению контроля за течением СД 2 у пациентов терапевтического профиля и перспектив повышения приверженности лечению в условиях первичного звена здравоохранения.

1. Персонализированные цели терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

На сегодняшний день основным принципом контроля гликемии у пациентов с СД 2 является индивидуальный подход, основанный на оценке общего клинического состояния пациента с учетом факторов риска гипогликемии, возможной прибавки массы тела, сопутствующей патологии, функциональных и когнитивных нарушений, обсуждении с пациентом преимуществ и недостатков лекарственной терапии и его предпочтений в лечении.

Персонализированные цели терапии определяются возрастом пациента, его функциональной активностью и степенью независимости от окружающих, ожидаемой продолжительностью жизни, сердечно-сосудистым риском и вероятностью развития выраженной гипогликемии. Для большинства лиц с СД рекомендовано достижение целевого значения $HbA_{1c} < 7,0\%$ (табл. 1) [2, 5].

К сожалению, не всегда удается контролировать уровень глюкозы крови в клинической практике, несмотря на доказанный факт снижения заболеваемости и смертности пациентов с СД при назначении фармакологического лечения, основанного на доказательствах.

Многочисленные данные свидетельствуют о недостижении целевого уровня HbA_{1c} большинством пациентов с

СД: 62,3% пациентов достигают значения $HbA_{1c} < 8\%$ (межквартильный размах 0,5–2,3%) [6], 44,5% (от 19,2 до 70,5%) пациентов – $\leq 7,0\%$ [7], 49% пациентов – от 7,0% до 9% [8]. Одной из причин недостаточного контроля гликемии является низкая приверженность терапии и рекомендациям врача. Данные метаанализа 27 исследований свидетельствуют о колебании приверженности антидиабетическому лечению в пределах от 38,5 до 93,1%. Только в 6 из 27 исследований сообщалось о хорошей приверженности лечению (80% и более) [9].

2. Приверженность антидиабетическому лечению

Приверженность лечению является комплексным феноменом и находится в зависимости от ряда факторов: социально-экономических, организации системы здравоохранения, вида и тяжести заболевания, принципов терапии, врача и пациента. Медицинская грамотность, осведомленность о заболевании, навыки самоконтроля за симптомами заболевания и многие другие влияют на уровень приверженности терапии. Среднестатистический пациент с СД, не соблюдающий режим лечения и имеющий низкую приверженность лечению, нуждается в трех дополнительных визитах к врачу в год, что ассоциировано с повышением стоимости терапии [10].

В клинических рекомендациях по ведению пациентов с СД [2] акцентируется внимание на необходимости улучшения приверженности лечению, обучения пациентов методам самоконтроля гликемии, а также постоянного самоконтроля за симптомами (табл. 2).

Приверженность антидиабетическому лечению оценивается в диапазоне от 36 до 81% с использованием метода «доля дней применения препаратов» («proportion of days covered, PDC»), отражающего термин «compliance» – степень, с которой пациент соблюдает дозы и интервал между ними в соответствии с предписанным режимом дозирования и «persistence» – время от начала до прекра-

Таблица 1. Персонализированный выбор цели терапии по уровню HbA_{1c}
Table 1. Patient-specific selection of HbA_{1c} treatment goal

Клинические характеристики/риски	Категории пациентов					
	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые	Без старческой астении или деменции	Старческая астения и/или деменция
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемии и симптомов гипергликемий
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими						

Таблица 2. Факторы, улучшающие контроль гликемии пациентом
Table 2. Factors contributing to better glycaemic control in patients

Акценты	Комментарий
Приверженность лечению	Желательно периодическое предоставление психологической поддержки всем пациентам с СД с низкой приверженностью лечению. Современные технологии (помповая инсулинотерапия, непрерывное мониторирование глюкозы), а также дистанционное консультирование могут улучшить приверженность лечению молодых людей
Обучение	Обучение больных методам самоконтроля гликемии и артериального давления – обязательное условие профилактики и успешного лечения осложнений СД!
Мониторинг углеводного обмена	Самоконтроль гликемии должен включать определение уровня глюкозы плазмы как натощак, так и постпрандиально, а частота определения зависит от вида сахароснижающей терапии и степени достижения целевого уровня гликемического контроля: количество исследований может повышаться у пациентов с недостижением целевых уровней гликемического контроля, при стрессах, интеркуррентных заболеваниях и физических нагрузках

щения терапии, проводимой в соответствии с рекомендациями врача [11].

С современной точки зрения приверженность лечению рассматривается исключительно в рамках «сотрудничества» врача и пациента и представляет собой степень соответствия поведения пациента рекомендациям врача в отношении регулярности приема препарата, его дозы и интервала между приемами, а повышение эффективности мероприятий, направленных на улучшение приверженности лечению, может иметь гораздо большее влияние на здоровье населения, чем усовершенствование каких-либо отдельных медицинских процедур [12]. При этом приверженность пациента рекомендациям врача рассматривается в качестве неотъемлемой составляющей оптимального гликемического контроля, достижения органопротекции, улучшения качества и продолжительности жизни.

Ряд исследований подтвердил тесную ассоциацию низкой приверженности антидиабетической терапии и субоптимального гликемического контроля. Около половины (52,4%) пациентов с СД достигают уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ [13, 14]. The Healthcare Effectiveness Data and Information Set сообщают о еще более тревожных данных: около 40% пациентов группы коммерческого страхования и около 30% пациентов Федеральной программы Medicaid США достигают данного значения HbA_{1c} [14].

В исследовании N. Shams и соавт. с участием 183 пациентов (23,5% мужчин и 76,5% женщин) в возрасте $56,6 \pm 10,6$ года с СД длительностью $8,4 \pm 6,57$ года 62% пациентов не соблюдали рекомендации врача и у 81,4% пациентов не было достигнуто целевое значение гликемии. Авторы подтвердили, что несоблюдение режима лечения связано с неудовлетворительным гликемическим контролем, а низкая осведомленность о своем заболевании, использование других методов лечения и полипрагмазия оказались факторами риска низкой приверженности лечению ($p < 0,05$) [15].

Общемировая проблема неприверженности медицинским назначениям связана с преобладанием хронических заболеваний, эта ситуация в большинстве случаев ухудшается после первых 6 мес от момента установления диагноза. Причиной этого могут служить неадекватное

представление о своем здоровье, стресс или тревожность, вызванные известием о заболевании, отсутствие поддержки родственников, неудовлетворительно складывающиеся отношения с врачом и др.

Тенденция к увеличению числа лиц, страдающих множественными хроническими неинфекционными заболеваниями, отмечена у лиц разного возраста, а сочетание 2 и более заболеваний неуклонно нарастает, среди них СД занимает лидирующие позиции [16].

В распространенности мультиморбидности не последняя роль отводится неинфекционному воспалению – компоненту патофизиологических процессов, приводящих в том числе и к снижению чувствительности к инсулину. Последний рассматривается в качестве потенциального механизма, объясняющего связь между воспалением (ассоциированным с дисрегуляцией метаболических факторов) и развитием СД 2. В свою очередь, ожирение является фактором риска развития СД и тесно ассоциировано с уровнем циркулирующих в крови факторов воспаления (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, С-реактивный белок, фибриноген и др.), в большинстве случаев продуцируемых активированными мононуклеарными клетками адипозной ткани [17, 18].

Проспективное когортное исследование показало частую встречаемость СД 2 в структуре мультиморбидности у лиц старшего возраста. Три наиболее часто встречающиеся сочетания заболеваний включали СД, артрит, артериальную гипертензию (18,1%); СД и артериальную гипертензию (12,5%); СД, артериальную гипертензию и любое заболевание сердца (10%) [19].

СД представляет собой наглядный образец хронического заболевания, требующего от пациента пожизненного соблюдения рекомендаций врача, что предопределило возникновение понятия «поведение, связанное с диабетом» [20]:

- ежедневный и пожизненный прием разных лекарственных препаратов;
- соблюдение диетических рекомендаций;
- соблюдение индивидуального режима физической активности;
- регулярный самоконтроль уровня гликемии;

- самостоятельная коррекция дозы инъекционных сахароснижающих препаратов;
- ведение «дневника пациента»;
- прохождение обследования с целью профилактики, диагностики и лечения осложнений.

На сегодняшний день представлено большое количество исследований, подтверждающих роль приверженности терапии в улучшении гликемического контроля и уменьшении частоты осложнений. В исследовании L. Egede и соавт. с участием 11 272 пациентов с СД 2, период наблюдения за которыми составил 5,4 года, было выявлено, что увеличение на 10% (95% доверительный интервал -0,27, -0,21) «показателя приверженности лечению» [medication possession ratio, количество дней (в процентах) получения или приема препарата за определенный период времени] сопровождалось уменьшением уровня HbA_{1c} на 0,24% ($p < 0,001$) [21].

Результаты ретроспективного анализа по влиянию приверженности антидиабетической терапии на гликемический контроль у пациентов с СД, получающих канаглифлозин ($n=2261$), свидетельствуют о снижении среднего уровня HbA_{1c} на 0,97% среди участников исследования. При этом 24,6% пациентов достигли целевого уровня HbA_{1c} $< 7,0\%$, 59,4% – уровня $< 8,0\%$. У приверженных терапии пациентов наблюдалось снижение HbA_{1c} на 1,17%, у неприверженных – на 0,73% ($p < 0,001$). Авторы отметили, что пациенты, менее приверженные лечению, на 5,4% чаще использовали инсулин в последующем, а приверженные лечению – реже использовали большинство пероральных антидиабетических лекарственных препаратов и не изменили режим приема инсулина при его наличии [22].

3. Обучение пациентов навыкам самоконтроля за симптомами в условиях первичного звена здравоохранения как возможный ресурс повышения приверженности лечению

Факторы, влияющие на приверженность лечению, многочисленны и включают доверительные взаимоотношения с врачом, вовлечение пациента в момент принятия решения о лечении и удобстве режима приема, вовлечение пациента в мониторинг (контроль артериального давления, массы тела, глюкозы самостоятельно дома), информированность родственников (с согласия пациента), поощрение немедикаментозной терапии, в частности изменения образа жизни, посещение «Школ здоровья» для пациентов с целью получения знаний о заболевании, влиянии лечения на его течение и способах контроля симптомов [23].

В настоящее время имеется достаточно аргументов в пользу целесообразности обучения пациентов с целью формирования правильного представления о заболевании, факторах риска его возникновения и прогрессирования, лучшего выполнения рекомендаций врача, формирования навыков самоконтроля (англ., self-management) и концепции «ответственного самолечения» [24].

Целью самоконтроля гликемии является снижение риска развития поздних осложнений СД путем достиже-

ния уровня гликемии, близкого к таковому у здоровых людей. Самоконтроль формирует ответственность за свое здоровье, способствует более серьезному соблюдению рекомендаций и мотивирует пациентов к повышению уровня знаний о своем заболевании. Кроме того, самоконтроль за симптомами заболевания позволяет врачу амбулаторного этапа объективно оценить эффективность лечения, особенно, если имеется постоянная обратная связь с пациентом [25].

Роль обучения пациентов как возможного ресурса повышения приверженности антидиабетическому лечению была продемонстрирована еще в 2007 г. L. Kiblinger и соавт. [26]. Результаты показали положительную ассоциацию снижения среднего уровня HbA_{1c} (с 7,9 до 6,7%, $p < 0,001$) с образовательной программой для амбулаторных пациентов с СД, которая проводилась сертифицированными специалистами (медицинские сестры, диетологи). Также было отмечено повышение приверженности лечению (с 5 до 21%) антигипертензивными препаратами, аспирином, парентеральным введением инсулина ($p < 0,001$). Среди пациентов с неконтролируемым СД (HbA_{1c} $> 7,0\%$) за период наблюдения (в среднем 4,5 мес) отмечено статистически значимое снижение среднего значения HbA_{1c}. Процент пациентов, регулярно проводящих самоконтроль гликемии, увеличился с 53 до 98%, более половины пациентов из этой группы достигли целевого значения HbA_{1c}.

M. Lim и соавт. [27] определены оптимальные пороговые значения комплаенса у 461 пациента с СД, принимавших пероральные антидиабетические препараты, для достижения уровня HbA_{1c} $\leq 7\%$ – в диапазоне от 86,1 до 98,3%, уровень HbA_{1c} $\leq 8,0\%$ – в диапазоне от 86,1 до 92,8%.

Одномоментное поперечное исследование было проведено в рамках работы мобильного диабет-центра в 13 районах Нижегородской области с участием 550 пациентов с СД 2 (440 женщин и 110 мужчин), в возрасте 62 [56; 66] года, длительностью СД 8 [4; 13] лет. На инсулинотерапии находились 43,8%, разные варианты пероральной сахароснижающей терапии получали 53,7%, соблюдали только диетические рекомендации без медикаментозной терапии 2,5% пациентов. Пациенты на инсулинотерапии реже достигали целевых значений HbA_{1c} по сравнению с пациентами на пероральной сахароснижающей терапии и диете, несмотря на применение инсулина. Результаты исследования свидетельствуют о недостаточном внедрении в клиническую практику обучения пациентов и вовлечении их в контроль своего заболевания, в том числе и при старте инсулинотерапии, что может влиять на приверженность терапии. Также показана слабая корреляция приверженности рекомендациям с медицинскими особенностями пациентов, что предполагает большую роль личностных характеристик, являющихся целью обучения для повышения приверженности лечению [28].

В Российской Федерации организованы Центры здоровья для взрослых и детей (приказ Минздравсоцразвития России от 19 августа 2009 г. №597н) – основное звено в структуре медицинской профилактики [29], на базе ко-

Таблица 3. Частота самоконтроля гликемии Table 3. Frequency of blood glucose self-monitoring	
Характер сахароснижающей терапии	Рекомендованная частота контроля гликемии
В дебюте заболевания	Не менее 4 раз в день – утром натощак, через 2 ч после еды, перед ночным сном, периодически ночью
При недостижении целевых уровней гликемического контроля	Не менее 4 раз в день – утром натощак, через 2 ч после еды, перед ночным сном, периодически ночью
Лица с СД, которые находятся на интенсифицированной инсулинотерапии	Не менее 4 раз в день – утром натощак, через 2 ч после еды, перед ночным сном, периодически ночью
Лица, получающие пероральные сахароснижающие препараты, и/или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, и/или базальный инсулин	Не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль в неделю (4 измерения в течение дня)
Лица, получающие терапию микстовыми инсулинами	Не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль в неделю
Пациенты, компенсированные на диетотерапии	Не менее 1 раза в неделю в разное время суток

торых функционируют «школы здоровья». Целью «школ здоровья» является всестороннее информирование пациентов о заболевании, его причинах и последствиях, обучение навыкам самоконтроля, формирование знаний об основах здорового образа жизни (ЗОЖ), увеличение мотивации к поддержанию здоровья.

Результаты работы «Школы здоровья» одной из городских поликлиник г. Москвы, в которой обучались 135 пациентов в возрасте от 33 до 83 ($65,9 \pm 9,2$) лет с СД 2, показали, что через 3 мес после окончания обучения уровень HbA_{1c} у мужчин уменьшился с $7,5 \pm 1,3\%$ до $7,0 \pm 0,8\%$ ($p=0,690$), у женщин – с $7,3 \pm 1,1\%$ до $6,9 \pm 0,7\%$ ($p=0,580$). Индекс массы тела (ИМТ) у мужчин снизился с $31,6 \pm 4,5$ до $29,8 \pm 5,5$ $кг/м^2$ ($p=0,505$), у женщин – с $31,7 \pm 5,2$ до $30,7 \pm 4,9$ $кг/м^2$ ($p=0,150$). В процессе обучения результаты анкетирования у мужчин улучшились с $10,0 \pm 4,6$ до $16,7 \pm 2,3$ балла ($p<0,001$), у женщин – с $11,28 \pm 4,4$ до $17,03 \pm 2,4$ балла ($p<0,001$). Установлена отрицательная корреляционная связь между ИМТ и уровнем осведомленности пациентов о своем заболевании ($p=0,033$; $r=-0,18$). Результаты данного исследования подтверждают важность повышения грамотности населения в отношении собственного здоровья и перспективность работы «школ здоровья» на базе лечебно-профилактических учреждений и центров здоровья. Обучение в «школе здоровья» повысило информированность о заболевании и приверженность принципам ЗОЖ, что выразалось в улучшении гликемического контроля и снижении ИМТ (хотя и статистически незначимого) [30].

Учитывая неуклонное нарастание числа пациентов с СД и необходимость постоянного контроля гликемии, актуальным является внедрение информационно-коммуникационных технологий в улучшение взаимодействия пациента и врача. Особое внимание при этом следует обратить на недостаточное использование возможностей амбулаторно-поликлинического звена в достижении индивидуальных целевых значений гликемии.

В исследовании Н. Kolb и соавт. с участием 3268 пациентов с СД 2, которых наблюдали на протяжении 6,5 года, было показано, что в группе самоконтроля гликемии отмечено снижение риска развития осложнений (инсульта, острого инфаркта миокарда, ампутации, слепоты, терми-

нальной нефропатии) на 32%, снижение риска смерти от СД – на 51% [31].

Контроль пациентом уровня глюкозы в домашних условиях является методом самостоятельного контроля терапии. Рекомендовано ежедневное проведение контроля уровня глюкозы крови с определенной частотой в зависимости от характера сахароснижающей терапии [2] (табл. 3).

Самоконтроль гликемии рекомендовано осуществлять с помощью глюкометров для индивидуального использования, в том числе с настройкой индивидуального целевого уровня глюкозы. Индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197-2015 по аналитической и клинической точности [32]. При организации самоконтроля гликемии важным моментом является правильный выбор глюкометра, поскольку в достижении целевого уровня глюкозы большая роль отводится точности и надежности глюкометра, из-за неверных измерений гликемии которого возможны дальнейшие ошибки в подборе доз антидиабетических препаратов и возникновение риска развития гипо- или гипергликемических состояний.

4. Технологии для улучшения контроля над течением сахарного диабета 2-го типа

В последние годы широко внедряются в клиническую практику информационные технологии (mHealth), в частности телемедицина, позволяющая улучшить лечение, качество жизни и наблюдение пациентов с СД [33].

Мобильное здравоохранение, поддерживаемое мобильными устройствами связи и другими устройствами беспроводной связи, является одним из видов телемедицины. В настоящее время активно разрабатываются и используются портативные простые и удобные приборы для быстрого и достоверного измерения уровня глюкозы в домашних условиях, а также мобильные приложения с целью самоконтроля за симптомами (пульс, физическая активность, уровень глюкозы, качество сна, артериальное давление и т.д.).

Одной из последних новинок на рынке глюкометров является модель Контур Плюс Уан, соответствующая требованиям стандарта к глюкометрам и их точности ISO 15197:2013 (95% результатов в пределах

Таблица 4. Ответы пациентов при тестировании глюкометра
Table 4. Patients' answers when testing the glucose meter

Описание	% согласных и полностью согласных
Мне легко выполнять тестирование крови из пальца с помощью этого глюкометра	99,2
Экран глюкометра – легко читать показания (результаты тестирования)	98,5
Результаты теста просты для понимания	100
Руководство пользователя просто для понимания	96,3
Руководство понятно объясняет, как выполнять измерение	97,8
Руководство понятно объясняет, что делать в случае появления на экране маркеров ошибки	99,2

$\pm 0,52$ ммоль/л или $\pm 9,4\%$ в сравнении с результатами YSI-анализатора). При этом 99,8% результатов глюкометра данной модели попадают в зону А согласительной решетки ошибок Паркс [34].

Интеграция глюкометра с мобильным Приложением Contour™ Diabetes (Контур Диабитис) позволяет по-новому управлять самоконтролем гликемии и рассматривается в качестве преимущества по сравнению с другими моделями [34, 35].

Отдельного внимания заслуживает функция «Второй шанс», позволяющая повторно в течение 60 с измерить уровень глюкозы крови при помощи той же полоски, если первого образца крови недостаточно. Данная функция позволяет избежать повторного прокола кожи и использования лишней тест-полоски.

Функция корректировки показаний с учетом уровня гематокрита глюкометра Контур Плюс Уан позволяет получать высокую точность результатов при значительных колебаниях значений гематокрита (от 0 до 70%), что особенно важно у пациентов с множественной сопутствующей патологией.

Удобной функцией глюкометра Контур Плюс Уан является «Умная подсветка», помогающая быстро интерпретировать результат, даже если пациент не помнит целевого уровня глюкозы. После каждого измерения загорается цветной индикатор: если уровень глюкозы в пределах нормы – загорится зеленый, при гипергликемии – желтый, гипогликемии – красный цвет. Наглядность делает использование глюкометра простым и удобным.

Многообещающим нововведением является возможность соединения Contour Plus One со смартфоном, благодаря установке бесплатной русскоязычной версии приложения Contour™ Diabetes (Контур Диабитис), которое синхронизируется с глюкометром через технологию Bluetooth® и фиксирует показания уровней глюкозы в крови для выявления персонализированных тенденций, позволяющих наблюдать, как ежедневная деятельность человека влияет на показатели гликемии. В случае выявления низких или высоких показателей гликемии приложение выведет на экран уведомление и предложит варианты их устранения.

Возможность синхронизации глюкометра со смартфоном позволяет родственникам пациента установить на свой смартфон приложение Contour™ Diabetes, подключиться к приложению пациента, использующего Contour Plus One, и получать уведомления о гипо- и гипергликемии родственника с СД. Такая функция поможет своевременно зафиксировать факт, например, гипогликемии и избежать серьезных последствий.

Между синхронизациями возможно хранить до 800 результатов измерений уровня глюкозы в крови без потери данных, чего достаточно даже в случае необходимости частого контроля глюкозы. Кроме того, в приложении Contour™ Diabetes (Контур Диабитис) можно зарегистрировать неограниченное количество глюкометров Контур Плюс Уан.

Несомненным достоинством приложения Contour™ Diabetes является возможность фиксации особенностей питания (включая загрузки фотографий пищи), физической активности, принимаемых лекарственных препаратов и добавления заметок, в том числе голосовых. Глюкометр позволяет пациенту рассчитать среднее значение гликемии за период 7, 14, 30 и 90 дней.

Данное устройство позволяет редактировать метки приема пищи, тип еды, но невозможно изменить полученный результат гликемии, время и дату. Такой виртуальный дневник позволяет врачу оценить истинную картину заболевания.

Приложение Contour™ Diabetes обнаруживает тенденции для структурирования самоконтроля глюкозы крови.

- Быстрое распознавание результатов мотивирует пациентов и помогает им понять, почему изменения терапии необходимы.
- Немедленные уведомления повышают мотивацию к действию и реагирование на ситуацию.
- Передовая информационная передача: пациент получает информацию до консультации у врача.
- Повышение самоэффективности: пациент может оптимизировать управление диабетом самостоятельно.

Необходимо отметить еще одну возможность – функцию формирования структурированного отчета в приложении и отправки его врачу по электронной почте для

дистанционного изучения результатов. Структурированные отчеты предоставляют достоверную информацию, которая синхронизируется непосредственно из приложения Contour™ Diabetes (Контур Диабитис) и позволяет пациенту лучше понять заболевание и управлять его течением.

Данное устройство получило высокую оценку пациентов – пользователей. Пациенты, которые не были обучены и не пользовались глюкометром ранее, легко понимали инструкцию, выполняли тестирование и использовали глюкометр, а также понимали результаты измерений (табл. 4) [34].

Не самыми ведущими, но важными характеристиками глюкометра являются удобный дизайн, небольшой размер и вес, что позволяет использовать прибор в поездках. Длительный гарантийный срок является свидетельством его надежности. Удачно выбранный глюкометр, обладая удобными дополнительными функциями, может вовлечь пациента в процесс самоконтроля над заболеванием, что позволит достичь лучших результатов.

Заключение

Улучшение контроля за течением СД 2 является одной из приоритетных задач современной медицины и включает комплекс мероприятий, направленных на достижение целевого индивидуального уровня гликемии, среди которых ведущее место отводится антидиабетической терапии, высокой приверженности лечению и обучению пациентов навыкам самоконтроля за симптомами заболевания. Реализация этих задач вполне осуществима при условии доверительных взаимоотношений врача и пациента, а также тщательного контроля гликемии пациентом с помощью современных высокочувствительных глюкометров, которым является модель Контур Плюс Уан, соответствующая всем требованиям. Возможность интеграции глюкометра с мобильным приложением Contour™ Diabetes позволит улучшить контроль над течением заболевания и снизить риск развития серьезных осложнений СД.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Стародубов В.И., Мишина О.С., Дворников А.С. Принципы организации медицинской и социальной помощи населению на основе модели «Сопровождение хронических больных на протяжении всей жизни» (на примере больных псориазом). Социальные аспекты здоровья населения. 2015; 3 (43): 1–13. [Starodubov V.I., Mishina O.S., Dvornikov A.S. Principles of organization of medical and social assistance to the population on the basis of the model "Support of chronic patients throughout life" (using the example of patients with psoriasis). *Social aspects of public health*. 2015; 3 (43): 1–13 (in Russian)].
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition (revised). *Diabetes mellitus*. 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian)].
3. Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Мотивация пациентов в достижении эффективности самоконтроля гликемии при сахарном диабете: проблемы и их решения. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (4): 32–5. [Marchenkova L.A., Makarova E.V. Motivation for improving glycemia self-monitoring efficiency in patients with diabetes mellitus: problems and solutions. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (4): 32–5 (in Russian)].
4. Varming AR, Rasmussen LB, Husted GR et al. Improving empowerment, motivation, and medical adherence in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial of a patient-centered intervention. *Patient Educ Couns* 2019; 102 (12): 2238–45. DOI: 10.1016/j.pec.2019.06.014
5. Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2018; 168 (8): 569–76. DOI: 10.7326/M17-0939
6. Lautsch D, Igley K, Yang L, Bansal N et al. Level of glycemic control among US type 2 diabetes mellitus patients on dual therapy of metformin and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor: a retrospective database study. *Curr Med Res Opin* 2020; 36 (10): 1583–9. DOI: 10.1080/03007995.2020.1816945
7. Pinchevsky Y, Butkowiak N, Chirwa T, Raal FJ. Glycaemic, blood pressure and cholesterol control in 25 629 diabetics. *Cardiovasc J Afr* 2015; 26 (4): 188–92. DOI: 10.5830/CVJA-2015-050
8. Ngassa Piotie P, Webb EM, Rheeder P. Suboptimal control for patients with type 2 diabetes in the Central Chronic Medicine Dispensing programme in South Africa. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2021; 13 (1): e1-e7. DOI: 10.4102/phcfm.v13i1.2648
9. Krass I, Schieback P, Dhipayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med* 2015; 32 (6): 725–37. DOI: 10.1111/dme.12651
10. Капля-Бубенец В. Что угрожает приверженности пациентов к терапии сахарного диабета 2-го типа? *Ремедиум*. 2018; 12: 40–2. DOI: 10.21518/1561-5936-2018-12-40-42 [Kaplya-Bubenets V. What threatens type 2 diabetes patients' adherence to treatment? *Remedium*. 2018; (12): 40–2. DOI: 10.21518/1561-5936-2018-12-40-42 (in Russian)].
11. Tan E, Yang W, Pang B et al. Geographic Variation in Antidiabetic Agent Adherence and Glycemic Control Among Patients with Type 2 Diabetes. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21 (12): 1195–202. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.12.1195
12. Sabate E. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action* Geneva: World Health Organization, 2003.
13. Федеральный регистр сахарного диабета. И.И. Дедов и др. Сахарный диабет. 2018. [Federal'nyi registr sakharnogo diabeta. I.I. Dedov et al. *Sakharnyi diabet*. 2018 (in Russian)].
14. Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 Diabetes in the Real World: The Elusive Nature of Glycemic Control. *Diabetes Care* 2017; 40 (11): 1425–32. DOI: 10.2337/dc16-1974
15. Shams N, Amjad S, Kumar N et al. Drug Non-Adherence In Type 2 Diabetes Mellitus; Predictors And Associations. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016; 28 (2): 302–7.
16. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Плахотная В.М. «Лечить, чтобы смягчить» – новая позиция экспертов PCDE по ведению коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа врачами первичного звена. *FOCUS Эндокринология*. 2020; 1: 8–15. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0001 [Demidova T.Yu., Izmaylova M.Ya., Plakhotnyaya V.M. "Treat to mitigate" – a new position statement on the management of T2D patients with comorbidities from Primary Care Diabetes Europe (PCDE). *FOCUS Endocrinology*. 2020; 1: 8–15. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0001 (in Russian)].
17. Koloverou E, Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN et al; ATTICA Study Group. Single and combined effects of inflammatory markers on 10 year diabetes incidence: The mediating role of adiposity—Results from the ATTICA co-

- hort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34 (1). DOI: 10.1002/dmrr.2939
18. Friedman E, Shorey C. Inflammation in multimorbidity and disability: An integrative review. *Health Psychol* 2019; 38 (9): 791–801. DOI: 10.1037/hea0000749
 19. Quiñones AR, Markwardt S, Botosaneanu A. Diabetes-Multimorbidity Combinations and Disability Among Middle-aged and Older Adults. *J Gen Intern Med* 2019; 34 (6): 944–51. DOI: 10.1007/s11606-019-04896-w
 20. Ahola AJ, Groop PH. Barriers to self-management of diabetes. *Diabet Med* 2013; 30 (4): 413–20. DOI: 10.1111/dme.12105
 21. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal effects of medication nonadherence on glycemic control. *Ann Pharmacother* 2014; 48 (5): 562–70. DOI: 10.1177/1060028014526362
 22. Buysman EK, Anderson A, Bacchus S, Ingham M. Retrospective Study on the Impact of Adherence in Achieving Glycemic Goals in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Receiving Canagliflozin. *Adv Ther* 2017; 34 (4): 937–53. DOI: 10.1007/s12325-017-0500-4
 23. Ong SE, Koh JJK, Toh SES et al. Assessing the influence of health systems on Type 2 Diabetes Mellitus awareness, treatment, adherence, and control: A systematic review. *PLoS One* 2018; 13 (3): e0195086. DOI: 10.1371/journal.pone.0195086
 24. Chrvála CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns* 2016; 99 (6): 926–43. DOI: 10.1016/j.pec.2015.11.003
 25. Dineen-Griffin S, Garcia-Cardenas V, Williams K, Benrimoj SJ. Helping patients help themselves: A systematic review of self-management support strategies in primary health care practice. *PLoS One* 2019; 14 (8): e0220116. DOI: 10.1371/journal.pone.0220116
 26. Kiblinger L, Braza NL. The Impact of Diabetes Education on Improving Patient Outcomes. *Insulin* 2007; 2 (1): 24–30. DOI: 10.1016/S1557-0843(07)80030-3
 27. Lim MT, Ab Rahman N, Teh XR et al. Optimal cut-off points for adherence measure among patients with type 2 diabetes in primary care clinics: a retrospective analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2021; 12: 2040622321990264. DOI: 10.1177/2040622321990264
 28. Панова С.Ю., Петров А.В., Стронгин Л.Г. Приверженность рекомендациям и эффективность сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа, получающих инсулинотерапию в Нижегородской области, по данным мобильного лечебно-диагностического центра «Сахарный диабет». *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016; 12 (1): 71–6.
[Panova SY, Petrov AV, Strongin LG. Adherence to recommendations and effectiveness of glucose-lowering treatment in type 2 diabetes patients receiving insulin based in the Nizhny Novgorod region on data of mobile diagnostic and therapeutic centre “Diabetes mellitus”. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2016; 12 (1): 71–6 (in Russian)].
 29. Сененко А.Ш., Савченко Е.Д., Сон И.М. и др. Гендерные и возрастные различия показателей здоровья населения по результатам обследований в центрах здоровья. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019; 2: 381–93. DOI 10.24411/2312-2935-2019-10050
[Senenko A.Sh., Savchenko E.D., Son I.M. et al. Gendernye i vozrastnye razlichia pokazatelei zdorov'ia naseleniia po rezul'tatam obsledovaniy v tsentrah zdorov'ia. *Sovremennyye problemy zdavoookhraneniia i meditsinskoj statistiki*. 2019; 2: 381–93. DOI 10.24411/2312-2935-2019-10050 (in Russian)].
 30. Ларина В.Н., Козырев С.Е., Назимкин К.Е. и др. Вторичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний на амбулаторном этапе: школы здоровья для пациентов в городской поликлинике. *КардиоСоматика*. 2019; 10 (2): 49–55. DOI: 10.26442/22217185.2019.2.190297
[Larina V.N., Kozurev S.E., Nazimkin K.E. et al. Secondary prevention for non-communicable diseases at out-patient stage: schools of health for patients at municipal polyclinic. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (2): 49–55. DOI: 10.26442/22217185.2019.2.190297 (in Russian)].
 31. Kolb H, Martin S, Ludwig V et al. Are type 2 diabetes patients who self-monitor blood glucose special? The role of confounders in the observational ROSSO study. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3 (6): 1507–15. DOI: 10.1177/193229680900300633
 32. ГОСТ Р ИСО 15197-2015 Тест-системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. <http://docs.cntd.ru/document/1200120137>
[GOST R ISO 15197-2015 In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. <http://docs.cntd.ru/document/1200120137> (in Russian)].
 33. Shan R, Sarkar S, Martin SS. Digital health technology and mobile devices for the management of diabetes mellitus: state of the art. *Diabetologia* 2019; 62 (6): 877–87. DOI: 10.1007/s00125-019-4864-7
 34. Bailey TS, Wallace JF, Pardo S et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11 (4): 736–43. DOI: 10.1177/1932296816680829
 35. Батрак Г.А., Малышкина А.И., Батрак Н.В. Роль самоконтроля гликемии у беременных с гестационным сахарным диабетом. *FOCUS Эндокринология*. 2021; 1: 31–6. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0021
[Batrak G.A., Malysheva A.I., Batrak N.V. Role of blood glucose self-monitoring in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology*. 2021; 1: 31–6. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0021 (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / Information about the author

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

Vera N. Larina – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021

Биосимиляры: новый этап развития фармакологии. Чем интересны инсулиновые биоаналоги?

Т.Ю. Демидова¹, В.В. Титова¹, Е.Н. Саверская²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

Доступность биологических препаратов для пациентов оказывает большое влияние на успех в лечении многих как острых, так и хронических заболеваний. Производство биосимиляров развивается по всему миру, способствуя снижению стоимости лечения и повышению доступности медицинской помощи. Более низкая цена на биосимиляры и эффективность, аналогичная эффективности исходных биопрепаратов, повышают рентабельность системы здравоохранения, а снижение затрат на биоаналоги может быть использовано для расширения доступа пациентов к терапии или перераспределения медицинских затрат на другие потребности.

Ключевые слова: биосимиляр, инсулин, сахарный диабет, биотерапия.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Титова В.В., Саверская Е.Н. Биосимиляры: новый этап развития фармакологии. Чем интересны инсулиновые биоаналоги? FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 39–47. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0033

Biosimilars: new era of pharmacology. What is interesting about insulin biosimilars

Tatiana Yu. Demidova¹, Viktoriya V. Titova¹, Elena N. Saverskaya²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia
t.y.demidova@gmail.com

Abstract

Availability of biologics for patients has a major impact on the treatment success in many acute and chronic disorders. The worldwide biosimilar industry is growing, reducing the costs of treatment and improving access to health-care services. Lower price of biosimilars and efficacy, comparable with original biologics, increase the health-care system profitability; reducing the costs of biosimilars may be used to improve the patients' access to therapy or redistribute the medical costs in order to meet other needs.

Key words: biosimilar, insulin, diabetes mellitus, biotherapy.

For citation: Demidova T.Yu., Titova V.V., Saverskaia E.N. Biosimilars: new era of pharmacology. What is interesting about insulin biosimilars. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 39–47. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0033

Введение

Биопрепараты используются для лечения опасных для жизни, тяжелых хронических заболеваний, таких как рак [1], иммуноопосредованные воспалительные состояния [2], сахарный диабет (СД) [3], и могут быть использованы при лечении других заболеваний в будущем. Большим недостатком биофармакологических препаратов является их высокая стоимость, снижающая доступность препаратов для пациентов. Истечение срока патента на многие оригинальные препараты позволяет воспроизводить их биоаналоги, или *биосимиляры*, – термин, который используется в международных нормативных документах [4] и рекомендуется Российской ассоциацией эндокринологов для определения воспроизведенного биотехнологического лекарственного препарата со схожими параметрами качества, эффективности и безопасности с оригинальным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме, имеющего идентичный способ введения [5].

Биосимиляры продемонстрировали сходство с исходным биологическим препаратом и предлагают аналогич-

ный клинический результат, как правило, при более низкой стоимости. Конкуренция между биологическими препаратами и биоаналогами может стимулировать биотехнологические инновации и разработку биопрепаратов следующего поколения. Преимущества незапатентованных биопрепаратов и биоподобных препаратов не ограничиваются экономией средств, эти лекарства могут способствовать расширению возможностей лечения пациентов, тем самым внося свой вклад в долгосрочную устойчивость системы здравоохранения.

Основной и конечной целью биоподобных препаратов является снижение затрат, расширение доступа к терапии с сохранением аналогичных эталону биологической активности и профиля безопасности. Однако опасения медицинских работников и пользователей таких лекарственных средств связаны с возможным снижением качества, эффективности и безопасности биосимиляров [6]. С целью недопущения подобных ситуаций в настоящее время разработан и применяется строгий процесс одобрения биосимиляров, подтверждающий эквивалентность референтному препарату, а также качество и

безопасность [4]. Чтобы доказать эффективность и безопасность биосимиляров осуществляется детальный анализ данных доклинических сравнительных исследований, физико-химических характеристик, биологической активности и иммуногенности биосимиляра по сравнению с референтным препаратом. Однако привычных для клинициста клинических исследований нового лекарственного препарата, как правило, уже не проводится [7]. Любопытно, что понимание особенностей получения биосимиляров среди практикующих врачей крайне низкое, что, несомненно, лежит в основе их неприятия и неуверенного отношения к применению таких биопрепаратов. Так, согласно опросу, проведенному в США в 2015 – 2016 гг., более 50% из 1200 опрошенных врачей разных специальностей хотели бы расширить свои знания в области биосимиляров [8], чего, несомненно, можно ожидать и от российских клиницистов.

Время биосимиляров

Снижение медико-социального ущерба, обусловленного глобальным ростом распространенности СД и его осложнений, является одной из наиболее приоритетных задач национальных систем здравоохранения во всем мире [9].

Внедрение в клиническую практику инсулиновых аналогов – высокотехнологичных биологических препаратов – значительно улучшило показатели компенсации углеводного обмена, приблизило лечение к физиологической норме, привело к снижению частоты гипогликемий, вариабельности суточной гликемии, а главное уменьшило развитие хронических [10] и острых осложнений [11, 12]. Следует напомнить, что эра биологических препаратов началась еще в 1982 г., когда в США был зарегистрирован первый инсулин Humulin R, полученный методом биотехнологического синтеза в генетически модифицированной *Escherichia coli* [13]. Таким образом, было положено начало биотехнологическому производству высокомолекулярных соединений, ознаменовав новую эру возможностей создавать не только встречающиеся в природе, но практически любые белковые соединения, ликвидировав тем самым потребность и зависимость от животных источников [14]. В последующем новые разработки, производство и практическое применение высокотехнологичных биологических препаратов значительно улучшили качество жизни пациентов с СД, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями. В настоящее время около 25% всех лекарственных средств, регистрируемых в мире, приходится на биологические препараты [15].

Список биопрепаратов большой и продолжает расти. Он включает эритропоэтин, интерфероны, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, инсулин, гормон роста (соматотропин), производные крови, такие как факторы свертывания крови, низкомолекулярные гепарины, вакцины, моноклональные антитела. Большинство доступных в настоящее время биологических препаратов – это лекарственные препараты, полученные с помощью биотехнологий, или просто биотехнологиче-

ские лекарства, т.е. биологические лекарства, производство которых требует предварительной генетической модификации или молекулярной инженерии.

Биотехнологические препараты производятся с участием живых клеток – бактерий, вирусов, дрожжевых грибов, культур клеток различных тканей. Так, инсулины производятся с использованием модифицированных культур *E. coli* или дрожжей. В отличие от химического синтеза процесс создания биоинженерных препаратов гораздо более чувствителен к деталям технологии: требуются тщательный выбор и очистка субстрата, точнейшее соблюдение температурного режима, использование строго определенных концентраций растворов и т.д.

Структура химически синтезируемых лекарств известна, и их молекулярная масса не часто превышает один килодальтон (кДа), а биофармацевтические препараты представляют собой сложные белки с молекулярной массой на порядки больше. В результате такого размера и сложности молекул для биофармацевтических препаратов требуются дополнительные исследования по сравнению с химически синтезированными лекарственными средствами, включая оценку иммуногенности (провоцирование иммунного ответа при введении в организм), конформации и модификации молекул, а также чувствительности молекул к температуре, pH, ферментативной деградации и другим условиям, возникающим в процессе производства.

В процессе формирования пространственной структуры, отвечающей за биологические свойства вещества, молекула белка может значительно модифицироваться за счет внутримолекулярных сшивок, вырезаний частей молекулы, присоединения различных химических групп. Относительно простыми биофармацевтическими препаратами являются такие белки, как инсулин (молекулярная масса около 5 кДа) и соматотропин (молекулярная масса около 22 кДа). Такие белки биологически активны в организме человека после биосинтеза белка в клетке-хозяине без необходимости дальнейшей химической модификации после трансляции матричной РНК в рибосоме.

Существует множество вариантов клеточных линий, которые были адаптированы для использования в производстве биофармацевтических препаратов. Часто используемые клеточные культуры включают бактериальные культуры, такие как *E. coli*, культуры клеток млекопитающих, такие как яичник китайского хомяка (СНО), почка детеныша хомяка (ВНК) и эмбриональная почка 293 человека (НЕК 293), культуры растений и культуры насекомых. Выбор клеточной культуры определяется в процессе разработки и зависит от типа производимого вещества [16]. Однажды созданная линия рекомбинантных клеток уникальна, она дает начало оригинальному банку клеток, к характеристикам которого приспосабливается весь дальнейший процесс производства препарата [17].

Современное производство биофармацевтических веществ осуществляется за счет использования емкостей из нержавеющей стали большого объема, в которых клеточная культура ферментирует питательную среду для

получения целевого продукта, чаще белка. Затем это вещество отделяют от надосадочной жидкости клеток, подвергая серии стадий очистки различными методами (центрифугирование, глубинная фильтрация, фильтрация тангенциального потока, гомогенизация и хроматография), для достижения высокого уровня очистки и идентичности целевого вещества (см. рисунок).

Несмотря на то что разработка инноваций является основным двигателем медицинской науки, всестороннее обеспечение пациентов необходимой медицинской помощью является ключевой задачей всех систем здравоохранения. Истечение срока патентной защиты оригинальных биопрепаратов открывает возможности для создания их версии или биосимиляров. Улучшение доступности высокоэффективных медикаментов широким слоям населения является важным шагом на пути к достижению глобальной цели [18].

Производство биосимиляров развивается по всему миру, способствуя снижению стоимости лечения и повышению доступности медицинской помощи. Биосимиляры, как и эталонные продукты, производятся на современных специализированных предприятиях, которые следуют высоким стандартам производства и принципам качества [19]. Комплекс автоматизированных средств строгого контроля процесса производства позволяет отслеживать строение биосимиляров, изменчивость от партии к партии, оперативно оценивать качество и устранять отклонения, поддерживать эталонность продукции [20].

В настоящее время все большее число биоаналогов становится доступно во многих странах, расширяя возможности лечения тяжелых хронических заболеваний (см. таблицу). Так, биосимиляры аналогов инсулина занимают около 10% всего рынка инсулинов в Европе, 31% – в Китае, 33% – в Индии, 6% – в США и, главным образом, представлены биосимилярами инсулина гларгин, занимающими 80% рынка биосимиляров, и инсулина лизпро, составляющими около 19% продаж биосимиляров инсулинов. Крупнейшими производителями биосимиляров инсулинов являются компании Bioson и Gan&Lee, производящие продукцию в основном для рынков Китая и Индии. В восьмерку ведущих производителей биосимиляров входит французская компания «Санофи», производящая биосимиляр инсулина лизпро, американская компания «Элай Лилли», производящая биосимиляр инсулина гларгин. В России ведущей в этой области является компания «Герофарм», производящая биосимиляры инсулина лизпро (РинЛиз®) и гларгин (РинГлар®) [21], а также биосимиляры инсулиновых аналогов лизпро – двухфазный 25/75 и аспарт, выпускаемые как в картриджах, так и в предварительно заполненных шприц-ручках [22]. Интересно, что компания «Герофарм» имеет полный цикл производства: от синтеза молекул до разработки готовой лекарственной формы, а также организует проведение доклинических и клинических исследований. Производство фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов соответствует требованиям GMP и ISO 9001 [22].

Определение биосимиляров и объяснение основных терминов

В Российской Федерации используются определения основных терминов, связанных с применением биоподобных препаратов, закрепленные в ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ [23].

- **Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог)** – биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения.

- **Биоэквивалентность биосимиляра** – достижение сопоставимых показателей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ при применении лекарственных препаратов, имеющих одно международное непатентованное наименование (МНН), в эквивалентных дозировках и при одинаковом способе введения.

Доказательство биоэквивалентности биосимиляра и референтного препарата является крайне важным для определения дальнейшей судьбы воспроизводимого биологического средства. Согласно правилам проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, которые были приняты 3 ноября 2016 г. на основании международных документов (Всемирной организации здравоохранения, Международной конференции по гармонизации технических требований при регистрации лекарственных препаратов по медицинскому применению, Европейского агентства по лекарственным средствам), существуют доклинические и клинические стадии доказательств биоэквивалентности [7].

Биоподобные препараты не следует рассматривать как версии эталонного биологического препарата, поскольку они не идентичны. Присущая биологическим препаратам изменчивость делает невозможным их точное воспроизведение [24–26]. На их неоднородность влияют как биологические процессы внутри клеток, которые используются для их экспрессии, так и производственный процесс, используемый для их производства [27]. Биохимическая изменчивость, возникающая в результате посттрансляционных модификаций, присуща всем биологическим препаратам и может включать гликозилирование, фосфорилирование, дезамидирование, метилирование и ацетилирование [28]. Это может иметь прямое влияние на клинические свойства терапевтических белков, потенциально влияя на их биологическую активность, фармакокинетику, фармакодинамику или иммуногенность [29]. Важными этапами разработки биосимиляра являются тщательная генная инженерия и мониторинг клеточных линий с целью отбора, который может включать скрининг от сотен до тысяч клонов для получения соответствующей по структуре молекулы [30]. Условия процесса культивирования и очистки клеток постоянно корректируются, проводится скрининг сотен новых клеточных линий во время разработки до тех пор,

пока структура биоаналога не будет соответствовать оригиналу [24, 31, 32]. Очистка белка включает удаление адвентивных вирусов, белков и ДНК клетки-хозяина, агрегатов и эндотоксинов, технологических примесей и добавок, которые потенциально могут быть вредными для пациентов (например, иммуногенными). Кроме того, для биосимиляров процесс очистки должен так же точно настраивать профиль биоподобия молекулы, нацеливая на удаление или обогащение определенных связанных с продуктом атрибутов (изоформы, гликаны, заряженные варианты и т.д.) [33].

Клинические испытания биосимиляра начинаются только после того, как молекула будет тщательно охарактеризована, процесс будет четко определен и сходство двух молекул будет подтверждено. Для доказательства сходства биосимиляра с оригинальным препаратом до исследований эквивалентности по клинической эффективности и безопасности проводится изучение физико-химических, биологических и фармакологических критических показателей качества, включающих аминокислотную последовательность, размер, заряд, изоэлектрическую точку и гидрофобность, посттрансляционные модификации, данные о конформации макромолекул, степень контаминации и виды контаминантов [4, 24].

В целях оценки любых различий в свойствах между биосимиляром и референтным лекарственным препаратом проводятся сравнительные испытания *in vitro* на связывание с рецептором, оценивающие аутофосфорилирование рецептора и метаболическую активность, включая связь с инсулиноподобным фактором роста 1, а также испытания на последующую биологическую активность. При доклиническом исследовании биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата, содержащего инсулин или аналоги инсулина, не требуется проведения исследований фармакологической безопасности, репродуктивной токсичности и канцерогенности.

• **Терапевтическая эквивалентность биосимиляра** – это достижение клинически сопоставимых терапевтических эффектов – показателей эффективности и безопасности при применении лекарственных средств, имеющих одно МНН, в эквивалентных дозировках по одним и тем же показаниям к применению и при одинаковом способе введения у одной и той же группы больных.

С целью доказательства терапевтической (клинической) эквивалентности инсулина проводится двойное слепое гиперинсулиновое эугликемическое клэмп-исследование при однократном подкожном введении биоаналогичного (биоподобного) и оригинального (референтного) инсулина отмывочной фазой. Во время исследования изучаются профили «время–концентрация» и «время–действие», что отражает фармакокинетику и фармакодинамику препарата соответственно. Результаты исследований, проведенных компаниями – производителям биосимиляров, публикуются и находятся в открытом доступе [34, 35].

Сопоставимость фармакокинетики и фармакодинамики биосимиляра инсулина гларгин РинГлар® (ООО «Герофарм», Россия) и оригинального инсулинового аналога

Лантус®, производимого компанией «Санофи», была доказана в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмп у пациентов с СД 1-го типа, проводимого на базе двух клинических центров: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. В исследование были включены 42 больных СД 1-го типа в возрасте 18–65 лет. Дизайн исследования – двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и фармакодинамики. В ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмп у пациентов с СД 1-го типа было доказано, что препараты РинГлар® и Лантус® имеют сопоставимые фармакокинетический и фармакодинамический профили, а также идентичный профиль безопасности [36].

При доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции у особых групп пациентов (пожилых, детей, беременных, с недостаточностью почек, печени и т.д.) экстраполируются на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению референтного препарата. Клинические исследования биосимиляров на детях не проводятся ни в Российской Федерации, ни в странах с высоким уровнем регулирования. Такой подход к исследованиям биосимиляров инсулина закреплен в международных руководствах Европейского медицинского агентства (ЕМА, Европейский Союз) [37] и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США) [38].

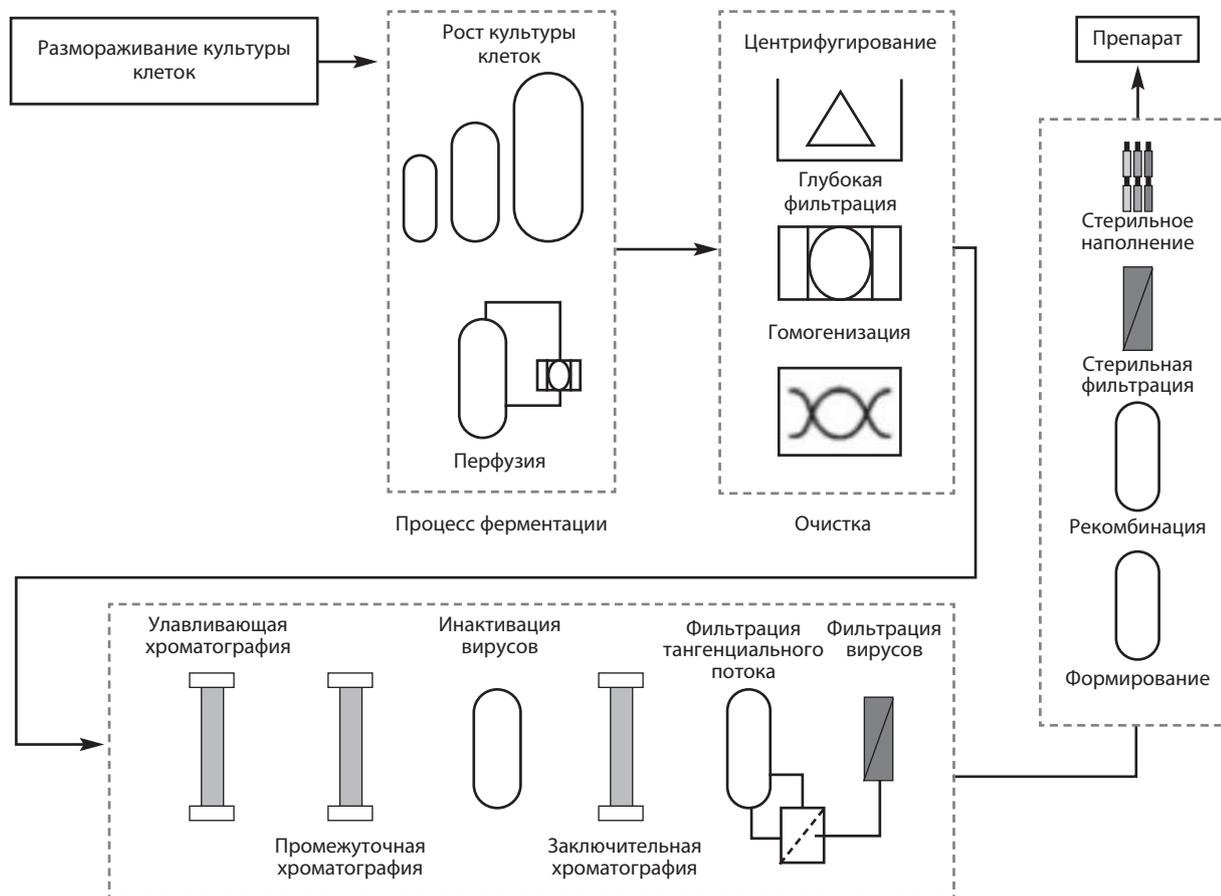
Доказательство биоэквивалентности уже существующему оригинальному препарату является «пропуском» для одобрения биосимиляра к клиническому применению. Однако решение о взаимозаменяемости принимается регуляторными органами в каждой стране индивидуально, в зависимости от локальных законов. В Российской Федерации взаимозаменяемость лекарственного препарата определяется Минздравом России на основе заключения комиссии экспертов федерального государственного бюджетного учреждения по проведению экспертизы лекарственных средств о взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения [39].

Иммуногенность как показатель безопасности

Для биотехнологических лекарственных препаратов, которые производятся с использованием технологии рекомбинантной ДНК и являются белками по своей структуре, свойственна иммуногенность, т.е. способность вызывать иммунный ответ, который осуществляется преимущественно через гуморальные механизмы и может объективно отслеживаться по концентрации или титру образующихся в ответ на введение препарата антител (АТ) [40]. Риск возникновения иммунного ответа у биосимиляров выше, что обусловлено возможным увеличением количества структурных изменений в аминокислотной последовательности, происходящих во время процесса очистки, изменений, вызванных условиями хранения, самой рецептурой лекарственного средства и воз-

Рис. 1. Процесс производства биофармацевтических препаратов, охватывающий: культивирование клеток путем дозированной подачи или перфузии; очищение жидкости для культивирования клеток центрифугированием, глубокой фильтрацией и/или гомогенизацией; очистку лекарственного вещества хроматографией и фильтрацией тангенциального потока с добавлением этапов инактивации и удаления микроорганизмов; стерильную упаковку конечного лекарственного продукта (адаптировано из [66]).

Fig. 1. Overview of the biopharmaceutical manufacturing process, involving culturing cells using the dosed supply or perfusion; purification of cell culture fluid by centrifugation, depth filtration and/or homogenization; drug purification by chromatography and tangential flow filtration with additional steps of microbial inactivation and removal; final packaging of the sterile medicinal product (adapted from Lalor F, Fitzpatrick J, Sage, C, Byrne E. (2019)).



можной контаминацией [41, 42]. Реакции иммуногенности могут быть трех типов: образование АТ, которые не взаимодействуют с лекарством, не влияющие на его эффективность; выработка АТ, которые вызывают аллергические реакции вплоть до анафилактических, и развитие нейтрализующих АТ, которые могут не только влиять на эффективность биосимиляров, но также могут нейтрализовать эндогенные белки и их составляющие [43, 44]. Из-за неотъемлемого риска иммуногенности биоаналоги по-прежнему подлежат постоянному и тщательному мониторингу со стороны регулирующих органов. Постоянный мониторинг увеличивает отслеживание возможных побочных реакций [42, 45, 46].

Для современных человеческих инсулинов, полученных рекомбинантным методом, и аналогов человеческих инсулинов характерна низкая иммуногенность с низким риском образования АТ, как правило, 1-го типа [7].

Аналоги инсулина человека в целом обладают иммуногенностью, сопоставимой с таковой генно-инженерного человеческого инсулина. Однако у ряда пациентов наблюдается синдром развития АТ к экзогенному инсулину (EIAS), который проявляется не столько реакцией ги-

перчувствительности, сколько снижением эффективности лечения, высокой вариабельностью действия инсулина с развитием гипогликемических состояний. Образование АТ приводит к развитию инсулинорезистентности, усложняющей лечение пациентов [47]. Чаще всего основной причиной развития иммунного ответа является иммунный статус самого пациента, склонного к гиперреактивности [47].

Биосимиляры содержат молекулу с такой же первичной структурой, что и оригинальный белковый лекарственный препарат. Однако в связи со способностью белков образовывать вторичные, третичные и четвертичные конформации, а также в связи с особенностями процесса производства с участием микроорганизмов доказательство биоаналогичности инсулина, в соответствии с международными нормами и российским законодательством [7, 48], включает в себя не только сравнительное исследование эффективности и безопасности, но и физико-химические тесты, а также оценку биологической активности *in vitro*.

Особое значение придается физико-химическим тестам биоэквивалентности, которые включают анализ

Таблица 1. Биологические препараты, биосимиляры которых зарегистрированы (данные нескольких стран)
 Table 1. Biological medicines, biosimilars of which have been licensed; data obtained from several countries

Страна (количество одобренных биосимиляров)	МНН
Япония (26)	Адалимумаб, бета-агальсидаза, бевацизумаб (2), дарбэпоэтин альфа (3), эпоэтин каппа, этанерцепт (2), филграстим (3), инфликсимаб (3), инсулин гларгин (2), инсулин лизпро, ритуксимаб (2), соматотропин, терипаратид, трастузумаб (3)
Южная Корея (15)	Адалимумаб, дарбэпоэтин альфа, эпоэтин альфа, этанерцепт (3), инфликсимаб (2), инсулин гларгин (2), ритуксимаб, соматотропин, терипаратид, трастузумаб (2)
Россия (35)	Адалимумаб, бевацизумаб, эпоэтин альфа (2), эпоэтин бета, филграстим (4), интерферон альфа-2b (2), интерферон бета-1a (2), интерферон бета-1b (2), инсулин (10), инсулин (аналог) (4), инфликсимаб (2), ритуксимаб (2), трастузумаб (2)
США (28)	Адалимумаб (6), бевацизумаб (2), эпоэтин альфа, этанерцепт (2), филграстим (2), пегфилграстим (4), инфликсимаб (4), ритуксимаб (2), трастузумаб (5)
ЕС (67)	Адалимумаб (10), бевацизумаб (5), эноксапарин натрия (3), эпоэтин альфа (4), эпоэтин зета, этанерцепт (3), филграстим (7), фоллитропин альфа (2), инфликсимаб (4), инсулин аспарт (2), инсулин гларгин (2), инсулин лизпро, пегфилграстим (8), ритуксимаб (6), соматотропин терипаратид (4), трастузумаб (6)

структуры молекулы, примесей и вспомогательных веществ, являющихся препарат-ассоциированными факторами, определяющими иммуногенность [7].

Компанией «Герофарм» в предрегистрационный период было проведено рандомизированное открытое 26-недельное исследование с участием 180 пациентов с СД 1-го типа по сравнительной оценке, эффективности, безопасности и иммуногенности биосимиляра инсулина гларгин и инсулина Лантус®. При равной эффективности – снижение HbA_{1c} на 0,66% в группе биосимиляра инсулина гларгин и на 0,77% в группе инсулина Лантус® ($p=0,326$) – частота иммунного ответа в группах не различалась ($p=1,000$) [49].

Биосимиляры как инструмент улучшения доступа пациентов к высокотехнологичным биологическим препаратам

Биосимиляры – это возможность улучшить доступ пациентов к биологическим препаратам. Более низкая цена является определяющим фактором при выписке оригинального препарата или биоаналога с аналогичной активной субстанцией во многих Европейских странах, включая Бельгию, Данию, Англию, Швецию, Италию, Словению и т.д. Данный подход закреплен в соответствующих рекомендациях и нормативных документах, хотя низкая цена не является единственным определяющим критерием в выборе препарата. Более низкая цена биосимиляра оказывает положительное влияние на сохранение бюджета, выделенного на закупку препаратов и здравоохранение в целом [50].

Биосимиляры, как правило, на 15–45% дешевле, чем оригинальные биопрепараты [51], хотя цены на биосимиляры варьируются в разных странах [52]. В 2019 г. общемировые затраты на биотехнологические препараты составили 266 млрд долларов США, в то время как на стандартные лекарства было затрачено 469 млрд долларов, а расходы на препараты других классов составили 175 млрд долларов [53]. Ожидаемая совокупная экономия в США за счет конкуренции между оригинальными

биологическими препаратами и биоаналогами за 5 лет с 2019 по 2024 г. составляет 100 млрд долларов [54].

Вывод на рынок Италии биоаналога противоопухолевого препарата ритуксимаб привел к экономии бюджета в 153 млн евро в течение 5 лет за счет как более низкой цены биосимиляра, так и конкурентного снижения цены оригинального препарата [55].

В Великобритании применение биоаналога инфликсимаба, относящегося к классу моноклональных антител, являющегося ингибитором фактора некроза опухолей, применяемого в ревматологии и при болезни Крона, привело к снижению затрат на 65% и снижению цены оригинального препарата на 35% в течение 2 лет [56]. Другим примером может служить Испания, где рекомендуемая цена оригинального препарата не должна превышать стоимость биоаналога [57].

Повышенная экономическая эффективность биосимиляров может позволить использовать биологическую терапию в более ранней линии лечения и дать пациентам доступ к биологической терапии на ранней стадии заболевания, а также увеличить доступ пациентов к терапии биопрепаратами. Также снижение затрат на биосимиляры может способствовать доступу пациентов к другим инновационным методам лечения или позволить перераспределить бюджет здравоохранения на увеличение числа медработников для повышения доступности медицинской помощи или другие траты [58, 59].

Конкуренция между биологическими препаратами и биосимилярами может стимулировать инновации в биотехнологиях, способах введения (например, внутривенное или подкожное) и разработке биопрепаратов следующего поколения, а также развитие биотехнологий в различных странах и формирование устойчивости в отношении обеспечения пациентов биопрепаратами [60, 61].

Сохраненные средства позволяют расширить пул пациентов, нуждающихся в биологических препаратах, обеспечивая их необходимым лечением по системе возмещения. Увеличение числа пациентов может происходить как за счет биоаналогов, так и оригинальных препаратов [62].

Учитывая равную с референтным биологическим препаратом эффективность и безопасность при более низкой цене, биоаналоги могут представлять интерес с точки зрения фармакоэкономической эффективности, позволяя расширить лист возмещаемых препаратов [63].

Устройства для введения

При инсулинотерапии важны не только эффективность препарата, но и качественное устройство для введения. Регулярное использование этих устройств означает, что они становятся частью повседневной жизни пациента [64]. Привычность и удобство работы с устройством могут побудить пациентов отдать предпочтение инсулину определенного бренда, даже если доступны «более дешевые» препараты [65]. Точность дозирования важна для безопасности и эффективности, но также важны простота использования, комфорт и удобство устройства.

Некоторые биосимиляры производятся компаниями, которые уже производят инсулин, и они могут использовать существующие устройства компании, поэтому некоторые пациенты могут делать инъекции препарата с помощью устройств, с которыми они уже знакомы. Необходимость использовать новое или другое устройство для биосимиляра может отпугнуть пациентов, которые знакомы с существующим устройством и привыкли к нему [65]. Смена устройства, если она сделана, имеет последствия для врача и других медицинских работников с точки зрения времени, необходимого для обучения и наблюдения за пациентами, использующими незнакомые устройства.

Заключение

Социально значимые хронические неинфекционные заболевания, такие как СД, ложатся тяжелым экономическим бременем на систему здравоохранения, общество и самого больного. Применение высокотехнологичных инсулиновых аналогов оказало существенное влияние на течение СД, отсрочив развитие

осложнений, улучшив качество жизни пациентов.

Биосимиляры демонстрируют снижение затрат здравоохранения, что повышает доступность лечения для пациентов. Развитие рынка биосимиляров может привести к повышению конкуренции с оригинальными биологическими препаратами, а также к снижению их стоимости, что стимулирует разработку инновационных препаратов со стороны фармацевтических компаний, поскольку уже есть уверенность в их качестве, эффективности и безопасности. Появление биосимиляров позволяет значительно улучшить

доступ пациентов к высокоэффективному лечению пациентов с сахарным диабетом во всем мире.

Строительство современных предприятий по производству биосимиляров способствует развитию высокотехнологичного производства, подготовке квалифицированных кадров на местах, устойчивому развитию отрасли и определенной независимости в обеспечении биопрепаратами пациентов с хроническими заболеваниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ИНСУЛИНЫ ГЕРОФАРМ

МЫ СОЗДАЕМ ЗДОРОВОЕ БУДУЩЕЕ

РинГлар® • РинЛиз® • РинФаст® • Ринлиз® Микс 25



5
шприц-ручек
по 3 мл

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников, подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая выставки, конференции, симпозиумы и т.д. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

191144, Санкт-Петербург,
административно-деловой
квартал «Невская Ратуша»,
Детярный переулок, 11Б, 10-й этаж
Тел.: +7(812)703-79-75,
факс: +7(812)703-79-76
e-mail: inform@geropharm.ru
www.geropharm.ru

Литература / References

- Henry D, Taylor C. Pharmacoeconomics of Cancer Therapies: Considerations With the Introduction of Biosimilars. *Semin Oncol* 2014; 41: S13–S20. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.03.009
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheumat Dis* 2017; 76 (6): 960–77. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Heinemann L. Biosimilar Insulin and Costs. *J Diabet Sci Technol* 2015; 10 (2): 457–62. DOI: 10.1177/1932296815605337
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev. 1). Official Website of European Medicines Agency. 2014 (October 23). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. и др. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (1): 76–9. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A. et al. Proekt rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po primeneniui biosimiliarov insulina. *Sakharnyi diabet*. 2021; 24 (1): 76–9 (in Russian)].
- Malozowski S. Biosimilars. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; 55 (8): 669–9. DOI: 10.1590/s0004-27302011000800025
- Об утверждении «Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. №89. URL: www.docs.cntd.ru (дата обращения: 05.09.2021). [Ob utverzhdenii "Pravil provedeniia issledovaniia biologicheskikh lekarstvennykh sredstv Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza". Reshenie Soveta EEK ot 3 noiabria 2016 g. №89. URL: www.docs.cntd.ru (data obrashcheniia: 05.09.2021) (in Russian)].
- Cohen H, Beydoun D, Chien D et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther* 2017; 33 (12): 2160–72. DOI: 10.1007/s12325-016-0431-5. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27798772; PMCID: PMC5126187
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364 [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zhelezniakova A.V. et al. Epidemiologiia sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: chto izmenilos' za poslednee desiatiletie? *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364 (in Russian)].
- Шестакова М.В., Ефремова Н.В., Болотская Л.Л. и др. Сравнительный анализ эффективности гликемического контроля и частоты развития микроангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, получающих терапию генноинженерными инсулинами человека или аналогами инсулина человека: данные 10-летнего ретроспективного наблюдения. *Сахарный диабет*. 2016; 19 (5): 388–96. DOI: 10.14341/DM8050 [Shestakova M.V., Efremova N.V., Bolotskaia L.L. et al. Sravnitel'nyi analiz effektivnosti glikemicheskogo kontrolya i chastoty razvitiia mikroangiopatii u patsientov s sakharnym diabetom 1-go tipa, poluchaiushchikh terapiiu genoinzhenernymi insulinami cheloveka ili analogami insulina cheloveka: dannye 10-letnego retrospektivnogo nabludeniia. *Sakharnyi diabet*. 2016; 19 (5): 388–96. DOI: 10.14341/DM8050 (in Russian)].
- Демидова Т.Ю., Балутина О.В. Особенности высококонцентрированных инсулинов: основные характеристики и результаты исследований. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (5): 481–90. DOI: 10.14341/DM10334 [Demidova T.Yu., Balutina O.V. Osobennosti vysokokontsentrirrovannykh insulinov: osnovnye kharakteristiki i rezul'taty issledovaniia. *Sakharnyi diabet*. 2019; 22 (5): 481–90. DOI: 10.14341/DM10334 (in Russian)].
- Thalange N, Bereket A, Larsen J et al. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2–5 yr with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011; 12 (7): 632–41. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00750.x
- U.S. Food and Drug Administration. *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs – Humulin R*. Official website of the U.S. Food and Drug Administration. 1982 (October 28). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=018780>
- Ниязов Р.Р., Драницына М.А., Васильев А.Н., Гаершина Е.В. Биоаналоги: разработка и изучение с помощью современных биотехнологий. *Сахарный диабет*. 2020; 23 (6): 548–560. DOI: 10.14341/DM12576 [Niazov R.R., Dranitsyna M.A., Vasil'ev A.N., Gavrishina E.V. Bioanalogi: razrabotka i izuchenie s pomoshch'iu sovremennykh biotekhnologii. *Sakharnyi diabet*. 2020; 23 (6): 548–560. DOI: 10.14341/DM12576 (in Russian)].
- Reilly MS, Schneider PJ. Policy recommendations for a sustainable biosimilars market: lessons from Europe. *GabI Journal* 2020; 9 (2): 76–83. DOI: 10.5639/gabij.2020.0902.013
- Kyriakopoulos S, Kontoravdi C. Analysis of the landscape of biologically-derived pharmaceuticals in Europe: dominant production systems, molecule types on the rise and approval trends. *Eur J Pharm Sci* 2013; 48: 428–41. DOI: 10.1016/j.ejps. 2012.11.016
- Климонтков В.В., Мьякина Н.Е. Биосимиляры аналогов инсулина: что мы должны о них знать. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 7. eLIBRARY ID: 23239358 [Klimontov V.V., Miakina N.E. Biosimiliary analogov insulina: chto my dolzhny o nikh znat'. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2015; 7. eLIBRARY ID: 23239358 (in Russian)].
- Evans DB, Hsu J, Boerma T. Universal health coverage and universal access. *Bull World Health Organ* 2013; 91 (8): 546–6A. DOI: 10.2471/BLT13.125450. PMID: 23940398; PMCID: PMC3738317
- Woodcock J, Wosinska M. Economic and technological drivers of generic sterile injectable drug shortages. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 170–6.
- Schiel JE, Mire-Sluis A, Davis D. Monoclonal Antibody Therapeutics: The Need for Biopharmaceutical Reference Materials. ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 2014. <http://pubs.acs.org/DOI/Pdf/10.1021/bk-2014-1176.ch001>
- Global biosimilar insulin sales market report, 2021. URL: www.qyresearch.com
- Официальный сайт ООО «Герофарм», Россия. URL: www.geropharm.ru/ [Ofitsial'nyi sait OO "Gerofarm", Rossiia. URL: www.geropharm.ru/ (in Russian)].
- Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ от 12.04.2010 с дополнениями от 27.12.2019 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 475-ФЗ». [Federal'nyi zakon "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv" №61-FZ ot 12.04.2010 s dopolneniiami ot 27.12.2019 "O vnesenii izmenenii v Federal'nyi zakon "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv" № 475-FZ". (in Russian)].
- Bui LA, Hurst S, Finch GL et al. Key considerations in the preclinical development of biosimilars. *Drug Discov Today* 2015; 20 (Suppl. 1): 3–15.
- Camacho LH, Frost CP, Abella E et al. Biosimilars 101: considerations for U.S. oncologists in clinical practice. *Cancer Med* 2014; 3: 889–99.
- Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008; 19: 411–9.
- Ahmed I, Kaspar B, Sharma U. Biosimilars: impact of biologic product life cycle and European experience on the regulatory trajectory in the United States. *Clin Ther* 2012; 34: 400–19.
- Mann M, Jensen ON. Proteomic analysis of post-translational modifications. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 255–61.
- Walsh G, Jefferis R. Post-translational modifications in the context of therapeutic proteins. *Nat Biotechnol* 2006; 24: 1241–52.
- Li F, Vijayasankaran N, Shen AY et al. Cell culture processes for monoclonal antibody production. *MAbs* 2010; 2: 466–79.
- Al-Sabbagh A, Olech E, McClellan JE, Kirchoff CF. Development of biosimilars. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45: S11–8.
- Alten R, Cronstein BN. Clinical trial development for biosimilars. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44: S2–8.
- Liu HF, Ma J, Winter C et al. Recovery and purification process development for monoclonal antibody production. *MAbs* 2010; 2: 480–99.
- Crutchlow MF, Palcza JS, Mostoller KM et al. Single-dose euglycaemic clamp studies demonstrating pharmacokinetic and pharmacodynamic similarity between MK-1293 insulin glargine and originator insulin glargine (Lantus) in subjects with type 1 diabetes and healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20 (2): 400–8. DOI: 10.1111/dom.13084
- Kapitza C, Nowotny I, Lehmann A et al. Similar pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin lispro products SAR342434 and US- and EU-approved Humalog in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19 (5): 622–7. DOI: 10.1111/dom.12856
- Майоров А.Ю., Драй Р.В., Каронова Т.Л. и др. Оценка биоподобия препаратов РинГлар® (ООО «Герофарм», Россия) и Лантус® («Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клемпа у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование. *Сахарный диабет*. 2020; 23 (4): 304–15. DOI: 10.14341/DM10095 [Maiorov A.Yu., Drai R.V., Karonova T.L. et al. Otsenka biopodobii preparatov RinGlar® (OOO "Gerofarm", Rossiia) i Lantus® ("Sanofi-Aventis Doichland GmbKh", Germaniia) s ispol'zovaniem metoda euglikemicheskogo giperinsulinemicheskogo klempa u patsientov s sakharnym diabetom 1-go tipa: dvoynoe slepoe randomizirovannoe klinicheskoe issledovanie. *Sakharnyi diabet*. 2020; 23 (4): 304–15. DOI: 10.14341/DM10095 (in Russian)].

- poe randomizirovannoe klinicheskoe issledovanie. *Sakharnyi diabet*. 2020; 23 (4): 304–15. DOI: 10.14341/DM10095 [in Russian]].
37. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. 2015 (February 26). EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1
 38. Draft FDA guidance – Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations, May 2019.
 39. О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 №1360. <https://docs.cntd.ru/document/565687356> (дата обращения: 05.09.2021). [О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 №1360. <https://docs.cntd.ru/document/565687356> (дата обращения: 05.09.2021) (in Russian)].
 40. Мосикян А.А., Бабенко А.Ю., Макаренко И.Е. Иммуногенность препаратов инсулинов: краеугольный камень в оценке безопасности. *РМЖ*. 2019; 4: 32–7. [Mosikyan A.A., Babenko A.Yu., Makarenko I.E. Immunogenicity of insulin preparations: a cornerstone in the assessment of safety. *RMZh*. 2019; 4: 32–7 (in Russian)].
 41. Strand V, Cronstein B. Biosimilars: How similar? *Intern Med J* 2014; 44 (3): 218–23. DOI: 10.1111/imj.12292
 42. Mellstedt H. Anti-neoplastic biosimilars—the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 5): v23–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975701>
 43. Paul S, Tedesco ED, Genin C, Roblin X. Review article: Biosimilars are the next generation of drugs for liver and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 914–92.
 44. Jeske W, Hoppensteadt D. Update on the safety and bioequivalence of biosimilars – focus on enoxaparin. *Drug Healthc Patient Saf* 2013; 5: 133–41.
 45. Reunioes de reflexao da Revista Potuguesa de Farmacoterapia: Medicamentos Biossimilares. *Rev Port Farmacoter* 2013; 5.
 46. Casadevall N, Edwards IR et al. Pharmacovigilance and biosimilars: Considerations, needs and challenges. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13 (7): 1039–47.
 47. Hu X, Chen F. Exogenous insulin antibody syndrome (EIAS): a clinical syndrome associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in diabetic patients. *Endocr Connect* 2018; 7 (1): R47–R55. DOI: 10.1530/EC-17-0309
 48. Guidance for Industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products, 2014. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
 49. Karonova TL, Mosikyan AA, Mayorov AY et al. Safety and efficacy of GP40061 compared with originator insulin glargine (Lantus®): a randomized open-label clinical trial. *J Comp Eff Res* 2020; 9 (4): 263–73. DOI: 10.2217/ce-2019-0136
 50. Simoensa S, Vulto AG. A health economic guide to market access of biosimilars. *Exp Opin Biol Ther* 2021; 21 (1): 9–17. DOI: 10.1080/14712598.2021.1849132
 51. Heredia E, Ribeiro A. Discount offered by first and subsequent biosimilars in the US, EU and LATAM: impact trends of originator starting price, market dynamics and regulations. *Value Health* 2018; 21 (Suppl. 1): S103–S104. DOI: 10.1016/j.jval.2018.04.700
 52. Moorkens E, Vulto AG, Huys I et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLOS ONE* 2017; 12 (12): e0190147. DOI: 10.1371/journal.pone.0190147
 53. Evaluate Pharma World Preview, 2019. Outlook to 2024. <http://www.evaluate.com/PharmaWorldPreview2019>
 54. Biosimilars in the United States 2020–2024 Competition, Savings, and Sustainability. IQVIA Institute Report. 2020 (Sep. 29). <https://www.iqvia.com/en/insights/the-iqvia-institute/reports/biosimilars-in-the-united-states-2020-2024>
 55. Rognoni C, Bertolani A, Jommi C. Budget impact analysis of rituximab biosimilar in Italy from the hospital and payer perspectives. *Glob Reg Health Technol* 2018; 20: 1–11.
 56. Aladul MI, Fitzpatrick RW, Chapman SR. Impact of infliximab and etanercept biosimilars on biological disease-modifying antirheumatic drugs utilization and NHS budget in the UK. *BioDrugs* 2017; 31 (6): 533–544. PubMed PMID: 29127626.
 57. Calleja-Hernández MA, Martínez-Sesmero JM, Santiago-Josefat B. Biosimilars of monoclonal antibodies in inflammatory diseases and cancer: current situation, challenges, and opportunities. *Farm Hosp* 2020; 44 (3): 100–8.
 58. Sun D, Andayani TM, Altyar A et al. Potential cost savings from chemotherapy-induced febrile neutropenia with biosimilar filgrastim and expanded access to targeted antineoplastic treatment across the European Union G5 countries: a simulation study. *Clin Ther* 2015; 37 (4): 842–57. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.01.011
 59. Abraham I, Han L, Sun D et al. Cost savings from anemia management with biosimilar epoetin alfa and increased access to targeted antineoplastic treatment: a simulation for the EU G5 countries. *Future Oncol* 2014; 10 (9): 1599–609. DOI: 10.2217/fon.14.43
 60. Franken MG, Kanters TA, Coenen JL et al. Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands. *Anticancer Drugs* 2018; 29 (8): 791–801. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000648
 61. Jackisch C, Müller V, Dall P et al. Subcutaneous Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer – Evidence and Practical Experience in 7 German Centers. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde* 2015; 75 (06): 566–73. DOI: 10.1055/s-0035-1546172
 62. Inotai A, Csanadi M, Petrova G et al. Patient access, unmet medical need, expected benefits, and concerns related to the utilisation of biosimilars in Eastern European Countries: a survey of experts. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 9597362. PubMed PMID: 29546072.
 63. Kawalec P, Stawowczyk E, Tesar T et al. Pricing and reimbursement of biosimilars in Central and Eastern European Countries. *Front Pharmacol* 2017; 8: 288. PMID: 28642700.
 64. Fry AR, Krentz AJ, Hompesch M. Considerations in biosimilar insulin device development. *Biosimilars* 2016; 6: 9–15.
 65. Polimeni G, Trifirò G, Ingrassiotta Y, Caputi AP. The advent of biosimilars for the treatment of diabetes: current status and future directions. *Acta Diabetol* 2015; 52: 423–31.
 66. Lalor F, Fitzpatrick J, Sage, C, Byrne E. Sustainability in the biopharmaceutical industry: Seeking a holistic perspective. *Biotechnology Advances* 2019. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.03.015

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / Information about the author

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623
Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 00000001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Титова Виктория Викторовна – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
Viktoriya V. Titova – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University

Саверская Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии с курсом фармакологии и фармации, МИНО ФГБОУ ВО «МГУПП»
Elena N. Saverskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State University of Food Production

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2021
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.09.2021

История инсулина – история надежды

Г.С. Аникин^{1,2}, И.В. Стожкова¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² ФК ОО «Хадасса Медикал ЛТД», Москва, Россия
medi321@mail.ru

Аннотация

Инсулинотерапия зачастую составляет основу лечения сахарного диабета. Открытие инсулина дало надежду многим пациентам с данной патологией, но до этого человечество прошло длинный и тернистый путь. Об этом пути мы и хотели бы рассказать в нашей статье.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, эндокринология.

Для цитирования: Аникин Г.С., Стожкова И.В. История инсулина – история надежды. FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 48–51. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0034

History of insulins, history of hope

Georgii S. Anikin^{1,2}, Irina V. Stozhkova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

² Hadassah Medical Ltd., Moscow, Russia
medi321@mail.ru

Abstract

Insulin therapy often constitutes the basis for treatment of diabetes mellitus. The discovery of insulin gave hope to many patients with this disorder, however, it had been a long and winding road for the humanity. That road is what we wanted to describe in our paper.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, endocrinology.

For citation: Anikin GS, Stozhkova IV. History of insulins, history of hope. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 48–51. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0034

Открытие инсулина стало настоящим прорывом, за которым последовала настоящая революция как в терапии, так и в прогнозе диабета. Важная веха в развитии медицины связана как с большими разочарованиями, так и с не менее большими надеждами. История открытия инсулина – это история неудач, открытий, интуитивных прозрений и споров среди ученых. По словам A.R. Colwell, появление инсулина ознаменовало конец «эры разочарования», открыв дорогу новой эре и клиническим достижениям [1].

Изучение сахарного диабета, а также поиск методов и средств для его лечения начинаются в эпоху Древнего Египта. В манускриптах 2050–1650 гг. до н. э. «Кахунских папирусов» приводится рецепт под названием «Лечение женщин, испытывающих жажду». Позже, в папирусе Эберса (приблизительно 1552 г. до н.э.), названном по имени ученого, который его перевел и описал, впервые упоминаются характерные признаки диабета, такие как жажда, частое мочеиспускание и внезапная потеря массы тела, а также 4-дневный курс лечения отваром костей, пшеницы, песка, зеленого свинца и земли [2, 3].

В трудах древнеиндийских врачей примерно V–IV вв. до н.э. упоминаются также случаи чрезмерного выделения мочи, причем впервые замечен ее сладкий вкус, состояние сопровождалось истощением и сильной жаждой. Индийские врачи даже изобрели первый клинический тест на диабет: они заметили, что моча пациентов привлекает муравьев и мух. Также наблюдали диабет, который они называли «мадгумега» – сладкая моча, им чаще

страдали богатые люди, которые ели много риса, круп и сладостей и вели малоподвижный образ жизни. Таким образом, были описаны и первые факторы риска.

Впервые термин «диабет» в практику ввел римский врач Аретеус (Аретей) Каппадокийский (138 г. н. э.). Он заметил, что больные диабетом 1-го типа сильно худеют, много пьют и часто мочатся, таким образом, жидкость «проходит как сквозь открытые водопроводные трубы» [2]. Аретеус дал название этому состоянию «diabetes», дословно «проходящий сквозь, сифон». Также он отмечал, что у одних, в основном детей и молодых мужчин, симптомы возникали внезапно и проявлялись с особой силой; жизнь их была коротка и мучительна. Другие же подвергались болезни в зрелом возрасте, и их состояние улучшалось во время голодной диеты, физических упражнений и употребления смеси семян люпина и пажитника. Термин «сахарный диабет» был введен в 1674 г. британским врачом Томасом Уиллисом, отмечавшим особый сладкий вкус мочи у больных. Он предположил, что некая сладость попадает в мочу из крови, что делало сахарный диабет болезнью крови, а не почек, как считалось ранее [2, 4]. Только в 1776 г. Ливерпульский натурфилософ и физиолог М. Добсон установил, что сладковатый вкус мочи и сыворотки крови связаны с повышенным количеством сахара. Именно после этого диабет стал называться сахарным.

В конце XVIII – начале XIX в. активно развивались методики лечения сахарного диабета через ограничения в питании и рациональной диете. Таким образом, до откры-

тия инсулина в распоряжении врачей были лишь голодание, физический труд и некоторые растения со слабым гипогликемическим действием.

Огромным шагом в понимании заболевания стала работа Пауля Лангерганса в 1869 г. В своей диссертации о строении поджелудочной железы он впервые описал ацинозные клетки, секретирующие пищеварительные ферменты, и «островки» иных клеток, которые впоследствии получили его имя. Однако в то время П. Лангерганс не предполагал, какую именно функцию выполняют эти островки. Через некоторое время О. Минковский и Дж. фон Меринг, проведя ряд экспериментов по резекции поджелудочной железы у собак, показали связь диабета с поджелудочной железой [5]. После этого началось активное изучение поджелудочной железы и ее секреции. Многие исследователи стали пытаться лечить диабет с помощью экстрактов поджелудочной железы, однако результаты были неутешительными. По различным оценкам, в период 1890–1910 гг. над решением этого вопроса трудились около 400 исследователей [5, 6].

В 1890 г. французский физиолог и эндокринолог Эжен Глей решил проверить гипотезу о веществе, выделяемом клетками островков Лангерганса и способном препятствовать выведению глюкозы с мочой. Изначально он использовал водный экстракт всей поджелудочной железы, а затем выделил исключительно ткань островков в виде экстракта для инъекций. Свои эксперименты Э. Глей проводил на собаках, у которых развился диабет после резекции поджелудочной железы. В ходе опытов Э. Глей отмечал уменьшение глюкозурии после инъекции, а также значительное снижение других симптомов диабета [3].

В 1907 г. немецкий врач Георг Людвиг Зульцер (1870–1949) провел панкреатэктомию собаке, после чего ввел экстракт поджелудочной железы. Таким образом, ему удалось снизить уровень глюкозурии и повысить рН крови. Г. Зульцер запатентовал свое изобретение в США под названием «Акоматол». С помощью этого препарата ему удалось спасти жизнь больному сахарным диабетом, находившемуся в коме. Поскольку Акоматол содержал большое количество примесей, от его приема наблюдались выраженные побочные эффекты, и фармацевтическая компания Schering отказалась от него. Г. Зульцер продолжил свои эксперименты и разработал новый экстракт для Hoffmann-La Roche, который, однако, вызывал судороги, скорее всего, из-за гипогликемического эффекта [5].

Одними из важных в истории открытия инсулина являются исследования Николаса Паулеску. Он ввел экстракт поджелудочной железы собаке, страдающей диабетом, и получил снижение уровня сахара в крови с 140 до 26 мг%. Собака умерла от гипогликемии. Во время Первой мировой войны румынский исследователь не мог опубликовать свои работы до 1921 г. Для данной активной гипогликемической субстанции было предложено название «панкреатин» [2, 4]. Эксперименты Н. Паулеску не нашли полного клинического применения у людей, поскольку он не стал продолжать свои опыты. Успех

Н. Паулеску на пути открытия инсулина остается исторически признанным.

Все исследователи, использовавшие экстракты и вытяжки поджелудочной железы, получали гипогликемический эффект, однако у пациентов развивались токсические реакции после введения препаратов. Симптомы гипогликемии часто оставались нераспознанными и приводили к летальному исходу, а в местах инъекций развивались асептические абсцессы.

В начале XX в. не оставалось сомнений, что некая субстанция с выраженным гипогликемическим эффектом вырабатывается островковыми клетками. Однако трудность, с которой столкнулись все ученые, заключалась в отделении экстракта необходимых клеток от остальной экзокринной ткани поджелудочной железы. В 1921 г. молодому канадскому хирургу Фредерику Бантингу пришла идея, как получить секрет островковых клеток без примесей. Во время совместной работы с Ч. Бестом и Дж.Б. Коллипом удалось добиться дегенерации экзокринной ткани поджелудочной железы и получить островок Лангерганса в чистом виде. Экстракт из этих клеток получил название ислетин. Инъекции ислетина снижали уровень глюкозы в крови, а также приостанавливали кетогенез [6]. 11 января 1922 г. Ф. Бантинг и Ч. Бест начали проводить клинические испытания: они ввели экстракт Леонарду Томпсону, 14-летнему мальчику, страдавшему диабетом и весившему тогда всего 29 кг. После первой инъекции 15 см³ «густой коричневой» жидкости в ягодичную мышцу у парня образовался абсцесс. В следующий раз, 23 января, ему ввели более очищенный экстракт, полученный методом Коллипа. На этот раз лечение было успешным: через 24 ч уровень сахара в крови Л. Томпсона упал с 520 до 120 мг/дл, а кетоны исчезли из мочи. Хотя Леонард Томпсон умер в возрасте всего 27 лет от пневмонии, другие пациенты Ф. Бантинга и Ч. Беста дожили до старости. Например, Тед Райдер, один из первых четырех детей, которым делали инъекции инсулина, умер в 1993 г. в возрасте 76 лет.

В 1922 г. доктор Дж. Уолден при помощи метода электроосаждения смог получить более чистый осадок, названный инсулином. В это же время Дж.Б. Коллип разработал метод анализа уровня глюкозы с использованием небольших количеств плазмы крови, что сделало возможным частое измерение у пациентов с диабетом. В ходе экспериментов Ф. Бантинг и Ч. Бест получили препараты инсулина короткого действия (около 6 ч) с неизбежными последующими пиками гипергликемии и глюкозурии в течение 24 ч. В 1930-х гг. Г.Х. Хагедорн получил медленно усваиваемый инсулин, но препарат был нестабильным и трудным в использовании. Впоследствии Скотт и Фишер смогли получить стабильный инсулин с длительным профилем абсорбции (эффект длился до 48 ч) [7].

Открытие инсулина стало настоящей сенсацией, встреченной с большим энтузиазмом во всем мире. В прессе описаны многочисленные случаи выздоровления. Ранее приговоренные к досрочной смерти диабетика теперь могли жить. Также в это время начали формироваться

организации для людей с диабетом. Первая такая организация, основанная португальским врачом Эрнесто Рома и получившая название «Португальская ассоциация защиты малообеспеченных диабетиков», стремилась предоставлять бесплатный инсулин малоимущим. Британская диабетическая ассоциация была создана в 1934 г. Оба основателя – доктор Роберт Лоуренс и писатель Герберт Уэллс – были диабетиками. В 1940 г. в США была организована Национальная диабетическая ассоциация, которая после включения канадских врачей была переименована в Американскую диабетическую ассоциацию. Ее цель заключалась в координации усилий врачей по борьбе с диабетом.

В 1922 г. лауреат Нобелевской премии Август Крог и его супруга Мари, у которой недавно был диагностирован диабет, посетили Соединенные Штаты. От диабетолога Эллиота Джослина они узнали о новом лекарстве, изобретенном группой из Торонто. Супруги отправились в Канаду, где посетили лабораторию Маклауда, а когда вернулись на родину в Данию, они основали компанию Nordisk Insulin. Дания занимает второе место в мире по производству инсулина после США.

Достижения в методах очистки инсулина, а также сочетаний его с цинком и протаминами, привели к появлению пролонгированных форм, что позволило сократить количество ежедневных инъекций. Но на этом изучение инсулина не остановилось. В 1958 г. британскому биохимику Ф. Сенгеру удалось полностью секвенировать бычий инсулин и открыть его точный состав с точки зрения аминокислот, а Д.М. Кроуфорд-Ходжкин при помощи рентгеновской кристаллографии открыла физическую структуру инсулина, т.е. его пространственное строение.

В 1966 г. стал доступным полный прямой синтез полипептидных цепей инсулина с чистотой продукта около 70% [7, 8]. Впоследствии были проведены эксперименты по преобразованию свиного инсулина с использованием ферментативного расщепления.

До 1980-х гг. животные инсулины, полученные из поджелудочной железы крупного рогатого скота и свиней, входили в состав всех инсулиновых препаратов. Наличие животных инсулинов приводило к иммунологическим реакциям (аллергические реакции, иммуноопосредованная липоатрофия в месте инъекции и антителоопосредованная резистентность к инсулину) и значительной вариабельности фармакокинетики и фармакодинамики. Усовершенствование методов получения и детальное изучение строения молекулы привели к возможности синтезировать инсулин с химической человеческой структурой с использованием генетической модификации бактерий [1]. В первых методах использовался раздельный синтез цепей генно-модифицированными *Escherichia coli* с последующим сочетанием цепей химическими способами. Затем был синтезирован проинсулин человека, подвергавшийся ферментативному расщеплению С-пептида. В 1980 г. рекомбинантная ДНК (рДНК) человеческого инсулина была впервые протестирована на выборке из 17 добровольцев, а с 1982 г.

пациентам с диабетом стали доступны синтетические инсулины, в меньшей степени вызывающие аллергические реакции.

В 1980–90-х гг. были произведены аналоговые инсулины, т.е. генетически модифицированные формы, где аминокислотные последовательности изменены для оптимизации всасывания, распределения, метаболизма и введения инсулина [7]. Эти модификации привели к получению двух типов аналогов инсулина: первый легче всасывается из места инъекции, следовательно, быстрее действует, что обеспечивает болюсный уровень инсулина, необходимый во время еды (прандиальный инсулин); второй тип высвобождается медленно в течение 8–24 ч, чтобы обеспечить базальный уровень в течение дня, особенно в ночное время.

Первый аналог (рДНК инсулина Lispro), одобренный для терапии человека в 1996 г. под торговым названием Humalog, не изменял связывание рецептора инсулина, но блокировал образование димеров и гексамеров инсулина. Это позволило увеличить количество активного инсулина для постпрандиальных инъекций [9]. Затем был создан аспарт NovoLog, где в рекомбинантной ДНК аминокислота в положении В28 была заменена остатком аспарагиновой кислоты. Данную последовательность вставляли в геном дрожжей, которые, в свою очередь, уже и экспрессировали аналог инсулина более быстрого действия [10]. В 2004 г. был одобрен и выпущен глутинин под коммерческим названием Apidra. Этот рекомбинантный аналог отличается тем, что аргинин в положении В3 заменен лизином, а лизин в положении В29 заменен глутаминовой кислотой. Эти структурные модификации уменьшают образование гексамеров, увеличивают скорость абсорбции и начала действия по сравнению с человеческим инсулином [11].

Первый аналог инсулина пролонгированного действия, известный как гларгин (Lantus), был получен путем модификации 3 аминокислот, что сделало гларгин менее растворимым при физиологическом pH. В результате при введении в подкожном пространстве образуются агрегаты более высокого порядка, что приводит к медленному, беспииковому растворению и всасыванию инсулина из места инъекции [7].

Что касается безыгольных форм, то первый ингаляционный инсулин (Exubera) был разработан в 2006 г. Идея введения инсулина путем вдыхания аэрозоля привела к разработке сухого порошка с характеристиками частиц для осаждения в альвеолах. Вдыхаемый инсулин имеет низкую биодоступность (около 9% от вдыхаемого количества), но приводит к адекватным уровням инсулина в сыворотке, что показывает эффективность на уровне подкожно вводимого инсулина для контроля уровня глюкозы при диабете как 1-го, так и 2-го типа [12].

Еще один многообещающий продукт – инсулин для буккального применения. Технология доставки смеси инсулина, поверхностно-активных веществ и липидов со слизистой оболочки щеки реализована в Оралине (пероральный инсулиновый спрей, RapidMist) [13].

Заключение

Открытие инсулина произвело настоящую революцию, которая подарила надежду людям в борьбе с диабетом и ознаменовала конец «эры разочарования». Сейчас доступны многочисленные аналоги с широким диапазоном фармакологического действия, от очень быстрых форм для покрытия скачков глюкозы после приема пищи до базальных инсулинов очень длитель-

ного действия. Биосинтетические аналоги вместе со вспомогательными веществами обещают привнести лучшие изменения в свойства препаратов, а также облегчить использование, благодаря новым способам введения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Colwell AR. *The Banting Memorial Lecture 1968: Fifty Years of Diabetes in Perspective*. *Diabetes* 1968; 17 (10): 599–610. DOI: 10.2337/diab.17.10.599
2. Костяков С.Е., Демяненко А.Н. Исторические предпосылки открытия инсулина. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2013; 12 (3): 90–7. [Kostiakov S.E., Demianenko A.N. *Istoricheskie predposylki otkrytiia insulina. Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2013; 12 (3): 90–7 (in Russian)].
3. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. *The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine*. *Front Endocrinol* 2018; 9: 1–8. DOI: 10.3389/fendo.2018.00613
4. Сорокина Л.А. У истоков открытия инсулина. *Артериальная гипертензия*. 2010; 5: 26–8. [Sorokina L.A. *U istokov otkrytiia insulina. Arterial'naia gipertenziia*. 2010; 5: 26–8 (in Russian)].
5. Karamitsos DT. *The story of insulin discovery*. *Diabet Res Clin Pract* 2011; 93: S2–S8. DOI: 10.1016/s0168-8227(11)70007-9
6. Bliss M. *The Discovery of Insulin*. Chicago: The University of Chicago Press, 1982.
7. Lapolla A, Dalfrà MG. *Hundred Years of Insulin Therapy*. *Am J Therapeut* 2020; 27 (1): e24–e29. DOI: 10.1097/mjt.0000000000001081
8. Kung K, Do Y, Huang W. *Total synthesis of crystalline insulin*. *Scientia Sinica* 1966; 15: 544–61.
9. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL et al. *Lispro [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin*. *Diabetes* 1994; 43: 396–2.
10. Simpson KL, Spencer CM. *Insulin aspart*. *Drugs* 1999; 57: 759–65.
11. Barlocco D. *Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for the treatment of type 2 diabetes and obesity: recent advances*. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4: 1240–4.
12. Fala L. *Afrezza (insulin human) inhalation powder approved for the treatment of patients with type 1 or type 2 diabetes*. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8: 40–3.
13. Modi P, Mihic M, Lewin A. *The evolving role of oral insulin in the treatment of diabetes using a novel RapidMist system*. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Suppl. 1): S38–42. DOI: 10.1002/dmrr.208

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Аникин Георгий Станиславович – канд. мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-клинический фармаколог, ФК ООО «Хадасса Медикал ЛТД». E-mail: medi321@mail.ru

Georgii S. Anikin – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Medical center Hadassah Medical LTD. E-mail: medi321@mail.ru

Стожкова Ирина Владимировна – врач-оториноларинголог, аспирант, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Irina V. Stozhkova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.08.2021

Гастроэнтерологические проблемы пациентов с сахарным диабетом

Д.И. Трухан, Д.С. Иванова, Л.Ю. Трухан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Реальная клиническая практика в настоящее время характеризуется значимым ростом клинических ситуаций, когда сложно говорить о наличии у пациента лишь одного заболевания, и в большинстве клинических случаев имеется сопутствующая или сочетанная патология. Сахарный диабет и болезни органов пищеварения относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. Гастроэнтерологические нарушения в той или иной степени имеются практически у всех больных сахарным диабетом. Наличие изменений со стороны органов пищеварения усугубляет течение основного заболевания, часто может являться причиной декомпенсации сахарного диабета и оказывает свое дополнительное влияние на снижение качества жизни. В обзоре представлены основные возможные изменения со стороны органов пищеварения (полости рта, пищевода, желудка, кишечника, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы) пациентов с сахарным диабетом. В заключение отмечается, что своевременная диагностика изменений со стороны органов пищеварения у больных СД позволит не только повысить качество оказания медицинской помощи и улучшить контроль за болезнью, но и повысить качество жизни данной категории пациентов.

Ключевые слова: гастроэнтерология, сахарный диабет, коморбидность, мультиморбидность, пародонтит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диабетический гастропарез, диабетическая энтеропатия, запор, целиакия, желчнокаменная болезнь, холангиокарцинома, неалкогольная жировая болезнь печени, экзокринная панкреатическая недостаточность.

Для цитирования: Трухан Д.И., Иванова Д.С., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические проблемы пациентов с сахарным диабетом. FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 52–61. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0035

Gastroenterological problems of patients with diabetes mellitus

Dmitry I. Trukhan, Darya S. Ivanova, Larisa Yu. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Real clinical practice is currently characterized by a significant increase in clinical situations, when it is difficult to talk about the presence of only one disease in a patient, and in most clinical cases the patient has a concomitant or combined pathology. Diabetes mellitus and diseases of the digestive system are among the most common diseases. Gastroenterological disorders in patients with diabetes mellitus, to one degree or another, are present in almost all patients. The presence of changes in the digestive organs aggravates the course of the underlying disease, can often cause decompensation of diabetes mellitus and has an additional effect on reducing the quality of life. This review presents the main possible changes on the part of the digestive system (oral cavity, esophagus, stomach, intestines, hepatobiliary system and pancreas) in patients with diabetes mellitus. In the conclusion, it is noted that timely diagnosis of changes in the digestive system in patients with diabetes will not only improve the quality of medical care and improve disease control, but also improve the quality of life of this category of patients.

Key words: gastroenterology, diabetes mellitus, comorbidity, multimorbidity, periodontitis, gastroesophageal reflux disease, diabetic gastroparesis, diabetic enteropathy, constipation, celiac disease, cholelithiasis, cholangiocarcinoma, non-alcoholic fatty liver disease, exocrine pancreatic insufficiency.

For citation: Trukhan D.I., Ivanova D.S., Trukhan L.Yu. Gastroenterological problems of patients with diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 52–61. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0035

Реальная клиническая практика в настоящее время характеризуется значимым ростом клинических ситуаций, когда сложно говорить о наличии у пациента лишь одного заболевания, и в большинстве клинических случаев у пациента имеется сопутствующая или сочетанная патология [1]. В эпидемиологических исследованиях используются термины «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи) и «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) между болезнями и патологическими состояниями. В последнее десятилетие все чаще используется термин «мультиморбидность», который, в отличие от клиниче-

ского диагноза, включает не только сам диагноз, но и взаимосвязь между отдельными диагнозами, симптомами и синдромами [2].

Выделяется целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности/мультиморбидности: генетические, ятрогенные, социальные, экологические, сосудистые (атеросклероз), инфекционные (хроническая инфекция), инволютивные изменения. К фундаментальным базисным причинам коморбидности/мультиморбидности относятся не только единый/сходный патогенетический механизм нескольких болезней, но и анатомическая близость пораженных болезнями органов; вре-

менная причинно-следственная связь между болезнями; «одна болезнь как осложнение другой», и еще одна причина, тесно связанная с вопросами лекарственной безопасности, – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [3].

Сахарный диабет (СД) и болезни органов пищеварения относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. Гастроэнтерологические нарушения в той или иной степени имеются практически у всех больных СД. В основе их развития лежат нарушения всех видов обмена (не только углеводного, но и белкового и жирового), гормональный дисбаланс (в том числе и изменение профиля желудочно-кишечных гормонов) и осложнения заболевания (диабетическая нейропатия, диабетическая макро- и микроангиопатия). Важное место в генезе гастроэнтерологических проблем пациентов с СД занимает разновидность диабетической нейропатии – автономная нейропатия, для которой характерны поражение симпатического и парасимпатического отдела периферической нервной системы и ее гастроинтестинальная форма [4].

Определенное влияние может оказать и применение сахароснижающих препаратов. Так, в клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов «Сахарный диабет 2-го типа у взрослых» [5] отмечается, что у пациентов с СД симптомы дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут отмечаться при лечении бигуанидами (метформин), ингибиторами альфа-глюкозидаз (акарбоза), агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП)-1 (эксенатид, лираглутид и др.). При заболеваниях печени противопоказаны тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон), при печеночной недостаточности противопоказаны: сульфаниламиды, глиниды (меглитиниды), агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы альфа-глюкозидаз, и с осторожностью рекомендуется применение ингибиторов дипептидилпептидазы (ДПП)-4 (глиптины). Отмечен потенциальный риск панкреатита при лечении агонистами рецепторов ГПП-1.

Еще одной возможной связью между СД и ЖКТ могут быть аутоиммунные заболевания, связанные с СД 1-го типа (СД 1), – целиакия, аутоиммунная гастропатия, аутоиммунный хронический панкреатит [6].

Наличие изменений со стороны органов пищеварения усугубляет течение основного заболевания, часто может являться причиной декомпенсации СД и оказывает дополнительное влияние на снижение качества жизни [4].

Рассмотрим основные возможные изменения со стороны органов пищеварения у пациентов с СД.

Изменение органов и тканей полости рта

Процесс пищеварения начинается в ротовой полости, где происходит механическая и химическая обработка пищи. Характерные изменения со стороны органов и тканей полости рта при СД позволяют предполагать развитие нарушений процесса пищеварения уже в ротовой полости (затруднение размельчения пищи и пропитывания ее слюной), что ухудшает подготовку пищи к дальнейшему перевариванию и, соответственно, не может не

влиять на состояние нижележащих отделов пищеварительной системы.

Тесные взаимосвязи между СД и заболеваниями пародонта хорошо известны и основаны на многочисленных исследованиях 90-х гг. прошлого века, позволяющих рассматривать пародонтит в качестве одного из основных осложнений СД [7, 8].

Органы и ткани полости рта у больных СД находятся под постоянной углеводной нагрузкой, вследствие повышения содержания глюкозы в ротовой жидкости. К одним из ранних симптомов заболевания относятся сухость во рту и гипосаливация [9, 10]. Эти симптомы усугубляются развитием атрофических изменений в слюнных железах, в основе которых могут лежать метаболические и аутоиммунные нарушения, так, нами у 43,3% больных СД 1 выявлены антитела к тканевому антигену околоушных слюнных желез [11, 12].

У больных СД отмечается прямая зависимость выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке полости рта от длительности течения заболевания, наличия осложнений и возраста больного. При недостаточной компенсации диабета часто отмечаются грибковые поражения слизистой оболочки полости рта – острый псевдомембранозный кандидоз, острый и хронический атрофический кандидоз, кандидозный глоссит, ангулярный грибковый хейлит (микотическая заеда) [9, 11].

Катаральный стоматит и глоссит чаще возникают в результате легкой ранимости и вторичного инфицирования слизистой оболочки. К характерным признакам гингивита при СД относятся гиперемия, отек, колбообразное вздутие десневых сосочков, отмечается тенденция к некрозу десневого края. Нами отмечено, что у больных СД 1 значение папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса зависит от возраста больных, длительности течения СД, наличия диабетической микроангиопатии [9, 11]. Для СД характерным является и развитие хронического генерализованного пародонтита, с большой подвижностью зубов и гноетечением из пародонтальных карманов [8].

СД влияет на этиологические и патогенетические звенья генерализованных заболеваний пародонта: бактериальный дисбиоз, защитные свойства тканей пародонтального комплекса, микроциркуляцию, метаболизм и течение репаративных процессов в них. Наши исследования свидетельствуют, что эти нарушения у больных СД проявляются повышенной кровоточивостью десен, изменением состава и свойств ротовой жидкости: увеличением количества осадка, содержания глюкозы, изменением соотношения кальция и фосфора, снижением количества лизоцима; снижением скорости саливации и регенераторных процессов, ускоренным «камнеобразованием» на зубах.

В долгосрочных исследованиях показано улучшение клинических и иммунологических показателей состояния пародонта и гликемического контроля после лечения пародонтита [7, 13, 14].

Особенно актуальна хорошая коммуникация между стоматологом и интернистами: эндокринологом и вра-

чом первого контакта (терапевтом, врачом общей практики) с целью обеспечения ранней диагностики обоих заболеваний, с учетом возможности одновременного развития СД и пародонтита [7, 8, 14]. При выявлении у пациента патологии пародонта стоматологу целесообразно направить пациента для общесоматического обследования к интернисту, поскольку большая часть пациентов с пародонтитом имеют СД или нарушенную толерантность к глюкозе, повышение индекса массы тела, артериальную гипертензию и дислипидемию [15].

Известно, что среди этиологических факторов заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки особое внимание уделяется *Helicobacter pylori*. Выявление *H. pylori* в зубном налете (зубной бляшке), а в последующем в ротовой жидкости и содержимом пародонтальных карманов, позволяет рассматривать полость рта как резервуар и дополнительный источник реинфицирования организма *H. pylori* после проведенной эрадикации [16, 17]. В ряде исследований отмечены положительные ассоциации между наличием *H. pylori* в зубном налете и желудке [18] с желудочно-пищеводным рефлюксом [19].

В этой связи, несмотря на кажущуюся простоту и элементарность, необходимо рекомендовать пациенту с СД регулярное посещение стоматолога (не менее 2 раз в год!) с целью удаления зубного налета и своевременного лечения кариеса зубов и применение специальных зубных паст, благоприятно влияющих на состояние органов и тканей полости рта [20]. Особенно важна эта рекомендация для пациентов с симптомами поражения верхнего отдела пищеварительного тракта.

Верхний отдел ЖКТ

Пищевод, желудок и нижележащие отделы ЖКТ (кишечник) имеют принципиально одинаковое строение: стенка пищеварительной трубки состоит из следующих слоев – слизистой и подслизистой оболочки, мышечного и серозного слоев. Мышечная пластинка слизистой оболочки формируется из 1–3 слоев гладкомышечных клеток, расположенных, как правило, во внутреннем слое циркулярно, а в наружном – продольно.

Регуляция моторики ЖКТ осуществляется вегетативной нервной системой; собственной энтеральной (внутренней) нервной системой (ауэрбахово и мейсснерово сплетения); гормонами, регуляторными пептидами и биологически активными веществами; содержимым просвета пищеварительной трубки (количество, твердость, состав, калорийность, кислотность и другие характеристики пищевого комка); водителями ритма в структуре гладкомышечных клеток ЖКТ [21]. Важнейшая роль в регуляции моторной функции принадлежит медиаторам энтеральной (метасимпатической) нервной системы: дофамину и ацетилхолину.

Гастроэнтерологическая патология, в патогенезе которой важную роль играют нарушения моторики ЖКТ, подразделяется на две группы. К первой группе относятся заболевания с первичным нарушением двигательной функции пищеварительного тракта: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), функциональная дис-

пепсия, идиопатический гастропарез, синдром раздраженного кишечника. СД, наряду с другими метаболическими (патология щитовидной железы, амилоидоз, ожирение и метаболический синдром), органическими (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) и системными (системная склеродермия, системная красная волчанка, дерматомиозит) заболеваниями относится ко второй группе болезней, которые также могут привести к нарушениям моторики ЖКТ.

Болезни пищевода

В целом ряде исследований и обзоров отмечено, что ГЭРБ относится к числу частых гастроэнтерологических осложнений СД [6, 22–26]. При изучении связи между СД и ГЭРБ китайские ученые провели систематический поиск в базах данных PubMed и Web of Science (с момента их создания до 31 декабря 2013 г.) и последующий метаанализ [27], в котором, основываясь на модели случайных эффектов, выявили значительную связь между СД и риском ГЭРБ (общий относительный риск – ОР 1,61; 95% ДИ: 1,36–1,91; $p=0,003$).

Течение ГЭРБ у пациентов с СД часто характеризуется малосимптомностью или наличием атипичной симптоматики, когда на первый план выходят такие симптомы, как дисфагия или ощущение кома в горле [24]. К возможной патологии пищевода при СД относится и кандидозный эзофагит [23].

Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Существенный разброс данных не позволяет сделать окончательный вывод о наличии патогенетической связи между СД и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также об истинной частоте язвенной болезни при СД. В современной литературе имеются неоднозначные и разноречивые данные о связи инфекции *H. pylori* с СД [28]. Большинство авторов обращают внимание на малосимптомность клинической картины язвенной болезни при СД, при этом боли теряют четкую локализацию, характерную для язвенной болезни, становятся более продолжительными, а сроки рубцевания язв часто увеличиваются [29–31].

Диабетический гастропарез

С 70-х гг. прошлого века весь комплекс нарушений со стороны желудка при СД объединялся термином «диабетическая гастропатия». Исследования моторно-эвакуаторной функции СД методами скинтиграфии, электрогастрографии, антродуоденальной манометрии позволили выделить основную проблему пациентов с СД, которая обозначается как «gastroparesis diabeticorum», или диабетический гастропарез [32–39].

В развитии диабетического гастропареза основную роль играет диабетическая нейропатия – ее разновидность автономная нейропатия, и прежде всего нарушение вагусной иннервации, что приводит к снижению двигательной функции антрального отдела желудка, дискоординации работы пилорического жома и двенадцатиперстной кишки [33, 40]. Диабетический гастропарез

рез отдельно выделен в качестве одного из вариантов гастроинтестинальной формы автономной диабетической нейропатии [5].

Свой вклад в формирование диабетического гастропареза вносят и другие факторы: гипергликемия, гормональный (мотилин, грелин) и электролитный дисбаланс, «желудочная аритмия» в результате уменьшения количества клеток-пейсмейкеров [35, 41, 42].

Замедление желудочного транзита выявляется у 30–50% пациентов с СД. Примерно у 25–30% пациентов с СД выявляется клиническая симптоматика, как следствие нарушения сократительной способности и замедленного продвижения пищи в нижележащие отделы.

К наиболее типичным проявлениям диабетического гастропареза относятся раннее насыщение, вздутие живота (преимущественно в эпигастриальной области), постпрандиальное переполнение или боль в верхней части живота, тошнота и рвота. Симптомы усугубляются при употреблении плотной пищи (особенно жирной), стрессе и декомпенсации СД [4, 33, 41]. При физикальном обследовании пациента наряду с признаками дегидратации и нарушения нутритивного (трофологического) статуса, может определяться «шум плеска» натощак в эпигастриальной и мезогастральной областях.

Задержка опорожнения желудка не только ухудшает качество жизни пациентов с СД, но и способствует снижению контроля гликемии, поскольку нарушает всасывание глюкозы и пероральных сахароснижающих препаратов. В тяжелых случаях диабетический гастропарез протекает с выраженной клинической симптоматикой. Описаны случаи развития полной атонии желудка с ежедневной рвотой, серьезными электролитными расстройствами и резким похуданием [43].

Актуальность диагностики и коррекции проявлений диабетического гастропареза определяется еще и тем, что для новых групп сахароснижающих препаратов, к которым относятся ингибиторы ДПП-4 и агонисты ГПП-1, характерно замедление моторики желудка [44]. Необходимо учитывать, что моторику желудка также замедляет прием ряда других лекарственных препаратов (β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антациды, антихолинергические препараты, ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов, сукральфат и трициклические антидепрессанты) [36, 45].

Для диагностики диабетического гастропареза американскими гастроэнтерологами [46] предложен специальный опросник *Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI)*, базирующийся на трех шкалах: чувство переполнения после еды или раннее насыщение (4 признака), тошнота/рвота (3 признака) и вздутие живота в эпигастриальной области (2 признака). Его модификация *GCSI-DD (GCSI – Daily Diary, 2009 г.)* предназначена для ежедневной оценки симптомов гастропареза [47, 48].

Наличие желудочных симптомов у больных СД является показанием к эндоскопическому исследованию. Для выявления возможных механических препятствий целесообразно провести рентгеноскопию желудка с контра-

стированием бариевой взвесью и последующей оценкой пассажа бария по кишечнику. «Золотым стандартом» диагностики гастропареза считается 4-часовая сцинтиграфия желудка, которая позволяет оценить в динамике процесс эвакуации пищи из желудка и объективно подтвердить наличие гастропареза [37, 49].

Болезни кишечника

К другим вариантам гастроинтестинальной формы автономной диабетической нейропатии относятся диабетическая энтеропатия (диарея) и снижение моторики толстого кишечника (констипация) [5].

Под диабетической энтеропатией подразумевают нарушение функций кишечника при СД, проявляющееся диареей. Некоторые авторы объединяют этим термином поражение только тонкой кишки при СД, другие – поражение всего кишечника [33, 41, 42]. В последнее десятилетие в качестве дополнительных патогенетических факторов диабетической энтеропатии рассматриваются изменение кишечного микробиоценоза и синдром повышенной эпителиальной проницаемости [50, 51]. Важную роль в развитии диабетической энтеропатии также играют диабетическая микроангиопатия сосудов кишечника, оксидативный стресс, местная гормональная перестройка кишечной стенки, а также электролитные нарушения, связанные в том числе периодическими кетоацидотическими состояниями [52].

Поражение тонкой кишки при СД проявляется нарушением перистальтической активности кишечника и, соответственно, выраженной диареей, в ряде клинических ситуаций сопровождается развитием кишечной псевдообструкции, избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, стеатореей [33, 52].

Клинически диабетическая энтеропатия имеет волнообразное течение, с чередованием периодов обострений с выраженной клинической симптоматикой (подчас очень тяжелых и мучительных, с частотой стула до 15–20 раз в сутки) различной продолжительности, от нескольких часов или дней до нескольких недель, и периодов относительного благополучия. Характерно сохранение диареи в ночное время, а также ее усиление после приема пищи (постпрандиальная диарея). Стул водянистый, коричневый, могут отмечаться тенезмы. Несмотря на то что при анализе кала может выявляться стеаторея, существенной потери массы тела у больных, как правило, не наблюдается. Риск электролитных расстройств существует при сопутствующем диабетическом гастропарезе с рвотой и при сопутствующей диабетической нефропатии с почечной недостаточностью [31, 33].

Изменения со стороны толстой кишки при СД в наиболее типичных случаях включают (вплоть до картины «инертной толстой кишки»). Расстройство регуляции моторики ЖКТ при синдроме запора у пациентов с СД связывают с развитием диабетической автономной нейропатии; десинхронизацией перистальтики и тонуса сфинктеров; резким уменьшением содержания интерстициальных клеток Кахала (Cajal), выполняющих функцию водителей ритма; изменением секреции гастроин-

тестинальных гормонов [53]. В клинической картине запора у пациентов с СД характерно присоединение анарктальных расстройств – императивных позывов и недержания кала [33, 54, 55].

В систематическом обзоре шведских ученых и проведенном объединенном анализе, основанном на данных 26 605 пациентов с СД 1 [56], выявлена распространенность подтвержденной биопсией глютенной энтеропатии или целиакии – 6,0% (95% ДИ 5,0–6,9%).

Гепатобилиарная система

Для больных СД характерно наличие дисфункций билиарного тракта, прежде всего гипокинезии/атонии желчного пузыря, и повышение риска желчнокаменной болезни (ЖКБ) [57, 58].

Сильная положительная связь между СД и риском развития ЖКБ (ОР 2,02; 95% ДИ 1,59–2,58; $p < 0,00001$) отмечена в метаанализе, включавшем 6 исследований «случай-контроль», 3 когортных и 13 перекрестных исследований [59].

При курации пациентов с СД не стоит забывать об онконастороженности [60]. Так, в метаанализе китайских ученых у больных СД отмечен повышенный риск рака желчных путей (суммарный ОР 1,43; 95% ДИ 1,18–1,72) и обнаружена положительная связь между СД и риском рака желчного пузыря или внепеченочной холангиокарциномы [61]. В метаанализе Mayo Clinic (США) показано, что риск внутрипеченочной холангиокарциномы у пациентов с СД 2 составляет 1,89 (95% ДИ 1,74–2,07) [62]. Еще в одном метаанализе, проведенном китайскими исследователями, у больных СД отмечен повышенный риск холангиокарциномы (суммарный ОР 1,60; 95% ДИ 1,38–1,87), внепеченочной (суммарный ОР 1,63; 95% ДИ 1,29–2,05) и внутрипеченочной (суммарный ОР 1,97; 95% ДИ 1,57–2,46) холангиокарциномы [63].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

Понятие НАЖБП четко очерчено и охватывает спектр поражений печени, включающий: жировую дистрофию (стеатоз печени), жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный или метаболический стеатогепатит) и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз) [64]. Стеатоз печени (жировая дистрофия) – это описательный термин, означающий накопление капель жира, жировых включений в гепатоцитах. Стеатоз может быть очаговым или диффузным. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – клинический синдром стеатоза и воспаления печени, который устанавливается по результатам биопсии печени, после исключения других причин заболевания печени. НАСГ, как правило, носит характер диффузного процесса.

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия показывают, что НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний ЖКТ в США и странах Западной Европы. Распространенность НАЖБП в общей популяции взрослого населения индустриально развитых стран составляет около 25%, варьируя в различ-

ных эпидемиологических исследованиях в пределах 20–35%, а в некоторых этнических группах, например среди испаноязычных людей, достигает 45% [64, 65].

В рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys (1988–2008 гг.) изучена распространенность хронических болезней печени в США. За этот период распространенность гепатита В, гепатита С и алкогольного гепатита практически не изменилась, а доля НАЖБП среди хронических болезней печени увеличилась с 46,8 до 75,1%. Параллельно росту распространенности НАЖБП отмечен неуклонный рост распространенности СД 2, инсулинорезистентности, ожирения и артериальной гипертензии [66].

В конце 2015 г. подведены итоги всероссийского эпидемиологического исследования распространенности НАЖБП – DIREG2, проводившегося в 16 городах России в 2013–2014 гг. Участниками исследования стали более 50 тыс. пациентов и более 1 тыс. гастроэнтерологов, терапевтов и педиатров, ведущих амбулаторный прием. По результатам исследования НАЖБП выявлена у 37,3% участников. При этом отмеченный рост заболеваемости приходится в первую очередь на молодые возрастные группы трудоспособного населения в возрасте от 18 до 39 лет. К основным факторам риска развития НАЖБП отнесены: СД, индекс массы тела более 27 кг/м², ожирение, гиперхолестеринемия. Факторы риска выявлены у 92% пациентов с НАЖБП [67].

СД 2 (или нарушение толерантности к глюкозе) ассоциируется с НАЖБП в 75% случаев: у 60% больных верифицируется жировой гепатоз (стеатоз), у 15% – НАСГ [68].

Главной клинической особенностью течения НАЖБП (стеатоза и НАСГ) является малосимптомность [69, 70]. При первичной НАЖБП в клинической картине присутствуют симптомы, связанные с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена. Частой составляющей клинической картины НАЖБП является наличие симптомокомплекса функциональных расстройств билиарного тракта (дисфункции желчного пузыря и желчевыводящих путей) [71].

При лабораторных исследованиях возможно выявление синдромов цитолиза и холестаза [72, 73]. Синдром цитолиза при НАЖБП проявляется повышением активности аланинаминотрансферазы в 2–3 раза и аспартатаминотрансферазы в 2–10 раз по сравнению с нормой. Синдром холестаза: гипербилирубинемия в пределах 25–35 ммоль/л имеет место в 12–17% случаев, чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах нормы. Активность щелочной фосфатазы умеренно повышена у 40–60% пациентов. У 30–60% больных НАСГ возможно повышение активности γ -глутамилтрансферазы (ГГТП), обычно не более чем до 2 норм.

НАЖБП чаще всего выявляется случайно, когда при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости пациента выявляют признаки жировой дистрофии печени. К ультразвуковым признакам диффузного жирового поражения печени относятся: 1) диффузная гиперэхогенная эхоструктура («яркая» печень); 2) усиленная

эхоструктура печени по сравнению с почками; 3) нечеткость и сглаженность сосудистого рисунка; 4) дистальное затухание (ослабление) сигнала. В ряде случаев на фоне жировой инфильтрации могут визуализироваться участки пониженной эхогенности, соответствующие неизмененной паренхиме печени [64].

Связующим патогенетическим звеном СД и НАЖБП является инсулинорезистентность [74]. Наличие единых этиопатогенетических факторов позволяет рассматривать НАЖБП в качестве самостоятельного предиктора СД, усугубляющего течение сердечно-сосудистых заболеваний, микро- и макроангиопатий [75].

СД является фактором риска прогрессирования фиброза печени у больных НАЖБП. К значимым маркерам выраженного фиброза печени у данной категории пациентов относятся повышение уровней ГГТП, гаптоглобина, альфа-2-макроглобулина и более низкие уровни тромбоцитов и протромбина [76].

Коррекция массы тела, изменение пищевой аддикции, физическая активность – наиболее эффективные меры, предупреждающие развитие НАЖБП и СД. Ни один из лекарственных препаратов, применяемых в лечении НАЖБП, не имеет доказательной базы по влиянию на гистологическую картину НАЖБП [74].

Поджелудочная железа

Экзокринная и эндокринная части поджелудочной железы (ПЖ) тесно связаны между собой как анатомически, так и функционально. Следовательно, патологические процессы в экзокринной ткани ПЖ могут вызывать нарушения эндокринной функции, и наоборот [77, 78].

В классификации СД (ВОЗ, 1999 г.) отмечается, что к другим специфическим типам СД относится СД, связанный с заболеваниями экзокринной части ПЖ, в новой классификации СД (ВОЗ, 2019 г.) он обозначен как «СД в исходе заболеваний экзокринной части ПЖ» [5, 79]. В ряде работ он обозначается как панкреатический, или панкреатогенный, СД (тип 3с) [80], а в соответствии с классификацией Американской диабетической ассоциации (2017 г.) обозначается как тип 4 [81]. Однако проблема панкреатогенного СД на сегодняшний день достаточно дискуссионна, и в рамках текущего обзора мы остановимся на возможных нарушениях экзокринной части ПЖ у пациентов с СД 1 и СД 2.

Под экзокринной панкреатической недостаточностью (ЭПН) понимают дефицит пищеварительных ферментов ПЖ, который приводит к неспособности поддерживать нормальные процессы пищеварения [82]. Основной функцией ферментов ПЖ является гидролиз белков (трипсиногены, проэластаза, мезотрипсин), углеводов (α -амилаза), липидов (липаза) и нуклеотидов (ДНКаза, РНКаза). Хронический панкреатит является наиболее частой причиной развития ЭПН.

В систематическом обзоре [78], в который были включены 1055 статей из трех баз данных (EMBASE – 67, PubMed – 701, Cochrane – 287), отмечается, что в ранних исследованиях с использованием прямых панкреатических функциональных тестов (панкреозимин-секретини-

вый тест) ЭПН была обнаружена у 52,4% пациентов (18–100%) с СД. При использовании современного теста на фекальную эластазу 1 распространенность ЭПН составляет в среднем 40% (26–74%) при СД 1 и в среднем 27% (10–56%) при СД 2 [78].

При гистологическом исследовании у почти 50% пациентов с СД 1 ПЖ атрофична и фиброзирована, с жировой инфильтрацией и уменьшением количества ацинарных клеток [78]. При ультразвуковом исследовании, проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии отмечается уменьшение размера ПЖ у пациентов с СД [78, 83–85]. Патологические изменения в протоках диагностируются при помощи эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии у 76% больных СД.

Механизм развития ЭПН при СД многофакторный, ведущую роль играет атрофия ПЖ, связанная с СД. Более высокая распространенность ЭПН при СД 1 объясняется наличием более выраженного дефицита инсулина, большей продолжительностью заболевания и более высокой частотой микрососудистых осложнений, характерных для СД 1 [78]. Нельзя исключать и влияние характерных для СД 1 иммунных нарушений [86, 87].

Основными клиническими симптомами ЭПН являются нарушения пищеварения и мальабсорбция жиров, включая стеаторею, боль в животе, метеоризм, вздутие живота и потерю массы тела [88]. Как следствие мальнутриции ЭПН ассоциируется с низким содержанием микроэлементов в сыворотке крови, жирорастворимых витаминов (витамины А, D, Е и К), альбумина, преальбумина и липопротеинов [78]. Низкий уровень витамина D в сыворотке крови связан с развитием остеопороза и повышенным риском переломов [89]. Недостаток белков в питании и мальабсорбция витамина D и других микроэлементов приводит к более высокому риску инфекционных заболеваний из-за влияния на врожденные и приобретенные иммунные реакции [90].

Диагностика ЭПН основывается на клинических симптомах или плохом гликемическом контроле, несмотря на сбалансированное питание, антидиабетическую терапию и соблюдение пациентом рекомендаций врача. Определение концентрации фекальной эластазы 1 – наиболее удобный метод диагностики ЭПН в реальной клинической практике [78, 91, 92].

Коронавирусная инфекция (COVID-19) и гастроэнтерологические проблемы пациентов с СД

Заболевания эндокринной системы (СД, болезни щитовидной железы, надпочечниковая недостаточность и ряд других), в развитии которых важную роль играют нарушения иммунного ответа, относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека. Важнейшим вызовом сегодняшнего дня стала новая коронавирусная инфекция (COVID-19). СД является одним из наиболее важных сопутствующих заболеваний, связанных с тяжестью всех трех известных патогенных коронавирусных инфекций человека, включая вирус SARS-CoV-2 (COVID-19). Международная группа экспертов в области

диабета и эндокринологии отмечает, что в зависимости от глобального региона, 20–50% пациентов с COVID-19 имели СД 2 [93].

В настоящее время нет доказательств у пациентов с СД 1 о повышенном риске развития COVID-19. СД 2 является значимым фактором риска развития тяжелой пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома взрослых и септического течения вирусной инфекции, ассоциированного с развитием полиорганной недостаточности, повышением риска осложнений и смерти. Риск неблагоприятного исхода возрастает при увеличении индекса массы тела $>40 \text{ кг/м}^2$ [94].

При инфицировании SARS-CoV-2 около 5–18% пациентов, помимо респираторных симптомов, также имеют желудочно-кишечные симптомы, наводящие на мысль о вирусном гастроэнтерите с диареей, тошнотой, рвотой и болью в животе [95]. В Национальном консенсусе «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» отмечается, что если у пациента с температурой тела выше $37,5 \text{ }^\circ\text{C}$ выявляются диарея и рвота, при отсутствии других известных причин этих симптомов (или хроническое заболевание ЖКТ ранее не имело таких проявлений), то в соответствии с Временными рекомендациями Минздрава России случай рассматривается как подозрительный на COVID-19, требующий проведения необходимых лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий [94, 96].

Заключение

В алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД [44] к обязательным методам диагностики гастроинтестинальной формы автономной нейропатии относятся опрос, направленный на выявление гастроэнтерологических симптомов (дисфагия, боли в животе, чередование диареи и запоров; ночная диарея; ощущение переполнения желудка; боли и тяжесть в правом подреберье, тошнота), и осмотр пациентов с СД. К дополнительным методам относятся методы диагностики диабетического гастропареза: рентгенография ЖКТ, эзофагогастроуденоскопия, сцинтиграфия желудка и электрогастрография [44]. В соответствии с приведенным обзором гастроэнтерологических проблем пациентов с СД в реальной клинической практике перечень дополнительных лабораторных и инструментальных исследований целесообразно расширить в соответствии с возможными изменениями органов пищеварения при СД.

Своевременная диагностика изменений со стороны органов пищеварения у больных СД позволит не только повысить качество оказания медицинской помощи и улучшить контроль за болезнью, но и повысить качество жизни данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998; 51 (5): 367–75. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00306-5.
2. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 6 (154): 4–9. [Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Istoricheskie osobennosti i semanticheskie trudnosti ispol'zovaniia terminov, oboznachaiushchikh mnozhestvennost' zabolevaniu u odnogo bol'nogo. *Ekspierimental'naia i klinicheskaiia gastroenterologiya*. 2018; 6 (154): 4–9 (in Russian)].
3. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019; 2: 10–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870> [Trukhan D.I., Konshu N.V. Ratsional'naia farmakoterapiia v klinike vnutrennikh boleznei skvoz' prizmu mul'timorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2019; 2: 10–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870> (in Russian)].
4. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. *Справочник врача общей практики* 2013; 8: 51–9. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Trukhan L.Yu. Gastroenterologicheskie narusheniia u patsientov s sakharnym diabetom. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2013; 8: 51–9 (in Russian)].
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020; 23 (S2): 4–102. DOI: 10.14341/DM23S2 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. et al. Sakharnyi diabet 2-go tipa u vzroslykh. *Sakharnyi diabet*. 2020; 23 (S2): 4–102. DOI: 10.14341/DM23S2 (in Russian)].
6. Perusicová J. Gastrointestinal complications in diabetes mellitus. *Vnitřní Léčba* 2004; 50 (5): 338–43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15305628/>
7. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)* 2015; 145 (1): 31–5. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.07.019.
8. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2015; 17 (5): 73–9. [Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Periodontal and cardiovascular diseases: In parallel or in a bundle? *Consilium Medicum* 2015; 17 (5): 73–9 (in Russian)].
9. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов: учеб. пособие. М.: Практическая медицина, 2012. [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Trukhan L.Yu. *Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabolevaniakh vnutrennikh organov: ucheb. posobie*. Moscow: Prakticheskaiia meditsina, 2012 (in Russian)].
10. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. *Справочник поликлинического врача*. 2011; 7: 8–14. [Trukhan L.Yu., Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabolevaniakh vnutrennikh organov. Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2011; 7: 8–14 (in Russian)].
11. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов (продолжение). *Справочник поликлинического врача*. 2011; 8: 9–15. [Trukhan L.Yu., Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabolevaniakh vnutrennikh organov (prodolzhenie)*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2011; 8: 9–15 (in Russian)].
12. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Изменения органов и тканей полости рта у больных сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от HLA-фенотипа. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011; 11: 23–4.

- [Trukhan L.Iu., Trukhan D.I. *Izmeneniia organov i tkanei polosti rta u bol'nykh sakharnym diabetom 1-go tipa v zavisimosti ot HLA-fenotipa. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovani. 2011; 11: 23–4 (in Russian)]].*
13. Franek E, Januszkiewicz-Caulier J, Błach A. et al. Intima-media thickness and other markers of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes and periodontal disease. *Kardiol Pol* 2012; 70 (1): 7–13.
 14. Bascones-Martínez A, González-Feblés J, Sanz-Esporrín J. Diabetes and periodontal disease. Review of the literature. *Am J Dent* 2014; 27 (2): 63–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25000662/>
 15. Zhang DH, Yuan QN, Zabala PM et al. Diabetic and cardiovascular risk in patients diagnosed with periodontitis. *Aust Dent J* 2014. DOI: 10.1111/adj.12253
 16. Dye BA, Kruszon-Moran D, McQuillan G. The relationship between periodontal disease attributes and *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *Am J Public Health* 2002; 92: 1809–15. DOI: 10.2105/ajph.92.11.1809
 17. Арутюнов С.Д. Заболевания пародонта и «системные болезни»: известное прошлое, многообещающее будущее. *Пародонтология. 2009; 1: 3–6. [Arutiunov S.D. Zabolevaniia parodonta i "sistemnye bolezni": izvestnoe proshloe, mnogoobeshchaiushchee budushchee. Parodontologiya. 2009; 1: 3–6 (in Russian)]].*
 18. Butt AK, Khan AA, Khan AA et al. Correlation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa of dyspeptic patients. *J Pak Med Asso* 2002; 52: 196–200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12174490/>
 19. Mattana CM, Vega AE, Flores G et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from dental plaque. *Rev Argent Microbiol* 1998; 30: 93–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9744036/>
 20. Гришечкина И.А., Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Кошчу Н.В. Оценка состояния гигиены полости рта и тканей пародонта у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Dental Forum. 2014; 3: 45–50. [Grishchikina I.A., Trukhan L.Iu., Trukhan D.I., Konshu N.V. Otsenka sostoiianiia gigiyeny polosti rta i tkanei parodonta u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. Dental Forum. 2014; 3: 45–50 (in Russian)]].*
 21. Ивашкин В.Т., Труханов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007; 5: 4–10. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V. Fiziologicheskie osnovy motorno-evakuatornoi funktsii pishchevaritel'nogo trakta. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2007; 5: 4–10 (in Russian)]].*
 22. Camilleri M. Gastrointestinal problems in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25 (2): 361–78. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70328-5
 23. Sellin JH, Chang EB. Therapy Insight: gastrointestinal complications of diabetes—pathophysiology and management. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5 (3): 162–71. DOI: 10.1038/ncpgasthep1054
 24. Careyva B, Stello B. Diabetes Mellitus: Management of Gastrointestinal Complications. *Am Fam Physician* 2016; 94 (12): 980–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28075092/>
 25. Андреева Е.И. Подходы к лечению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне сочетанной патологии (СД 2-го типа, ожирение). *Дневник казанской медицинской школы. 2017; 4: 54–8. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V. Fiziologicheskie osnovy motorno-evakuatornoi funktsii pishchevaritel'nogo trakta. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2007; 5: 4–10 (in Russian)]].*
 26. Zawada AE, Moszak M, Skrzypczak D, Grzymislawski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med* 2018; 27 (4): 567–72. DOI: 10.17219/acem/67961
 27. Sun XM, Tan JC, Zhu Y, Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (10): 3085–92. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3085
 28. Rizzatti G, Matteo MV, Ianiro G et al. *Helicobacter pylori* in metabolic related diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2018; 64 (3): 297–309. DOI: 10.23736/S1121-421X.18.02490-X
 29. Зиннатуллин М.Р., Циммерман Я.С., Трусов В.В. Сахарный диабет и язвенная болезнь. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2003; 5: 17–24. [Zinnatullin M.R., Tsimmerman Ia.S., Trusov V.V. Sakharnyi diabet i iazvennaia bolezni'. Eksperimental'naia i klinicheskaiia gastroenterologiya 2003; 5: 17–24 (in Russian)]].*
 30. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2012; 11: 104–14. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21589957 [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Klinika, diagnostika i lechenie khronicheskogo duodenita. Eksperimental'naia i klinicheskaiia gastroenterologiya 2012; 11: 104–14. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21589957 (in Russian)]].*
 31. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentsial'nyi diagnoz osnovnykh gastroenterologicheskikh sindromov i simptomov. Moscow: Prakticheskaiia meditsina, 2016 (in Russian)]].*
 32. Alam U, Asghar O, Malik RA. Diabetic gastroparesis: Therapeutic options. *Diabetes Ther* 2010; 1: 32–43. DOI: 10.1007/s13300-010-0010-8
 33. Шульпекова Ю.О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии. *Русский медицинский журнал* 2011; 17: 1111–6. [Shul'pekova Yu.O. Gastroenterologicheskie proiavleniia avtonomnoi diabetichekoi neiropatii. Russkii meditsinskii zhurnal 2011; 17: 1111–6 (in Russian)]].
 34. Stevens JE, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14 (9): 1171–86. DOI: 10.1517/14656566.2013.795948
 35. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA et al. American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (1): 18–37. DOI: 10.1038/ajg.2012.373
 36. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справочник поликлинического врача* 2014; 11: 40–3. [Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Iu. Izmenenie verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u patsientov s sakharnym diabetom: aktual'nye voprosy diagnostiki, lecheniia i kontroliia. Spravochnik poliklinicheskogo vracha 2014; 11: 40–3 (in Russian)]].
 37. Von Arnim U. Gastroparesis. Definition, diagnostics, and therapy. *Internist (Berl)* 2015; 56 (6): 625–30. DOI: 10.1007/s00108-014-3604-9
 38. Koch KL, Calles-Escandón J. Diabetic gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44 (1): 39–57. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.005
 39. Трухан Д.И., Викторова И.А. *Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Nefrologiya. Endokrinologiya. Gematologiya. Saint Petersburg: SpetsLit, 2017 (in Russian)]].*
 40. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. *Диабетический гастропарез: в фокусе внимания выбор прокинетики. Практическая медицина* 2014; 1: 41–5. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Diabetichekii gastroparez: v fokuse vnimaniia vybor prokinetika. Prakticheskaiia meditsina 2014; 1: 41–5 (in Russian)]].
 41. Филиппов Ю.И. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии. *Врач* 2011; 4: 96–101. [Filippov Iu.I. Gastroenterologicheskie narusheniia pri diabetichekoi neiropatii. Vrach 2011; 4: 96–101 (in Russian)]].
 42. Погромов А.П., Батурова В.Ю. *Диабетическая автономная невропатия и органы пищеварения. Фарматека* 2011; 5: 42–5. [Pogromov A.P., Baturova V.Iu. Diabetichekaiia avtonomnaia nevroptiia i organy pishchevareniia. Farmateka 2011; 5: 42–5 (in Russian)]].
 43. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багшешва Н.В. *Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний. Учебное пособие. Новокузнецк: Полиграфист, 2021. [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh gematologicheskikh i endokrinnykh zabolevani. Uchebnoe posobie. Novokuznetsk: Poligrafist, 2021 (in Russian)]].*
 44. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. (дополненный). *Сахарный диабет* 2019; 22 (S1): 1–121. DOI: 10.14341/DM22S1 [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition (revised). *Sakharnyi diabet* 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM22S1 (in Russian)]].
 45. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Учебное пособие. Новокузнецк: Полиграфист, 2015. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh endokrinnykh i gematologicheskikh zabolevani. Uchebnoe posobie. Novokuznetsk: Poligrafist, 2015 (in Russian)]].*
 46. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D et al. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms. *Qual Life Res* 2004; (4): 833–44. DOI: 10.1023/B:QURE.0000021689.86296.e4
 47. Revicki DA, Camilleri M, Kuo B et al. Development and content validity of a gastroparesis cardinal symptom index daily diary. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30 (6): 670–80. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04078.x
 48. Revicki DA, Camilleri M, Kuo B et al. Evaluating symptom outcomes in gastroparesis clinical trials: validity and responsiveness of the Gastroparesis Cardinal

- Symptom Index-Daily Diary (GCSI-DD). *Neurogastroenterol Motil* 2012; 5: 456–63 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01879.x
49. Shakil A, Church RJ, Rao SS. Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician* 2008; 77 (12): 1697–702. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18619079>
 50. Stalla FM, Astegiano M, Ribaldone DG et al. The small intestine: barrier, permeability and microbiota. Key messages for clinicians. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2020. DOI: 10.23736/S1121-421X.20.02808-1
 51. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Sindrom povyshennoi epiteli-al'noi pronitsaemosti v klinicheskoi praktike. Mul'tidistsiplinariyi natsional'nyi konsensus. Kardiovaskuliarnaiia terapiia i profilaktika 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian)].
 52. Ярмоленко О.А., Малаева Е.Г., Худяков И.А. и др. Диабетическая энтеропатия. Проблемы здоровья и экологии 2018; 3 (57): 70–4. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35744703> [Iarmolenko O.A., Malaeva E.G., Khudiakov I.A. i dr. Diabeticheskaia enteropatiia. Problemy zdorov'ia i ekologii 2018; 3 (57): 70–4. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35744703> (in Russian)].
 53. Шульпекова Ю.О., Комова А.Г. Запор при эндокринных заболеваниях. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2013; 2: 79–85. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19062201> [Shul'pekova Yu.O., Komova A.G. Zapor pri endokrinnykh zabolevaniiah. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2013; 2: 79–85. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19062201> (in Russian)].
 54. Трухан Д.И. Дифференциальная диагностика запора. Справочник поликлинического врача. 2016; 2: 4–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26183326> [Trukhan D.I. Differentsial'naia diagnostika zapora. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2016; 2: 4–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26183326> (in Russian)].
 55. Деговцов Е.Н., Трухан Д.И., Никоненко В.А., Косенок В.И. Синдром запора в хирургической практике: актуальные аспекты диагностики и лечения. Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия 2020; 1–2: 46–56. DOI: 10.21518/1995-1477-2020-1-2-46-56 [Degovtsov E.N., Trukhan D.I., Nikonenko V.A., Kosenok V.I. Sindrom zapora v khirurgicheskoi praktike: aktual'nye aspekty diagnostiki i lecheniia. Statsionarozameshchaiushchie tekhnologii: Ambulatornaia khirurgiia 2020; 1–2: 46–56. DOI: 10.21518/1995-1477-2020-1-2-46-56 (in Russian)].
 56. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40 (10): 1123–32. DOI: 10.1111/apt.12973
 57. Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. СПб.: СпецЛит. 2011. [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Lialukova E.A. Bolezni zhelchnogo puzыria i zhelchevyvodiaschikh putei. Saint Petersburg: SpetsLit. 2011 (in Russian)].
 58. Голошубина В.В., Моисеева М.В., Багшьева Н.В. и др. Функциональные расстройства билиарного тракта: актуальные аспекты диагностики и лечения. РМЖ. Медицинское обозрение 2018; 3: 13–7. [Goloshubina V.V., Moiseeva M.V., Bagisheva N.V. et al. Funktsional'nye rasstroistva biliarnogo trakta: aktual'nye aspekty diagnostiki i lecheniia. RMZh. Meditsinskoe obozrenie 2018; 3: 13–7. (in Russian)].
 59. Wang W, Li N. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis. *Saudi Med J* 2014; 35 (9): 1005–12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25228184/>
 60. Гришечкина И.А., Викторова И.А., Трухан Д.И., Кондратьева Н.А. Актуальные аспекты диагностики внутрипеченочной холангиокарциномы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2016; 11–1: 61–5. [Grishechkina I.A., Viktorova I.A., Trukhan D.I., Kondrat'eva N.A. Aktual'nye aspekty diagnostiki vnutriphechenochnoi kholangiokartsinomoy. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy 2016; 11–1: 61–5 (in Russian)].
 61. Ren HB, Yu T, Liu C, Li YQ. Diabetes mellitus and increased risk of biliary tract cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011; 22 (6): 837–47. DOI: 10.1007/s10552-011-9754-3
 62. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57 (1): 69–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022
 63. Jing W, Jin G, Zhou X et al. Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21 (1): 24–31. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3283481d89
 64. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени: учебное пособие. СПб.: СпецЛит, 2019. [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Bolezni pecheni: uchebnoe posobie. SPb: SpetsLit, 2019 (in Russian)].
 65. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 5–10. DOI: 10.1097/01.mcg.0000168638.84840.ff
 66. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9 (6): 524–30.e1; quiz e60. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.020
 67. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в российской федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2015; 6: 31–41. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25631462> [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. et al. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v rossiiskoi federatsii: rezul'taty issledovaniia DIREG 2. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2015; 6: 31–41. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25631462> (in Russian)].
 68. Williamson RM, Price JF, Glancy S et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34 (5): 1139–44. DOI: 10.2337/dc10-2229
 69. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2012; 1: 3–9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17294016> [Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolez'n' pecheni v praktike vracha pervogo kontakta. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii 2012; 1: 3–9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17294016> (in Russian)].
 70. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта. *Consilium Medicum. Gastroenterologia* 2014; 2: 10–5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22824119> [Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolez'n' pecheni: lechebnye i dieticheskie rekomendatsii vracha pervogo kontakta. Consilium Medicum. Gastroenterologia 2014; 2: 10–5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22824119> (in Russian)].
 71. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Медицинский совет* 2015; 17: 78–84. [Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolez'n' pecheni: lechebnye i dieticheskie rekomendatsii na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. Meditsinskii soviet 2015; 17: 78–84 (in Russian)].
 72. Трухан Д.И. Возможности гепатопротектора с пребиотическим действием в терапевтической практике. *Медицинский совет* 2016; 9: 64–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-9-64-69 [Trukhan D.I. Vozmozhnosti gepatoprotektora s prebioticheskim deistviem v terapevticheskoi praktike. Meditsinskii soviet 2016; 9: 64–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-9-64-69 (in Russian)].
 73. Трухан Д.И., Билевич О.А. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности урсодезоксихоловой кислоты. *Медицинский совет* 2019; 6: 86–94. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-86-94 [Trukhan D.I., Bilevich O.A. Nealkogol'naia zhirovaia bolez'n' pecheni, assotsiirovannaiia s ozhireniem: vozmozhnosti ursodezoksikholevoi kisloty. Meditsinskii soviet 2019; 6: 86–94. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-86-94 (in Russian)].
 74. Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Шинкин М.В. и др. Мишени метаболического тандема: неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа. *РМЖ* 2018; 26 (1-1): 5–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35663876> [Zvenigorodskaiia L.A., Mkrtumian A.M., Shinkin M.V. et al. Misheni metabolicheskogo tandema: nealkogol'naia zhirovaia bolez'n' pecheni i sakharnyi diabet 2-go tipa. RMZh 2018; 26 (1-1): 5–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35663876> (in Russian)].
 75. Маев И.В., Осадчук М.М., Осадчук М.А., Миронова Е.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет в контексте диабетической болезни печени: возможности ассоциированной терапии. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 4: 586–92. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15141 [Maev I.V., Osadchuk M.M., Osadchuk M.A., Mironova E.D. Nealkogol'naia zhirovaia bolez'n' pecheni i sakharnyi diabet v kontekste diabeticheskoi bolezni pecheni: vozmozhnosti assotsiirovannoi terapii. Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. 2020; 4: 586–92. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15141 (in Russian)].

76. Анисонян А.В., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: вопросы диагностики фиброза печени. *Терапевтический архив* 2020; 8: 73–78. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000770 [Anisonian A.V., Sandler Yu.G., Khaimenova T.Iu. i dr. Nealkogol'naya zhirovaia bolezn' pecheni i sakharnyi diabet 2-go tipa: voprosy diagnostiki fibroza pecheni. *Terapevticheskii arkhiv* 2020; 8: 73–78. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000770 (in Russian)].
77. Czako L, Hegyi P, Rakonczay Jr Z et al. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatol* 2009; 9 (4): 351–9. DOI: 10.1159/000181169
78. Zsöri G, Illés D, Terzin V et al. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatol* 2018; 18 (5): 559–65. DOI: 10.1016/j.pan.2018.05.006
79. Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Классификация сахарного диабета. *ВОЗ 2019 г. Что нового? Сахарный диабет* 2020; 23 (4): 329–39. DOI: 10.14341/DM12405 [Kononenko I.V., Smirnova O.M., Maiorov A.Iu., Shestakova M.V. Klassifikatsiia sakharnogo diabeta. *VOZ 2019 g. Chto novogo? Sakharnyi diabet* 2020; 23 (4): 329–39. DOI: 10.14341/DM12405 (in Russian)].
80. Ламакина Е.Ю., Таратина О.В., Белоусова Е.А. Хронический панкреатит и сахарный диабет: обзор литературы. *Альманах клинической медицины* 2019; 6: 525–34. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-075 [Lomakina E.Iu., Taratina O.V., Belousova E.A. Khronicheskii pankreatit i sakharnyi diabet: obzor literatury. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* 2019; 6: 525–34. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-075 (in Russian)].
81. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S11–S24. DOI: 10.2337/dc17-S005
82. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – breaking the myths. *BMC Med* 2017; 15 (1): 29. DOI: 10.1186/s12916-017-0783-y
83. Hardt PD, Killinger A, Nalop J et al. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pancreatol* 2002; 2 (1): 30–3. DOI: 10.1159/000049445
84. Bilgin M, Balci NC, Momtahan AJ et al. MRI and MRCP findings of the pancreas pancreatic exocrine function determined by fecal elastase 1. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43 (2): 165–70. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181587912
85. Philippe MF, Benabadi S, Barbot-Trystram L et al. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. *Pancreas* 2011; 40 (3): 359–63. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182072032
86. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Хронический панкреатит и инсулинозависимый сахарный диабет. Иммуновирологические параллели. *Российский гастроэнтерологический журнал* 1998; 4: 204. [Trukhan D.I., Trukhan L.Iu. Khronicheskii pankreatit i insulinozavisimyi sakharnyi diabet. *Immunovirusologicheskie paralleli. Rossiiskii gastroenterologicheskii zhurnal* 1998; 4: 204 (in Russian)].
87. Трухан Д.И. Состояние гуморального иммунитета к вирусам Коксаки В при заболеваниях поджелудочной железы. *Вопросы вирусологии* 2001; 2: 33–6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26003133>
- [Trukhan D.I. Sostoianie gumoral'nogo immuniteta k virusam Koksaki B pri zabolovaniakh podzheludochnoi zhelezy. *Voprosy virusologii* 2001; 2: 33–6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26003133> (in Russian)].
88. Cummings MH, Chong L, Hunter V et al. Gastrointestinal symptoms and pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and type 2 diabetes. *Pract Diabetes* 2015; 32 (2): 54–8.
89. Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (12): 2680–6. DOI: 10.1038/ajg.2010.325
90. Bresnahan KA, Tanumihardjo SA. Undernutrition, the acute phase response to infection, and its effects on micronutrient status indicators. *Adv Nutr* 2014; 5 (6): 702–11. DOI: 10.3945/an.114.006361
91. Cavalot F, Bonomo K, Perna P et al. Pancreatic elastase-1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual b-cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2004; 27 (8): 2052–4. DOI: 10.2337/diacare.27.8.2052
92. Terzin V, Varkonyi T, Szabolcs A et al. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control. *Pancreatol* 2014; 14 (5): 356–60. DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.004
93. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии Covid-19: особенности течения и лечения. *Сахарный диабет* 2020; 23 (2): 132–9. DOI: 10.14341/DM12418 [Shestakova M.V., Mokrysheva N.G., Dedov I.I. Sakharnyi diabet v usloviakh virusnoi pandemii Covid-19: osobennosti techeniia i lecheniia. *Sakharnyi diabet* 2020; 23 (2): 132–9. DOI: 10.14341/DM12418 (in Russian)].
94. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2020; 19 (4): 135–72. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Osobennosti vedeniia komorbidnykh patsientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). *Natsional'nyi Konsensus 2020. Kardiovaskuliarnaiia terapiia i profilaktika* 2020; 19 (4): 135–72. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian)].
95. Сарсенбаева А.С., Лазебник Л.Б. Диарея при COVID-19 у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2020; 178 (6): 42–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-42-54 [Sarsenbaeva A.S., Lazebnik L.B. Diareia pri COVID-19 u vzroslykh. *Ekspierimental'naia i klinicheskaiia gastroenterologiiia* 2020; 178 (6): 42–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-42-54 (in Russian)].
96. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 9 (26.10.2020) Минздрава России. https://www.minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)" versia 9 (26.10.2020) Minzdrava Rossii. https://www.minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19 (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Омский ГМУ». E-mail: dmitry.trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Иванова Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доцент каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Омский ГМУ». E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID 0000-0002-4145-7969

Darya S. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

Трухан Лариса Юрьевна – канд. мед. наук, врач-стоматолог. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4721-6605

Larisa Yu. Trukhan – Cand. Sci. (Med.), Dentist. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4721-6605

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.08.2021

Механизмы поражения желудка у больных сахарным диабетом 2 типа

Н.В. Теплова, К.И. Баирова

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Статья посвящена обсуждению возможных механизмов поражения желудка, особенностей клинических проявлений и течения патологического процесса у больных сахарным диабетом 2 типа. В условиях иммунодепрессии при сахарном диабете 2 типа длительностью более 5 лет больные более восприимчивы к бактериальным и микотическим инфекциям, ведущим к частому использованию различных антибиотиков и приобретению резистентности к антихеликобактерной терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, хронический гастрит.

Для цитирования: Теплова Н.В., Баирова К.И. Механизмы поражения желудка у больных сахарным диабетом 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 62–66. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0036

Mechanisms of gastric damage in patients with type 2 diabetes mellitus

Natalia V. Teplova, Kermen I. Bairova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The article is devoted to the discussion of possible mechanisms of gastric damage, the features of the clinic and the course of the pathological process in patients with type 2 diabetes mellitus. In conditions of immunosuppression in type 2 diabetes mellitus lasting more than 5 years, patients are more susceptible to bacterial and mycotic infections, which lead to the frequent use of various antibiotics and the acquisition of resistance to one of the anti-helicobacter therapy.

Keywords: diabetes mellitus, gastric ulcer, chronic gastritis.

For citation: Teplova N.V., Bairova K.I. Mechanisms of gastric damage in patients with type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 62–66. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0036

Сахарный диабет (СД) относится к категории социально значимых неинфекционных заболеваний с эпидемическими темпами роста распространенности. По последним данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), количество пациентов с СД в мире достигло 463 млн, что опередило ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет, а к 2045 г. ожидается увеличение на 51%, до 700 млн человек. В Российской Федерации (РФ), как и во многих странах мира, продолжается рост распространенности СД – с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза [1]. За последние 30 лет отмечен резкий рост заболеваемости СД 2, особенно в промышленно развитых странах, где распространенность этого заболевания составляет в настоящее время 5–6% и имеет тенденцию к дальнейшему увеличению, прежде всего в возрастных группах старше 40 лет [2].

Одновременно с распространенностью СД 2-го типа (СД 2) возрастают и социально-экономические потери, связанные с развитием тяжелых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и летальности.

Для клинической практики уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) является показателем, определяющим оценку сахароснижающей терапии, абсолютно необходимым для принятия решения о ее эффективности

или необходимости интенсификации [1]. Длительная компенсация СД 2 по содержанию HbA_{1c} замедляет развитие и прогрессирование поздних осложнений диабета [1, 2].

Пропорционально росту распространенности СД 2 и его осложнений возрастают и расходы на лечение, причем лишь 9% приходится на лечение самого заболевания, 91% общей доли расходов – на терапию его осложнений. Ранняя диагностика СД 2 и его осложнений, оптимизация методов лечения и профилактики данной патологии позволяют существенно снизить расходы больных СД [2].

И если характер поражений сердечно-сосудистой системы, почек при СД изучен довольно полно, то гастроэнтерологический аспект диабета освещен в литературе значительно хуже.

В настоящее время большой интерес вызывает изучение изменений верхнего отдела пищеварительного тракта при СД 2. Роль желудка как важного звена в процессе пищеварения определяется не только способностью смешивать, размельчать и продвигать содержимое, включая синтез соляной кислоты, ферментов, слизи, щелочного сока, абсорбцию, гидролиз и всасывание питательных веществ, но и важной ролью как эндокринного органа. В слизистой оболочке желудка сосредоточены

железы и клетки, выделяющие полипептиды: гастрин, секретин, холецистокинин, мотилин и др. Таким образом, желудок является основной зоной пищеварения и всасывания и благодаря своим физиологическим функциям (метаболической, секреторной, транспортной, депонирующей, гормональной, защитной) участвует в поддержании метаболической компенсации больных СД 2 [3–5].

По данным отечественной и зарубежной литературы, отмечен более высокий процент встречаемости язв желудка у больных СД 2: от 5,3 до 8,6%, хронический гастрит выявляется у 60–80% больных СД 2 [3–6].

В исследованиях, проведенных у больных СД 2, часто встречался *H. pylori*-ассоциированный гастрит с высокой степенью колонизации. В клинической картине *H. pylori*-ассоциированного гастрита при СД 2 у большинства больных преобладали диспепсические расстройства, реже отмечался болевой абдоминальный синдром [3, 5, 7].

H. pylori-ассоциированный гастрит при СД 2 сопровождается атрофией и кишечной метаплазией слизистой оболочки желудка. Более высокая частота атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка у больных СД 2 объясняется свойственными этому заболеванию вегетативными, метаболическими и микроциркуляторными расстройствами, способствующими нарушению клеточного обновления. Нарушение микроциркуляции способствует колонизации *H. pylori* [4, 5, 8]. Продуктом, необходимым для защиты *H. pylori*, является мочевины, которая образуется при распаде эритроцитарного гемоглобина, который, в свою очередь, появляется на поверхности эпителия при повреждении стенок кровеносных сосудов слизистой оболочки желудка [3].

Язвенная болезнь (ЯБ) – заболевание мультифакторного генеза, однако в настоящее время в этиопатогенезе болезни, особенно при ее дуоденальной форме, большое значение придается инфекционному агенту – *H. pylori*. Эпидемиологические данные, полученные в различных странах, свидетельствуют о том, что практически 100% язв, локализованных в двенадцатиперстной кишке, и более 80% язв желудочной локализации связаны с персистенцией *H. pylori* [7].

Особый интерес вызывает вопрос о развитии ЯБ желудка при СД 2. Отмечаются редкость данной патологии и смягчение ее симптомов, что объясняется снижением кислотообразования, повышением концентрации мукопротеинов. [4, 5, 7, 9]. Жалобы со стороны органов пищеварения у данных больных или отсутствуют, или, не являясь доминирующими, определяются при дополнительном целенаправленном опросе [3]. Есть мнение, что диспепсические жалобы больные предъявляют в связи с высокой распространенностью инфекции *H. pylori* у больных СД 2 [9, 10]. Нередко первые признаки ЯБ желудка проявляются желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией [6]. Развитие ЯБ связывают с развитием микроангиопатии слизистой, нейропатии, неудовлетворительной компенсацией СД 2 [4–6, 10].

Ряд авторов указывают на торможение пролиферативных процессов в слизистой желудка, снижение содержа-

ния РНК и ДНК, внутриклеточного метаболизма, уменьшение созревания грануляционной ткани, в связи с чем происходит длительное заживление дефектов слизистой оболочки желудка [9, 10].

Согласно имеющимся данным, механизм нарушений в желудочно-кишечном тракте при СД 2 является сложным и до конца не выясненным. В литературе отсутствует единая точка зрения по этому вопросу. Анализируя возможные механизмы нарушений, следует принимать во внимание те изменения, которые развиваются во всех клетках организма в связи с дефицитом инсулина или резистентностью к нему и преобладанием контринсулярных гормонов. Это резкое ослабление анаболических и усиление катаболических процессов, изменение содержания в крови и поступления в органы и ткани многих биологически активных веществ и продуктов их обмена, что может сказываться на структуре и функции тканей, в первую очередь нервов и сосудов [6, 8, 10].

Большинство авторов [3–6, 8, 9], ведущее место в патогенезе патологии желудка при СД 2 отводят поражению висцеральной иннервации, так как именно у больных с висцеральной нейропатией наблюдались достоверно большие нарушения различных функций всех отделов гастродуоденальной зоны.

В последние годы появились работы [3, 4], в которых отмечается, что больные СД 2 относятся к группе риска по инфицированию *H. pylori*, в результате нарушений моторно-эвакуаторной, секреторной функции гастродуоденальной зоны, депрессии иммунитета, неудовлетворительной компенсации, длительности СД более 5 лет происходит избыточный бактериальный рост. Однако существуют и противоположные данные, где не было выявлено отличий инфицированности от аналогичной группы без диабета [3].

Малосимптомность поражения органов пищеварения, исчезновение защитного брюшинно-мышечного рефлекса свидетельствуют о поражении афферентной иннервации [8].

Определенное место в генезе желудочно-кишечных нарушений занимают микроангиопатии, обнаруживающиеся у большинства больных СД 2 [8–10]. Несмотря на большое число исследований, вопрос о значении микроангиопатий в развитии осложнений СД со стороны желудочно-кишечного тракта остается открытым. В патогенезе микроангиопатий участвуют два основных фактора: внутренний и внешний. К внутреннему фактору относят генетическую предрасположенность, то есть наследование ангиопатий, которое имеет полигенный тип передачи. Для реализации генетической предрасположенности к развитию ангиопатий необходимо участие внешних факторов – гипергликемии и связанных с ней метаболических, гормональных, реологических и других нарушений [4].

Патология мелких разветвлений артериального русла может развиваться, во-первых, в *vasa nervorum*, являясь тем самым одной из причин нейропатии, а во-вторых – нарушать кровоток в слизистой оболочке желудка, следствием чего может быть снижение его секреторной ак-

тивности. Диабетическая микроангиопатия имеет типичную патоморфологическую картину: утолщение базальной мембраны капилляров, пролиферация эндотелия и отложение в стенках сосудов гликопротеидов. Указывается, что в слизистой оболочке желудка у больных СД 2 выявляются те же изменения, что и в сосудах глаз, почек, и, следовательно, результаты гистоморфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка у больных СД могут явиться документальным подтверждением генерализованной микроангиопатии [6, 8, 9, 10].

Рядом авторов отмечена зависимость выраженности функционально-морфологических нарушений слизистой оболочки желудка от состояния компенсации диабета, наличия микроангиопатий [6, 9].

Не существует единого мнения о влиянии степени тяжести СД и его длительности на функцию желудка. Одни авторы выявили зависимость выраженности нарушений секреторной функции желудка только от длительности СД [4, 6], другие указывают, что нарастающее снижение кислотообразующей функции желудка находится в прямой связи с тяжестью заболевания [8].

При декомпенсации СД 2 некоторые авторы отмечают значительное угнетение секреторной функции желудка, в то же время есть данные о повышении при этом основных функций желудка у всех больных, независимо от длительности СД [8, 10]. Анализируя данные о возможном механизме нарушения секреторной функции желудка как в сторону ее увеличения, так и угнетения, можно выделить несколько факторов: нарушение нейрогуморальной регуляции, структурные изменения железистого аппарата желудка, наличие ацидоза и электролитных нарушений, а также микроангиопатия.

С помощью дополнительных методов исследования – электрогастрографии, электроманометрии у больных СД 2 нередко диагностируется нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка. Выявляются в основном гипомоторные нарушения сократительной активности желудка: ослабление перистальтики, уменьшение скорости эвакуации желудочного содержимого, снижение тонуса кардиального и пилорического сфинктеров с нередко наблюдаемым дуоденогастральным забросом. Замедление эвакуации пищи и опорожнения желудка оказывает влияние на скорость подъема уровня глюкозы крови после еды и тем самым может служить причиной гипогликемических состояний [3]. Отмечается зависимость нарушения двигательной активности желудка от длительности и тяжести СД 2 [3, 4]. Так, при рентгенологическом исследовании желудка у больных ЯБ желудка и СД 2 легкой степени тяжести или непродолжительным анамнезом наблюдается повышение тонуса и усиление перистальтики. В то же время при тяжелой форме и продолжительном течении обоих заболеваний рентгенологически наблюдается снижение тонуса и ослабление перистальтики желудка с замедлением эвакуации желудочного содержимого. Снижение тонуса желудка происходит постепенно, однако при диабетическом кетоацидозе наблюдается резкое ухудшение его моторно-эва-

куаторной функции, возможно внезапное появление атонии желудка по типу острого живота, что вызывает значительные трудности в диагностике диабетической комы [3, 8]. Клинически атония проявляется болями в эпигастрии, вздутием живота, изнурительной рвотой. У больных с диабетическим гастропарезом в желудке натощак обнаруживаются жидкость, слизь, остатки пищи, желудок растянут, опущен, перистальтические движения отсутствуют. В работах С.М. Смолянинова (2000 г.) с применением метода электрогастрографии при исследовании 36 пациентов с СД 2 не выявили корреляции степени гастропареза с клинической картиной [3]. Другим грозным осложнением кетоацидоза является желудочно-кишечное кровотечение [5].

Нерегулярное и замедленное поступление пищи в кишечник у больных СД 2 вследствие нарушения моторики желудка может явиться причиной гипогликемических состояний и других обменных нарушений, ухудшающих компенсацию СД [3, 4, 6, 10].

Анализ литературных источников свидетельствует о том, что в настоящее время накопилось много фактов, подтверждающих часть морфо-функциональных нарушений желудка при малосимптомном клиническом проявлении у больных СД 2 [6, 9, 10]. Почти у половины больных в начальном периоде заболевания и у подавляющего большинства длительно болеющих определяются явления хронического гастрита. Выявление морфологических изменений слизистой оболочки желудка колеблется от 84 до 86% случаев [3].

По данным многочисленных исследований [3–6, 10], в начале заболевания выявляют признаки поверхностного гастрита со скудной плазмоклеточной инфильтрацией субэпителиальной ткани. В группах больных с длительными сроками СД 2 и в случаях тяжелого течения заболевания более выражены инфильтрация, явления атрофии слизистой оболочки желудка. В начальный период заболевания гастрит представлен преимущественно поверхностным процессом с небольшой воспалительной инфильтрацией, в то время как при более длительных сроках СД 2 воспалительная инфильтрация нарастает, выявляются признаки склероза стромы и атрофические изменения. Сосудистые изменения в слизистой оболочке желудка, имеющие характер диабетических микроангиопатий, отмечены как в начальном периоде заболевания, так и при его длительном течении. Вследствие атрофических, дисрегенераторных изменений эпителиоцитов снижаются синтез ферментов, сорбция на мембране эпителиоцитов дисахаридаз, энтерокиназ, пептидаз, щелочной фосфатазы. Это вызывает нарушение как полостного, так и мембранного пищеварения и сопровождается нарушением процессов гидролиза пищевых веществ, всасывания и внутриклеточного пищеварения. Нарушение всасывания пищевых ингредиентов способствует развитию расстройства всех видов обмена веществ. Нарушение всасывания углеводов коррелирует с тяжестью хронических воспалительных процессов в слизистой оболочке тонкой кишки и является одним из факторов, приводящих к декомпенсации пищеварения [3, 6, 9, 10].

Выявляется четкая зависимость выраженности функциональных изменений от морфологического состояния слизистой оболочки желудка – наиболее низкие показатели желудочной секреции отмечаются у больных с морфологически подтвержденным атрофическим гастритом [3, 5, 9, 10].

Работ, посвященных изучению эффективности антихеликобактерной терапии у больных СД 2, очень мало. В работах М. Акапуна и соавт. (2012) у больных СД 2 степень эффективности эрадикационной терапии составила 65% по сравнению с группой контроля у больных без диабета – 92% [11]. В более позднем исследовании [10] у больных СД 2 при использовании терапии 1-й линии степень эрадикации составила 62%, при назначении терапии 2-й линии процент эрадикации *H. pylori* составил 88%. По результатам исследования KP Cheng и соавт. (2019) у больных СД 2 эффективность эрадикации *H. pylori* составила 50% [12]. Следовательно, в условиях иммунодепрессии при СД 2 длительностью более 5 лет больные более восприимчивы к бактериальным и микотическим инфекциям, которые ведут к частому использованию различных антибиотиков и приобретению резистентности к одному из видов антихеликобактерной терапии. Учитывая моторно-эвакуаторные нарушения, атрофию слизистой оболочки, нейропатии, абсорбция антибиотиков может быть намного меньше, что и приводит к низкой степени эрадикации *H. pylori*, в результате стандартная эрадикационная терапия 1-й линии в течение 7 дней для больных с сопутствующим СД 2 часто оказывается малоэффективной [13].

При выработке тактики лечения ЯБ желудка с СД 2 должно учитываться множество тонкостей, без которых невозможна качественная терапия. Учет этих тонкостей при сочетании этих двух заболеваний, в отличие от стандартных подходов к лечению, и является путем достижения оптимальных результатов при лечении больных ЯБ желудка с СД 2. Консервативная терапия ЯБ желудка в сочетании с СД 2 представляет значительные трудности и должна назначаться совместно гастроэнтерологом и эндокринологом [13].

Достижения современной терапии не снижают процент осложнений ЯБ желудка. Среди них наиболее распространенным и грозным является острое желудочно-кишечное кровотечение. В развитии и исходе указанного осложнения основное значение имеют не только морфо-функциональное состояние сосудистого, соединительнотканного, эпителиального и неврогенного компонентов ткани пораженных зон, но и функциональная активность апудоцитов, непосредственно участвующих в локальной регуляции метаболизма, рецепции и специфической функции местных тканей [3, 5, 6, 9, 12, 13].

Следовательно, немаловажную роль в генезе ЯБ желудка и ее осложнений отводят гастроинтестинальной гормональной системе, относящейся к диффузной нейроэндокринной системе.

В настоящее время известно более 30 желудочных пептидов, вырабатываемых диффузной нейроэндокринной системой, в отличие от клеток эндокринных желез эти клетки не объединены в железистую структуру, а расположены среди других клеток слизистого слоя. Биологически активные пептиды регулируют моторную и секреторную деятельность органов пищеварения, оказывают влияние на деятельность ряда желез внутренней секреции и проявляют некоторые общие метаболические эффекты [13].

Несмотря на успехи гастроэнтерологии и эндокринологии, остаются малоизученными и недостаточно освещенными в литературе вопросы морфо-функциональных изменений желудка у больных СД 2 в зависимости от анамнеза, степени тяжести, активности гастроинтестинальных гормонов, характера сахароснижающей терапии. Все это указывает на то, что целенаправленное изучение особенностей патоморфологических и патофизиологических изменений в организме при сочетании гастродуоденальной патологии и СД 2, а также поиск путей улучшения результатов лечения больных этими заболеваниями оправданны.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (3): 204-21. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017; 20(1): 13-41 (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM8664
2. Дедов И.И., Сунцов Ю.И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование. *Сахарный диабет*. 2015; 2: 2-5. [Suntsov Yu.I., Dedov I.I. Gosudarstvennyy registr bol'nykh sakharnym diabetom - osnovnaya informatsionnaya sistema dlya rascheta ekonomicheskikh zatrat gosudarstva na sakharnyy diabet i ikh prognozirovaniye. *Diabetes mellitus*. 2005; 8(2): 2-5. (In Russian)]. DOI: 10.14341/2072-0351-5773
3. Смолянинов А.Б. Состояние микроциркуляторного русла у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетанной с сахарным диабетом. *Актуальные проблемы практической медицины*. 2000; 5: 172-3. [Smolyaninov A.B. Sostoyanie mikrotsirkulyatornogo rusla u bol'nykh yazvennoi bolezniyu dvenadtsatiperstnoi kishki, sochetannoi s sakharnym diabetom. *Aktual'nye problemy prakticheskoi meditsiny*. 2000; 5: 172-13 (in Russian)].
4. Kayar Y, Pamukcu Ö, Eroğlu H et al. Relationship between *Helicobacter pylori* Infections in Diabetic Patients and Inflammations, Metabolic Syndrome, and Complications. *Int J Chronic Dis* 2015; 2015: 1-6. DOI: 10.1155/2015/290128
5. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER et al. *Helicobacter pylori* Infection Is Associated With an Increased Rate of Diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(3): 520-5.
6. Bajaj S, Rekwal L, Misra SP et al. Association of *helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014; 18(5): 694-9.

7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2018; 22(2): 87–9. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii i hepatologii i koloproktologii.* 2018; 22 (2): 87–9 (in Russian)].
8. Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA et al. *Helicobacter pylori* prevalence in diabetes mellitus patients with dyspeptic symptoms and its relationship to glycemic control and late complications. *Digestive Diseases and Sciences* 2008; 53(10): 2646–9.
9. Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C et al. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. *European Journal of Internal Medicine* 2002; 13(6): 376–9.
10. Zojaji H, Ataei E, Sherafat SJ et al. The effect of the treatment of *Helicobacter pylori* infection on the glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench* 2013; 6(1): 36–40.
11. Akanuma M, Yanai A, Sakamoto K et al. Influence of *Helicobacter pylori* eradication on the management of type 2 diabetes. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(114): 641–5.
12. Cheng KP, Yang YJ, Hung HC et al. *Helicobacter pylori* eradication improves glycemic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active *Helicobacter pylori* infection. *Diabetes Investig* 2019; 10(4): 1092–101.
13. Баирова К.И. Морфофункциональные изменения желудка у больных сахарным диабетом 2 типа: дисс. ... кандидата медицинских наук. М., 2010. 111 с.: ил. [Bairova K.I. Morfofunktsional'nye izmeneniya zheludka u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa: diss. ... kandidata meditsinskikh nauk. М., 2010. 111 s.: il. (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Теплова Наталья Вадимовна – д.м.н., доцент; проф. каф. клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Natalia V. Terlova – D. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology of the Therapeutic faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Баирова Кермен Ивановна – к.м.н., доцент каф. клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. E-mail: bairova@list.ru

Kermen I. Bairova – PhD, Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacology of the Therapeutic faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: bairova@list.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.09.2021

Соотношение структуры метаболического синдрома с особенностями течения и результатами лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Т.М. Семикина, М.А. Куницына, Е.И. Кашкина, Е.В. Жукова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
pelagia83@mail.ru

Аннотация

Цель. Проанализировать соотношение между тяжестью течения и результатами лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных на фоне ожирения с учетом структуры метаболического синдрома.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 101 больной с длительностью заболевания от 1 до 10 лет. Предварительный диагноз ГЭРБ устанавливался согласно рекомендациям клиники Мэйо и Монреальского консенсуса (2006 г.). Эндоскопическое обследование производилось с помощью эндоскопа Olimpus XQ-40. Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (см)}$. Количественную оценку приверженности лечению проводили с помощью опросника КОП-25 (Н.А. Николаев, Ю.П. Скирденко, 2018 г.).

Заключение. При эрозивной ГЭРБ в большинстве случаев (44,2%) встречалась 3-я группа признаков метаболического синдрома (ожирение + сахарный диабет 2-го типа + артериальная гипертензия + нарушение липидного обмена), неэрозивная форма ГЭРБ не имела четко выраженной взаимосвязи со структурными характеристиками метаболического синдрома. Наиболее неблагоприятное сочетание в плане развития в ближайшие 9 мес рецидива ГЭРБ на фоне ожирения независимо от вида поддерживающей терапии – артериальная гипертензия + нарушения липидного обмена + низкая приверженность лечению. Проведенные исследования показали, что риск манифестации ГЭРБ в эрозивной форме у лиц с ожирением в значительной мере ассоциирован с наличием в структуре метаболического синдрома сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии на фоне нарушений липидного обмена. Установлено, что высокая приверженность лечению у больных ГЭРБ существенно повышает эффективность поддерживающей терапии при наличии в структуре метаболического синдрома только артериальной гипертензии или сахарного диабета и становится менее значимой при их сочетании.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, сахарный диабет 2-го типа.

Для цитирования: Семикина Т.М., Куницына М.А., Кашкина Е.И., Жукова Е.В. Соотношение структуры метаболического синдрома с особенностями течения и результатами лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 67–70. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0037

Relationship between metabolic syndrome structure and gastroesophageal reflux disease development and treatment outcome

Tatiana M. Semikina, Marina A. Kunitsyna, Elena I. Kashkina, Elena V. Zhukova

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia
pelagia83@mail.ru

Abstract

Aim. The relationship between GERD morbidity and treatment outcome of patients with obesity was analyzed taking into account metabolic syndrome structure.

Materials and methods. 101 patients with duration of a disease from one to ten years were under the supervision. GERD provisional diagnosis was determined according to the recommendations of Mayo Clinic and Montreal – 2006 GERD consensus. The endoscopic examination was performed using the Olimpus XQ-40 endoscope. Body mass index was determined by formula $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height (cm)}$. Quantitative evaluation of adherence to treatment was carried out using KOP-25 questionnaire (N.A. Nikolaev, Yu.P. Skirdenko, 2018).

Results. It was found that erosive GERD in most cases (44.2%) had the third characteristics group of metabolic syndrome (obesity + DM2 + arterial hypertension + lipid storage disease). Nonerosive GERD did not have clearly expressed relationship with the metabolic syndrome structural characteristics. In terms of GERD relapse development in obese patients within the next nine months, the worst combination is arterial hypertension + lipid storage disease + poor adherence, regardless of supporting therapy type.

Conclusion. The conducted studies have shown that the risk of erosive GERD manifestation of obese patients is largely associated with diabetes mellitus type 2 in metabolic syndrome structure and arterial hypertension against the background of lipid storage disease. It is found that GERD patients' high adherence to treatment significantly increases the effectiveness of supporting therapy if there is arterial hypertension or diabetes mellitus only in the metabolic syndrome structure whereas the same becomes less significant if there is a combination of both of them.

Key words: gastro-esophageal reflux disease, obesity, diabetes mellitus type 2.

For citation: Semikina T.M., Kunitsyna M.A., Kashkina E.I., Zhukova E.V. Relationship between metabolic syndrome structure and gastro-esophageal reflux disease development and treatment outcome. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 67–70. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0037

Введение

Метаболический синдром (МС) – это симптомокомплекс, в 80–90% случаев сопровождающийся ожирением и проявляющийся нарушением обмена жиров и углеводов, повышением артериального давления [1, 2]. Выделение МС для клинической практики имеет особую значимость, так как он представляет собой набор факторов риска для развития различных заболеваний и накладывает существенный отпечаток на их течение, в том числе и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [3, 4].

Существует несколько вариантов МС в зависимости от количества и качественной комбинации его компонентов. Среди них можно выделить три основные формы течения ГЭРБ на фоне ожирения. Первый вариант – наличие ГЭРБ + артериальной гипертензии (АГ) с учетом особенностей липидного обмена. Второй вариант – ГЭРБ + сахарный диабет 2-го типа (СД 2) + другие компоненты МС. Третий вариант – ГЭРБ + АГ + СД 2 + нарушение липидного обмена [5, 6].

Таким образом, представляет интерес рассмотрение особенностей клинического течения ГЭРБ на фоне ожирения не в общем плане, а с учетом наличия определенной структуры МС.

Цель исследования – изучить особенности течения и результаты лечения ГЭРБ у больных на фоне ожирения.

Материалы и методы

Под наблюдением находился 101 больной ГЭРБ с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет. Предварительный диагноз ГЭРБ устанавливался согласно рекомендациям клиники Мэйо и Монреальского консенсуса (2006 г.). Использовалась классификация ГЭРБ, принятая на 9-й Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам 2001 г.). Эндоскопическое обследование производилось с помощью эндоскопа Olimpus XQ-40. Степень поражения пищевода оценивалась по классификации Savary–Miller (1978 г.). Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост (см²). Инсулинорезистентность определяли с помощью индекса НОМА-IR по формуле НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л × инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5 (D.R. Matthews, 1985 г.). Количественную оценку приверженности

лечению определяли с помощью опросника КОП-25 (Н.А. Николаев, Ю.П. Скирденко, 2018 г.).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием SPSS 17.0. Для описания количественных признаков, имеющих нормальное распределение, указывали среднее значение и среднее отклонение (M±m). Для оценки достоверности использовался параметрический t-критерий Стьюдента. Корреляционный анализ осуществляли с помощью критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены особенности клинического течения ГЭРБ с учетом структуры МС. Как следует из табл. 1, в целом на фоне ожирения среди больных ГЭРБ достоверно чаще встречались пациенты с эрозивным течением заболевания при выраженности эзофагита степени А (61 больной, или 60,3% от общего числа обследованных). Важно отметить, что при эрозивной ГЭРБ степени А в большинстве случаев (44,2%) встречалась третья группа признаков МС (ожирение + СД 2 + АГ + нарушение липидного обмена), в то время как вторая и первая структура признаков зарегистрированы у 36,0 и 19,6% больных соответственно. Аналогичная ситуация наблюдалась и при эрозивной ГЭРБ степени В. Неэрозивная форма ГЭРБ не имела четко выраженной взаимосвязи со структурными характеристиками МС. В частности, при неэрозивной ГЭРБ структура 1-й группы МС (ожирение + АГ + нарушение липидного обмена) зарегистрирована в 34,7% случаев, структура 2-й группы (ожирение + СД 2 + нарушение липидного обмена) – у 26,0% обследованных и 3-я группа компонентов МС – у 30,4% больных (p>0,05).

В связи с хронической природой ГЭРБ необходимость проведения поддерживающей терапии после достижения ее клинической ремиссии считается общепризнанной [7]. С этой целью в настоящее время в большинстве случаев назначаются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [8]. После выбора препарата или группы препаратов следующей задачей, которую необходимо решить, является определение схемы проведения поддерживающей терапии (выбор оптимальной дозы, режим и сроки приема).

Таблица 1. Распределение больных ГЭРБ на фоне ожирения с учетом структуры МС
Table 1. Distribution of obese patients with GERD based on the structure of metabolic syndrome components

Структура компонентов МС	Частота встречаемости у больных ГЭРБ различных компонентов МС с учетом тяжести заболевания					
	неэрозивная (n=23)		эрозивная А (n=61)		эрозивная В (n=17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я группа (ожирение + АГ + нарушение липидного обмена)	9	34,7	12	19,6	4	23,5
2-я группа (ожирение + СД 2 + нарушение липидного обмена)	6	26,0	22	36,0	6	35,2
3-я группа (ожирение + СД 2 + АГ + нарушение липидного обмена)	8	30,4	27	44,2*	7	41,1*

*Достоверность различий с 1-й группой (p<0,05).

Таблица 2. Эффективность различных схем поддерживающей терапии у больных ГЭРБ с учетом структуры МС
Table 2. Effectiveness of various supportive treatment regimens in patients with GERD based on the structure of metabolic syndrome components

Схема поддерживающей терапии	n	Частота рецидивов ГЭРБ с учетом структуры МС в течение 9 мес после наступления клинической ремиссии заболевания					
		1-я группа (ожирение + АГ + нарушение липидного обмена)		2-я группа (ожирение + СД 2 + нарушение липидного обмена)		3-я группа (ожирение + АГ + СД 2 + нарушение липидного обмена)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ИПП в полной дозе 1 раз в день	22	1	4,5	1	4,5	3	12,0
ИПП в половинной дозе 1 раз в день	25	3	12,0	1	4,0	4	16,0
ИПП в полной дозе через 1 день	24	3	12,5	2	8,3	3	12,5
ИПП в полной дозе по требованию	30	4	13,3	2	6,6	8	26,6

Таблица 3. Частота рецидивов ГЭРБ на фоне приема ИПП в качестве поддерживающей терапии с учетом структуры МС и приверженности лечению
Table 3. Recurrence rate of GERD in patients receiving PPI as a supportive treatment based on the structure of metabolic syndrome components

Структура компонентов МС	n	Частота рецидивов ГЭРБ с учетом приверженности больных лечению					
		слабая		средняя		сильная	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я группа (ожирение + АГ + нарушение липидного обмена)	11	8	72,7*	2	18,1	1	9,3
2-я группа (ожирение + СД 2 + нарушение липидного обмена)	6	2	33,3	4	66,7*	–	–
3-я группа (ожирение + СД 2 + АГ + нарушение липидного обмена)	18	7	38,8	7	38,8	4	22,2*

*Достоверность различий с другими группами ($p < 0,05$).

Для сравнительной оценки эффективности поддерживающей терапии у больных ГЭРБ на фоне ожирения с учетом структуры МС были выбраны следующие формы приема препаратов ИПП: ежедневно в полной дозе и половинной дозе, прием препаратов в полной дозе через день, прием препаратов по требованию (табл. 2).

Как следует из табл. 2, наиболее эффективной схемой поддерживающей терапии в течение 9 мес, независимо от структуры МС, оказался прием ИПП в полной дозе 1 раз в день. При этой схеме лечения суммарно количество рецидивов ГЭРБ за указанный период времени по всем группам МС в целом не превысило 21,0%. Прием ИПП в половинной дозе 1 раз в день незначительно повышал общее количество рецидивов до 32,0%. Статистически значимых различий в количестве рецидивов при приеме ИПП в полной дозе через день по сравнению с приемом ежедневно и в половинной дозе не отмечалось. Следует отметить, что при приеме ИПП по требованию количество рецидивов у больных ГЭРБ на фоне ожирения, независимо от структуры МС, существенно возрастает. В данной группе за 9 мес наблюдения рецидивы ГЭРБ зарегистрированы у 46,5% больных из 30 находившихся под наблюдением.

При более детальном анализе представленных в таблице данных с учетом структуры МС можно отметить, что наибольшее количество рецидивов ГЭРБ у больных с ожирением регистрировалось в 3-й группе больных, имеющих следующую структуру МС – ожирение + АГ + СД 2 + нарушение липидного обмена. Если в среднем по всей группе

обследованных количество рецидивов ГЭРБ составило 34,6%, то максимальное число обострений – 67,1% регистрировалось при структуре МС, характерного для 3-й группы (ожирение + АГ + СД 2 + нарушение липидного обмена), а минимальное – во 2-й группе (ожирение + СД 2 + нарушение липидного обмена) – 23,9%. Рассматривая эффективность применения поддерживающей терапии препаратами ИПП у больных ГЭРБ, следует отметить, что она определяется не только схемой ее проведения, но и приверженностью больных лечению. В связи с указанными данными, нами была произведена комплексная оценка влияния структуры МС, приверженности лечению у больных ГЭРБ на эффективность поддерживающей терапии препаратами ИПП без учета схемы их применения (табл. 3).

Анализ представленных в табл. 3 данных показывает, что наиболее неблагоприятным сочетанием в плане развития в ближайшие 9 мес рецидива ГЭРБ на фоне ожирения является наличие АГ + липидного обмена + низкой приверженности лечению. У данного контингента больных обострения ГЭРБ в течение 3 мес зарегистрированы в 72,8% случаев. Вторым по значимости риском развития рецидива ГЭРБ было сочетание ожирения с СД 2 и средней приверженностью лечению – в данной группе зарегистрировано 66,7% обострений заболевания. Важно отметить, если в 1-й и 2-й группах, представленных в табл. 3, большинство случаев рецидивов заболевания регистрировалось при слабой или средней приверженности лечению, то в 3-й группе данная закономерность нару-

шалась. Как следует из табл. 3, при низкой приверженности лечению зарегистрировано 38,8% обострений, при средней – 38,8% и при сильной – 22,2% (различия статистически незначимы, $p > 0,05$). Суммируя полученные данные, можно сделать следующее заключение. Высокая приверженность лечению играет существенную роль в достижении хороших результатов поддерживающей терапии у больных ГЭРБ на фоне ожирения в сочетании с АГ или СД 2, но при наличии у больного одновременно и АГ, и СД 2 в структуре МС значимость высокой приверженности лечению снижается.

Заключение

Проведенные исследования показали, что риск манифестации ГЭРБ в эрозивной форме у лиц с ожирением в значительной мере ассоциирован с наличием в структу-

ре МС СД 2 и АГ на фоне нарушений липидного обмена. Установлено, что высокая приверженность лечению у больных ГЭРБ существенно повышает эффективность поддерживающей терапии при наличии в структуре МС только АГ или СД 2 и становится менее значимой при их сочетании. Установленные данные могут выступать в качестве прогностических критериев для оценки тяжести течения ГЭРБ у конкретного человека при ее развитии на фоне ожирения. Впервые показано, что анализ структуры МС при сочетанном течении ожирения и ГЭРБ является значимым фактором для выбора наиболее эффективной формы поддерживающей терапии в плане противорецидивного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии. *Лечащий врач*. 2003; 10: 24–8. [Adasheva T.V., Demicheva O.Iu. *Metabolicheskii sindrom – osnovy patogeneticheskoi terapii. Lechashchii vrach*. 2003; 10: 24–8 (in Russian)].
2. Бугрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2004; 1: 10–3. [Bugrova S.A., Dzgoeva F.Kh. *Vistseral'noe ozhirenie – kluichevoe zveno metabolicheskogo sindroma. Ozhirenie i metabolizm*. 2004; 1: 10–3 (in Russian)].
3. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2014. [Gastroezofageal'naiya refluksnaia bolezni'. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu. Rossiiskaia gastroenterologicheskaiya assotsiatsiia*. Pod red. V.T. Ivashkina. Moscow, 2014 (in Russian)].
4. Бордин Д.С. Патогенетические основы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Диагностика и лечение. *Вестник семейной медицины*. 2013; 1: 36–40. [Bordin D.S. *Patogeneticheskie osnovy razvitiia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Diagnostika i lechenie. Vestnik semeinoi meditsiny*. 2013; 1: 36–40 (in Russian)].
5. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома. *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2008; 1: 26–35. [Korochina I.E. *Gastroenterologicheskie aspekty metabolicheskogo sindroma. Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolonoproktologii* 2008; 1: 26–35 (in Russian)].
6. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308–28.
7. Yang Y-X, Metz DC. Безопасность лечения ингибиторами протонной помпы. *Клиническая Гастроэнтерология и Гепатология. Русское издание*. 2010; 3 (6): 342–53. [Yang Y-X, Metz DC. *Bezopasnost' lecheniia ingibitorami protonnoi pompy. Klinicheskaiya Gastroenterologiya i Gepatologiya. Russkoe izdanie*. 2010; 3 (6): 342–53 (in Russian)].
8. Pace F, Tonini M, Pallotta S. Systematic review: maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (2): 195–204.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Семикина Татьяна Михайловна – соискатель каф. госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: pelagia83@mail.ru

Tatiana M. Semikina – Doctoral candidate, Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: pelagia83@mail.ru

Куницына Марина Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»

Marina A. Kunitsyna – D. Sci. (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University

Кашкина Елена Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»

Elena I. Kashkina – D. Sci. (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University

Жукова Елена Викторовна – соискатель каф. госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»

Elena V. Zhukova – Doctoral candidate, Razumovsky Saratov State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021

Почему применение ингибитора НГЛТ-2/НГЛТ-1 канаглифлозина может иметь дополнительные гликемические и негликемические преимущества у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа?

Т.Ю. Демидова, А.С. Кочина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

В статье представлен обзор литературы на тему роли натрий-глюкозного котранспортера 1 типа (НГЛТ-1) в различных тканях здорового организма, а также в организме пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, хронической почечной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью, ожирением. Рассмотрены механизмы действия НГЛТ-1 на биохимическом уровне, приведены результаты клинических исследований ингибирования НГЛТ-1 на примере канаглифлозина – ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа с дополнительной активностью в отношении НГЛТ-1.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, ожирение, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 1 типа, канаглифлозин.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кочина А.С. Почему применение ингибитора НГЛТ-2/НГЛТ-1 канаглифлозина может иметь дополнительные гликемические и негликемические преимущества у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа? FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 71–76. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0038

Why can the use of Canagliflozin, the SGLT1/SGLT2 inhibitor, have additional glyceamic and non-glyceamic benefits in patients with type 2 diabetes mellitus?

Tatiana Y. Demidova, Anna S. Kochina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
t.y.demidova@gmail.com

Abstract

The article presents a review on the role of type 1 sodium-glucose cotransporter (SGLT-1) in various tissues of a healthy body as well as in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, chronic renal failure, chronic cardiac failure and obesity. The biochemical mechanisms of SGLT-1 effect are considered, there are also given the results of different clinical trials with SGLT-1 inhibition using canagliflozin as SGLT-2 inhibitor with additive effect on SGLT-1 blocking.

Key words: diabetes mellitus, hyperglycemia, obesity, sodium-glucose cotransporter 2, canagliflozin.

For citation: Demidova T.Y., Kochina A.S. Why can the use of Canagliflozin, the SGLT1/SGLT2 inhibitor, have additional glyceamic and non-glyceamic benefits in patients with type 2 diabetes mellitus? FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 71–76. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0038

Введение

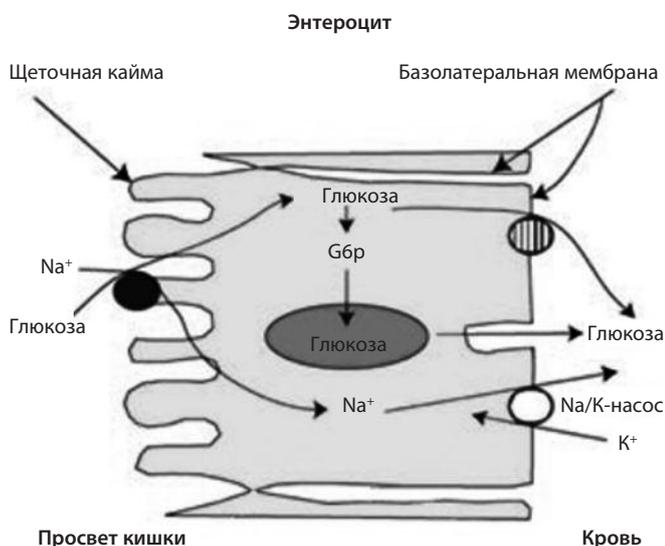
Перспективным классом сахароснижающих препаратов в настоящее время являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2). Их кардиопротективный и гипогликемический эффекты, безопасность и эффективность применения подтверждаются множеством клинических исследований, что позволяет успешно применять препараты этой группы в клинической практике. Наряду с препаратами, селективно ингибирующими НГЛТ-2, не менее перспективным классом являются комбинированные ингибиторы НГЛТ-2 и натрий-глюкозного котранспортера 1-го типа (НГЛТ-1). Сахароснижающий эффект ингибирования НГЛТ-2, реализуемый за счет снижения реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почки, потенцируется уменьшением всасывания глюкозы в тонкой кишке за счет ингибирования НГЛТ-1 в клетках эпителия.

Роль НГЛТ-1 в организме

Наиболее изученная функция НГЛТ-1 – активный транспорт глюкозы через мембрану щеточной каймы эпителия тонкой кишки. Молекулы НГЛТ-1 осуществляют транспорт двух ионов натрия и одной молекулы глюкозы через щеточную кайму мембраны энтероцита. За счет энергии переноса ионов натрия внутрь клетки по градиенту концентрации молекулы глюкозы накапливаются в энтероците. Натрий, попадающий в клетку, транспортируется за ее пределы натрий-калиевым насосом в базолатеральной мембране, тем самым создавая энергетический потенциал для накопления глюкозы в энтероците (рис. 1). Котранспорт натрия и глюкозы относится к вторично-активному, так как градиент ионов натрия создается благодаря работе натрий-калиевой АТ-Фазы или натрий-калиевого насоса. Иными словами, транспорт глюкозы регулируется на-

Рис. 1. Схема всасывания глюкозы из просвета тонкой кишки в кровь [1].

Fig. 1 A model for glucose absorption across the small intestine [1].



правлением и величиной градиента ионов натрия вокруг мембраны [1].

Котранспорт глюкозы и ионов натрия был впервые упомянут R. Crane в 1961 г., а затем подтвержден и подробно описан S. Schutz и P. Curran [2]. Фокус роли НГЛТ-1 в кишечнике долгое время был направлен исключительно на лечение мальабсорбции и диареи, учитывая способность глюкозы активировать всасывание натрия и воды в тонкой кишке [1]. В последние несколько лет активно изучаются свойства кишечного НГЛТ-1 с точки зрения влияния на всасывание углеводов и возможности воздействия на него с целью управления гликемией.

В соответствии с данными некоторых исследований, экспрессия НГЛТ-1 также происходит в ткани сердца. Так, например, S. Banerjee и соавт. доказали наличие НГЛТ-1 в саркомере кардиомиоцитов как на модели животных, так и у человека [3].

По данным Z. Lubing, исследовавшего концентрации НГЛТ-1 и НГЛТ-2 в различных тканях человеческого организма, наиболее активная экспрессия НГЛТ-1 происходит в ткани тонкой кишки, а НГЛТ-2 – в почках. Экспрессия НГЛТ-2 распространена в большем количестве тканей и более активна, чем экспрессия НГЛТ-1. Тем не менее автор подчеркивает, что наличие НГЛТ-1 во многих других тканях еще может быть идентифицировано, а обнаруженная активная экспрессия НГЛТ-1 в сердечной ткани позволяет судить о значительной роли НГЛТ-1 в метаболизме кардиомиоцитов [4].

На сегодняшний день имеются данные о присутствии мРНК НГЛТ-1 в кишечнике, трахее, почках, сердце, мозге, яичках и предстательной железе [1].

НГЛТ-1 в кардиомиоцитах

Экспрессия НГЛТ-1 была обнаружена в кардиомиоцитах здоровых людей в исследовании A. Di Franco. Также было отмечено значительное увеличение экспрессии

НГЛТ-1 при ишемии или сердечной недостаточности. В аналогичных образцах ткани экспрессии НГЛТ-2 обнаружено не было, что позволяет исследователям сделать вывод о НГЛТ-1 как о мишени воздействия для кардиопротективных препаратов в отличие от НГЛТ-2 [5].

В исследовании H. Kondo была выявлена прямая зависимость уровня НГЛТ-1 от активности НАДФН-оксидазы в кардиомиоцитах человека. При этом было исключено влияние сердечной недостаточности, а также возраста, пола, стажа курения, наличия сахарного диабета (СД) или артериальной гипертензии на результаты исследования, что позволяет предположить наличие связи между повышением НГЛТ-1 и окислительным стрессом в сердечной ткани [6].

Исследование S. Banerjee на мышцах показало, что при СД 2-го типа или ишемии в сердечной ткани концентрация НГЛТ-1 повышалась. В этом же исследовании был измерен уровень НГЛТ-1 через 30 мин после введения инсулина и через 30 мин после введения лептина. В первом случае изменений уровня НГЛТ-1 отмечено не было, однако после введения лептина наблюдалось семикратное увеличение концентрации НГЛТ-1 в кардиомиоцитах мышечной ткани. Таким образом, авторами был сделан вывод о наличии НГЛТ-1 в саркомере кардиомиоцитов и об участии НГЛТ-1 в транспорте глюкозы в кардиомиоциты в ответ на некоторые гормональные стимулы [3].

НГЛТ-1 при сахарном диабете

В исследовании J. Duerg было обнаружено, что у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с контрольной группой в 3–4 раза были увеличены уровни НГЛТ-1 и GLUT-5 в щеточной кайме энтероцитов. Наряду с этим у пациентов с диабетом было отмечено двукратное увеличение активности ферментов, участвующих в экспрессии белка в щеточной кайме, а также трехкратное увеличение количества мРНК GLUT-5 и GLUT-2 в слизистой оболочке. В качестве вывода из исследования высказано предположение о том, что у пациентов с диабетом увеличена абсорбция глюкозы в кишечнике благодаря усилению синтеза белков-транспортёров глюкозы, а также некоторым структурным изменениям мембраны энтероцитов [7].

R. Lambert и соавт. показали, что транспорт натрия и глюкозы усилен в сердечной ткани у пациентов с СД 2-го типа. К полученному выводу авторы пришли, оценивая влияние СД на продукцию НГЛТ-1 в сердце человека с использованием вестерн-блоттинга. Было обнаружено, что уровень НГЛТ-1 в сердечной ткани повышен у пациентов с СД 2-го типа в сравнении с группой здоровых людей. Также примечательно, что в группе пациентов с СД 2-го типа уровень сердечного НГЛТ-1 у пациентов с ожирением повышен в сравнении с пациентами с нормальной массой тела. У пациентов с СД и почечной недостаточностью независимо от наличия ожирения также отмечалось повышение сердечного НГЛТ-1 [8].

Влияние ингибиторов НГЛТ-1 на функцию почек

В исследовании влияния канаглифлозина на функцию почек у пациентов, получающих метформин, были под-

тверждены ренопротективные свойства канаглифлозина [9]. В группе пациентов, получающих 300 мг канаглифлозина по сравнению с группами пациентов, получающих глимепирид и канаглифлозин в дозировке 100 мг, были существенно снижены темпы прогрессирования хронической почечной недостаточности как в группе пациентов с СД 2-го типа без альбуминурии, так и у тех, у кого альбумин-креатининовое соотношение изначально было больше 30 мг/г. У пациентов, получавших канаглифлозин в дозировке 100 мг и 300 мг, альбумин-креатининовое соотношение спустя 2 года от начала терапии оказалось соответственно на 31,7 и 49,3% ниже, чем у пациентов, получающих глимепирид, как в группе здоровых людей, так и у тех, у кого альбумин-креатининовое соотношение изначально было больше 30 мг/г. Исследователи делают вывод о том, что ренопротективный эффект канаглифлозина дозозависим, однако не связан с его сахароснижающим эффектом [10].

При изучении влияния канаглифлозина на пациентов с хронической почечной недостаточностью со скоростью клубочковой фильтрации от 30 до 50 мл/мин/1,73 м² и СД 2-го типа было выяснено, что прием канаглифлозина снижал показатели гликированного гемоглобина. Эффект сравнивался у групп, получающих плацебо, канаглифлозин в дозировках 100 и 300 мг, и оказался наиболее выраженным среди пациентов, получающих по 300 мг канаглифлозина (-0,33, -0,44 и -0,03% для групп, получающих 100 мг канаглифлозина, 300 мг канаглифлозина и плацебо соответственно) [11].

Была проведена оценка возможного влияния канаглифлозина на продукцию кишечной микрофлорой уремиических токсинов у мышей, были исследованы уровни паракрезил сульфата (ПКС), индоксил сульфата (ИС), триметиламин N-оксида (ТМАО), связанных с жизнедеятельностью кишечной микробиоты [12], а также симметричного диметиларгинина (СДМА), асимметричного диметиларгинина (АДМА) и гуанидиносукцината (ГС), плазменные уровни которых не зависят от состояния микробиоты кишечника [13]. В результате исследования было отмечено существенное снижение уровней ПКС и ИС у группы мышей с почечной недостаточностью, получающих канаглифлозин, в сравнении с группой с почечной недостаточностью. Уровень ТМАО у обеих групп с почечной недостаточностью превышал таковой у здоровых мышей, однако не отличался у группы, получающей канаглифлозин, от группы, не получающей лечения. Уровни не зависящих от состояния микробиоты кишечника уремиических токсинов (АДМА, СДМА, ГС) были ниже у мышей с почечной недостаточностью, получающих канаглифлозин, чем у группы с почечной недостаточностью без лечения. Авторы считают, что данные протективные эффекты канаглифлозина могут быть связаны с его ингибирующей активностью в отношении НГЛТ-1 кишечника [14].

Влияние ингибирования НГЛТ-1 на кишечную микробиоту

Также в исследовании Е. Mishima было оценено влияние канаглифлозина на короткоцепочечные жирные

кислоты (КЦЖК). Было исследовано содержимое слепой кишки на предмет наличия КЦЖК у тех же групп мышей. Канаглифлозин способствовал увеличению содержания КЦЖК (ацетата, бутирата и пропионата) у мышей с почечной недостаточностью. Аналогичным образом в этой группе наблюдалось повышение уровня лактата, который связан с жизнедеятельностью кишечной микробиоты [12]. Для исследования влияния ингибирующих НГЛТ-1 свойств канаглифлозина на мышей с почечной недостаточностью был измерен уровень остаточных углеводов в содержимом слепой кишки после пероральной нагрузки сахарозой. Через 5 ч после получения мышами сахарозы уровень остаточной глюкозы в слепой кишке в группе мышей, получивших 10 мг канаглифлозина, был существенно выше, чем в контрольной группе, что позволяет сделать вывод о том, что канаглифлозин способствует уменьшению всасывания углеводов в тонкой кишке [14].

Было проведено исследование влияния опосредованного канаглифлозином ингибирования НГЛТ-1 на кишечную микробиоту. В группах мышей с почечной недостаточностью было увеличено количество *Bacteroidetes* и *Bifidobacterium* и снижено количество *Firmicutes* и *Oscillospira*. Продемонстрировано, что канаглифлозин значительно изменял состав микробиоты при хронической болезни почек, возвращая ее по ряду показателей к таковому у здоровых животных [14].

Канаглифлозин как ингибитор НГЛТ-2 с дополнительной блокирующей активностью в отношении и НГЛТ-1

В исследовании D. Polidori на людях, не имеющих метаболических расстройств, была продемонстрирована эффективность канаглифлозина в отношении терапии постпрандиальной гликемии. Препарат показал снижение всасывания глюкозы в тонкой кишке по сравнению с контрольной группой на 31% через 1 ч и на 20% через 2 ч после приема пищи, однако в интервале от 2 до 6 ч скорость всасывания глюкозы вновь повысилась таким образом, что за общий период 0–6 ч разница между всасыванием глюкозы в просвете тонкой кишки в двух группах составила всего 6%. Авторы делают вывод о снижении всасывания глюкозы из содержимого тонкой кишки в первые 2 ч после приема канаглифлозина, а также об отсутствии связи эффекта канаглифлозина и синдрома мальабсорбции [15].

Н. Roadboard и соавт. исследовали влияние канаглифлозина на пациентов с СД 1-го типа в качестве дополнения к инсулинотерапии. Данные, полученные благодаря непрерывному мониторингованию глюкозы, говорили о том, что значения гликемии пациентов, получающих канаглифлозин в дозировках 100 мг и 300 мг, дольше находились в целевом диапазоне (от 3,9 до 10 ммоль/л), чем у группы, получавшей плацебо (11,6, 10,1 и -3,5% соответственно), а время, когда значения гликемии превышали целевой диапазон, уменьшилось на 12,7 и 7,6% у пациентов, получавших канаглифлозин 300 мг и 100 мг соответственно, и увеличилось на 5,7% у получавших

Рис. 2. Изменения количества времени в процентах, проведенного в пределах, выше и ниже целевого диапазона гликемии по данным непрерывного мониторинга глюкозы.

Fig. 2. Change from baseline in the percentage of time spent within, above, and below target as measured by CGM.

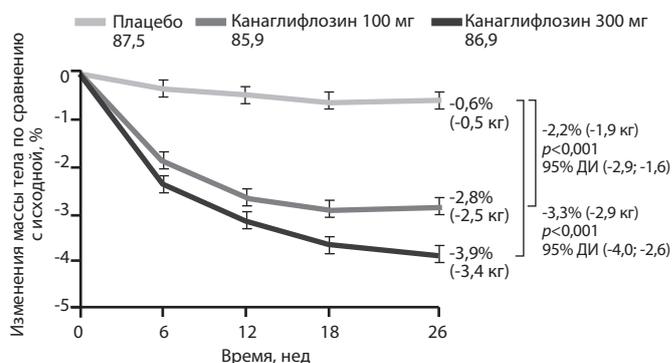


плацебо. Значения ниже целевого диапазона по сравнению с исходными наблюдались у получающих плацебо и 300 мг канаглифлозина соответственно на 2,3 и 2,6% реже, а в группе получающих 100 мг канаглифлозина – на 1,1% чаще (рис. 2). Также было отмечено повышение удовлетворенности пациентов качеством жизни (по результатам «Опросника удовлетворенности лечением при диабете»). Тем не менее авторы подчеркивают, что канаглифлозин по-прежнему не применяется для лечения пациентов с СД 1-го типа [16].

По результатам исследования T. Hira, изучавшего влияние канаглифлозина в различных дозировках на мышей с ожирением и СД 2-го типа, важная роль в регуляции веса у пациентов, получающих канаглифлозин, принадлежит потере калорий в процессе образования мочи и избыточной экскреции глюкозы при гипергликемических состояниях вследствие ингибирования НГЛТ-2 [17]. Однако в ходе исследования было выявлено повышение продукции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и снижение продукции глюкозозависимого инсулиноподобного пептида (ГИП) вследствие приема канаглифлозина. Данные о том, что ГПП-1 участвует в регуляции пищевого поведения, а также о применении аналогов ГПП-1 с целью терапии ожирения позволяют сделать вывод о положительном эффекте канаглифлозина на снижение массы тела через усиление продукции ГПП-1 [18]. Напротив, ГИП может способствовать повышению массы тела за счет усиления всасывания жиров в просвете кишечника [19]. Таким образом, ингибирование НГЛТ-1 играет роль в профилактике или лечении ожирения путем регуляции секреции ГПП-1 и ГИП [17].

Рис. 3. Изменения массы тела у пациентов, принимающих канаглифлозин 100 мг, 300 мг и плацебо.

Fig. 3. Change in body weight in patients receiving canagliflozin 100 mg, 300 mg and placebo.

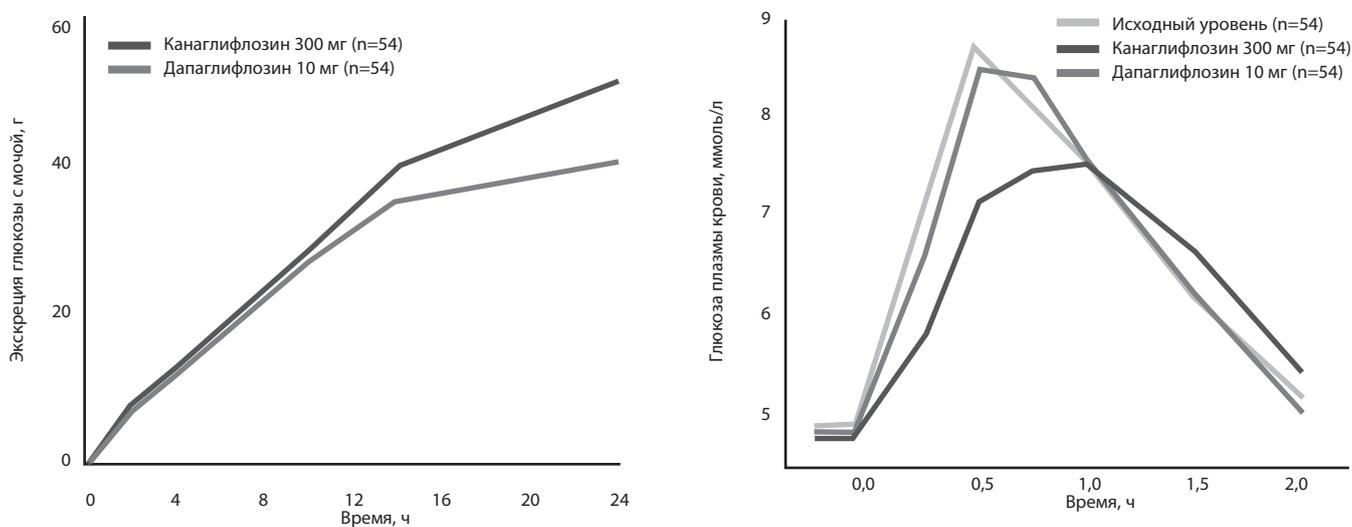


Дозозависимый эффект канаглифлозина

В исследовании влияния канаглифлозина в дозировках 100 и 300 мг на пациентов с СД 2-го типа, получавших препараты метформина и препараты сульфонилмочевины и не достигших удовлетворительного гликемического контроля, был обнаружен дозозависимый эффект препарата относительно улучшения показателей гликированного гемоглобина и снижения веса, что позволяет исследователям назвать канаглифлозин терапевтической опцией для таких пациентов. При оценке массы тела пациентов были получены следующие результаты: снижение на 2,2% (1,9 кг) и 3,3% (2,9 кг) зафиксировано в группах, получавших канаглифлозин 100 мг и 300 мг соответ-

Рис. 4. Влияние лечения канаглифлозином 300 мг и дапаглифлозином 10 мг в течение 4 дней на экскрецию глюкозы с мочой и глюкозу плазмы крови.

Fig. 4. Effects of 4 days of treatment with canagliflozin 300 mg versus dapagliflozin 10 mg on urinary glucose excretion and plasma glucose level.



ственно, в сравнении с группой плацебо (рис. 3). Также к 26-й неделе исследования средние показатели глюкозы плазмы натощак оказались на 2,0 и 2,4 ммоль/л меньше в группах пациентов, получавших канаглифлозин 100 мг и 300 мг соответственно в сравнении с группой получавших плацебо пациентов [20]. В исследовании канаглифлозина в дозировках 50, 100 и 300 мг был также подтвержден дозозависимый эффект, была отмечена хорошая переносимость препарата участниками исследования [21].

При оценке гипогликемических свойств канаглифлозина и дапаглифлозина в максимально разрешенных дозах (300 мг и 10 мг соответственно) на здоровых людях было обнаружено, что оба препарата одинаково эффективно подавляют активность НГЛТ-2, однако канаглифлозин способствовал более эффективному снижению постпрандиальной гликемии, а также экскреции глюкозы с мочой, чем дапаглифлозин (рис. 4). Вывод о том, что более эффективное снижение постпрандиальной гликемии при приеме канаглифлозина обусловлено его свойством ингибировать еще и НГЛТ-1, сделан на основании обнаружения большей концентрации канаглифлозина

по сравнению с дапаглифлозином в просвете кишечника в постпрандиальном периоде [22].

Заключение

Применение препаратов с ингибирующей активностью в отношении НГЛТ-1 может стать перспективным направлением в лечении СД 2-го типа. Имеющиеся на сегодняшний день данные о наличии НГЛТ-1 в стенке тонкой кишки и миокарде, а также об особенностях их функционирования при СД и ожирении позволяют рассматривать ингибиторы НГЛТ-1 как лекарственные препараты с кардиопротективным и сахароснижающим эффектами. Канаглифлозин является уникальным представителем группы ингибиторов НГЛТ-2, поскольку, помимо высокой ингибирующей активности в отношении НГЛТ-2, он также в определенной мере обладает свойствами блокатора НГЛТ-1, что может способствовать дополнительному снижению гликемии, массы тела, а также иметь аддитивный эффект в отношении кардио- и нефропротекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007; 261(1): 32–43. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x
- Schultz SG, Curran PF. Coupled transport of sodium and organic solutes. *Physiol Rev* 1970; 50(4): 637–718. DOI: 10.1152/physrev.1970.50.4.637
- Banerjee SK, McGaffin KR, Pastor-Soler NM, Ahmad F. SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states. *Cardiovasc Res* 2009; 84(1): 111–8. DOI: 10.1093/cvr/cvp190
- Zhou L, Cryan EV, D'Andrea MR et al. Human cardiomyocytes express high level of Na⁺/glucose cotransporter 1 (SGLT1). *J Cell Biochem* 2003; 90(2): 339–46. DOI: 10.1002/jcb.10631
- Di Franco A, Cantini G, Tani A et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: A new potential pharmacological target. *Int J Cardiol* 2017; 243: 86–90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.032. Epub 2017 May 9. PMID: 28526540.
- Kondo H, Akoumianakis I, Badi I et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. *Eur Heart J* 2021; ehab420. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab420
- Dyer J, Wood IS, Palejwala A et al. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G241–8.
- Lambert R, Srodulski S, Peng X et al. Intracellular Na⁺ Concentration ([Na⁺]_i) Is Elevated in Diabetic Hearts Due to Enhanced Na⁺–Glucose Cotransport. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(9): e002183. DOI: 10.1161/JAHA.115.002183
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382(9896): 941–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60683-2

10. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M et al. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(1): 368–75. DOI: 10.1681/ASN.2016030278
11. Yale JF, Bakris G, Cariou B et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(5): 463–73. DOI: 10.1111/dom.12090
12. Lin CJ, Pan CF, Chuang CK et al. p-Cresyl sulfate is a valuable predictor of clinical outcomes in pre-ESRD patients. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 1–7. DOI: 10.1155/2014/526932
13. Mishima E, Fukuda S, Mukawa C et al. Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach. *Kidney Int* 2017; 92: 634–45. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.011
14. Mishima E, Fukuda S, Kanemitsu Y et al. Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 315(4): F824–F833. DOI: 10.1152/ajprenal.00314.2017
15. Polidori D, Sha S, Mudaliar S et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36(8): 2154–61. DOI: 10.2337/dc12-2391
16. Rodbard HW, Peters AL, Slee A et al. The Effect of Canagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, on Glycemic End Points Assessed by Continuous Glucose Monitoring and Patient-Reported Outcomes Among People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(2): 171–80. DOI: 10.2337/dc16-1353
17. Hira T, Koga T, Sasaki K, Hara H. Canagliflozin potentiates GLP-1 secretion and lowers the peak of GIP secretion in rats fed a high-fat high-sucrose diet. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 492(2): 161–5. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.08.031
18. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3(3): 153–65. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.01.004
19. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8(7): 738–42. DOI: 10.1038/nm727
20. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(4): 372–82. DOI: 10.1111/dom.12054
21. Devineni D, Vaccaro N, Polidori D et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a selective inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53(2): 129–38. DOI: 10.5414/CP202218
22. Sha S, Polidori D, Farrell K et al. Pharmacodynamic differences between canagliflozin and dapagliflozin: results of a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(2): 188–97. DOI: 10.1111/dom.12418

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X

Tatiana Y. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X

Кочина Анна Сергеевна – аспирант каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: anna_kochina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6826-5924

Anna S. Kochina – Postgraduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: anna_kochina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6826-5924

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.09.2021

Инвокана®

канаглифлозин

Прими правильное решение



Эффективнее других иНГЛТ-2
в улучшении показателей углеводного обмена¹

Инвокана® – первый в России иНГЛТ-2* с зарегистрированным почечным показанием²

Показана для снижения риска серьёзных сердечно-сосудистых осложнений² у пациентов с СД2

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инвокана®
Инвокана® (канаглифлозин); РУ – ЛП-002977-310521; Лекарственная форма – таблетки, покрытые пленочной оболочкой; Фармакотерапевтическая группа – гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Показания: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии; в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения риска серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта). Для снижения риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией с альбуминурией > 300 мкг/сутки. Противопоказания: гиперчувствительность к канаглифлозину или любому вспомогательному веществу препарата; сахарный диабет 1 типа (СД1); у пациентов, находящихся на диализе; диабетический кетоацидоз (ДКА); печеночная недостаточность тяжелой степени; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; хроническая сердечная недостаточность III – IV функционального класса (по классификации NYHA); беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при ДКА в анамнезе; у пациентов с высоким риском ампутации нижних конечностей на фоне терапии канаглифлозином (у пациентов с СД2 и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или наличием не менее 2-х факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний); у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет); у пациентов, принимающих гипотензивные препараты или «петлевые» диуретики; при артериальной гипотензии в анамнезе. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность. Применение канаглифлозина противопоказано в период беременности и грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь. Препарат Инвокана® следует принимать перорально 1 раз в сутки перед первым приемом пищи. У пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг 1 раз/сут. С целью дополнительного контроля гликемии доза может быть увеличена до 300 мг/сут. У пациентов с рСКФ от 45 до < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендованная доза канаглифлозина составляет 100 мг/сут. Кроме того, препарат может быть назначен в дозе 100 мг/сут у пациентов с рСКФ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м² при наличии альбуминурии > 300 мкг/сут, при этом терапия препаратом Инвокана® в дозе 100 мг может быть продолжена у пациентов до начала диализа или трансплантации почки. В случае пропуска дозы ее следует принять как можно скорее; но не следует принимать двойную дозу в течение одного дня. Побочное действие. К частым и очень частым нежелательным реакциям относятся: гипогликемия в комбинации с инсулином или пролонгированными сульфонилмочевинами; запор, жажда, тошнота; полиурия или поллажурия; инфекция мочевых путей (пиелонефрит и уросепсис отмечались в пострегистрационном периоде); вульвовагинальный кандидоз; баланит, баланопостит; дислипидемия, повышение гематокрита. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные реакции (см полную инструкцию по медицинскому применению препарата). Передозировка. В случае передозировки необходимо проводить обычные поддерживающие мероприятия. Особые указания. Почечная недостаточность: эффективность канаглифлозина зависит от функции почек. Диабетический кетоацидоз (ДКА): следует с осторожностью применять препарат Инвокана® у пациентов с ДКА в анамнезе. Ампутация нижних конечностей: до начала лечения препаратом Инвокана® следует оценить факторы из анамнеза пациента, которые могут увеличить риск ампутации. Гипогликемия при одновременном применении с другими гипогликемическими препаратами: применение канаглифлозина в качестве монотерапии или дополнения к гипогликемическим средствам редко приводило к развитию гипогликемии. Снижение внутрисосудистого объема: канаглифлозин обладает мочегонным действием, вызывая осмотический диурез, что может привести к снижению внутрисосудистого объема. Повышение гематокрита: следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с повышенным гематокритом. Некротический фасциит промежности (гангрена Фурье): сообщения о некротическом фасциите промежности, очень редкой, требующей срочного хирургического вмешательства инфекции, были выявлены в рамках пострегистрационного наблюдения у пациентов с сахарным диабетом, получающих ингибиторы SGLT2. Лабораторный анализ мочи: вследствие механизма действия канаглифлозина, у пациентов, принимающих его, анализ мочи на глюкозу будет давать положительный результат. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациенты должны быть осведомлены о риске возникновения гипогликемии в случае применения канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или препаратами, усиливающими его секрецию, о повышенном риске развития ИР, связанном с увеличением внутрисосудистого объема (постуральное головокружение) и об ухудшении способности управлять транспортными средствами и механизмами при развитии ИР. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: Отпуск по рецепту. Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58 *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции действительна с 31.05.2021 (CDS 16.0)

иНГЛТ – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

1. Zaccardi F et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016 Aug;18(8):783-94.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инвокана® ЛП 002977

RU-INV-00001

MERCK

Владелец регистрационного удостоверения/организация,
принимающая претензии потребителей:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:

Тел.: +7 (495) 755-83-57

Факс: +7 (495) 755-83-58

Пищевой статус пациентов с недостаточной массой тела

Е.А. Бурляева^{1,2}, Т.А. Прунцева¹, Т.Н. Короткова¹, М.М. Семенов¹

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Минобрнауки России, Москва Россия;

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
dr.burlyaeva@gmail.com

Аннотация

Одним из проявлений нарушений пищевого статуса является недостаточная масса тела, возникающая в результате несоответствия энергетической ценности рациона энерготратам организма. Болезни, связанные с недостаточностью питания, выявляются у 10–12% населения. **Цель.** Изучить показатели пищевого статуса у пациентов с недостаточной массой тела.

Материалы и методы. В исследование были включены данные 20 женщин, возраст которых составляет 31,4±11,8 года, с индексом массы тела ниже 18,5 кг/м².

Заключение. Энергетическая ценность суточного рациона у пациентов составила 1981 ккал. У большинства пациентов отмечено недостаточное потребление калия, кальция, магния, железа, витаминов группы В, избыточное потребление фосфора. Большая часть обследованных имела пониженные уровни основного обмена и сниженные показатели жировой массы. В результатах анализов крови отмечалась гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, при сниженных уровнях липопротеинов низкой плотности определялись пониженные уровни кальция.

Ключевые слова: алиментарно-зависимые заболевания, недостаточная масса тела, пищевой статус, состав тела.

Для цитирования: Бурляева Е.А., Прунцева Т.А., Короткова Т.Н., Семенов М.М. Пищевой статус пациентов с недостаточной массой тела. FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 78–82. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0039

Nutritional status in underweight patients

Ekaterina A. Burlyaeva^{1,2}, Tamara A. Prunceva¹, Tatiana N. Korotkova¹, Muradin M. Semenov¹

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia;

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
dr.burlyaeva@gmail.com

Abstract

One of the manifestations of nutritional status disorders is insufficient body weight resulting from a discrepancy between the energy value of the diet and the energy consumption of the body. Diseases associated with malnutrition occur in 10–12% of the population.

Aim. Study the nutritional status indicators in underweight patients.

Materials and methods. The study included data from 20 women, whose age is 31.4±11.8 years, with a body mass index below 18.5 kg / m².

Conclusion. The energy value of the daily diet in patients was 1981 kcal. In most patients, there was an insufficient intake of potassium, calcium, magnesium, iron, B vitamins, and an excessive intake of phosphorus. Most of the surveyed had decreased basal metabolic rate and decreased fat mass. Blood tests showed hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, with decreased levels of low density lipoproteins, and decreased levels of calcium.

Key words: alimentary-dependent diseases, low body weight, nutritional status, body composition.

For citation: Burlyaeva E.A., Prunceva T.A., Korotkova T.N., Semenov M.M. Nutritional status in underweight patients. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 78–82. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0039

Одним из проявлений нарушений пищевого статуса является недостаточная масса тела, возникающая в результате несоответствия энергетической ценности рациона энерготратам организма. Ограничениям в питании и снижению массы тела ниже нормальных показателей часто предшествуют заболевания желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, психические расстройства и расстройства поведения [1–4], которые как могут приводить к снижению массы тела, так и являться его следствием.

По данным Росстата, на 2018 г. недостаточная масса тела зафиксирована у 0,7% мужчин и 1,9% женщин [5]. Не вызывает сомнений то, что недостаточность питания имеет серьезные последствия как для здоровья в целом, так и для восстановления после болезни или хирургического вмешательства. Болезни, связанные с недостаточностью питания, выявляются у 10–12% населения. Молодые люди

стремятся отвечать требованиям моды, ограничивают себя в пище резко и неоправданно или вовсе отказываются от питания, заболевают анорексией, последствия которой очень тяжелы и требуют разностороннего воздействия со стороны медицинского персонала [6].

Организация рационального питания как одного из факторов формирования здорового образа жизни и привнесение режима и структуры питания в соответствие с физиологическими потребностями человека требуют комплексных решений в части обеспечения и систематизации питания. Для изучения механизмов развития алиментарно-зависимых заболеваний и дальнейшего определения рисков их развития у лиц с недостаточностью питания требуется выявление показателей нарушений пищевого статуса.

Цель исследования – изучение показателей пищевого статуса у пациентов с недостаточной массой тела.

Материалы и методы

В исследование включены данные 20 женщин с недостаточной массой тела 1–3-й степени (возраст $31,4 \pm 11,8$ года), у всех обследуемых индекс массы тела (ИМТ) $< 18,5$. Критерием исключения было наличие медицинской документации, подтверждающей состояния и заболевания, которые могли повлиять на достоверность получаемых результатов (например, хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте, заболевания желудочно-кишечного тракта в период обострения, онкологические заболевания и др.).

Измерение антропометрических показателей проводили по стандартным методикам: длину тела (ДТ) измеряли на ростомере BSM370 (InBody, Южная Корея) с точностью до 0,5 см, массу тела (МТ) определяли с точностью до 0,1 кг во время биоимпедансного анализа состава тела. Исследование компонентного состава тела проводили с использованием метода биоимпедансометрии на мультисекторном анализаторе InBody 770 (InBody, Южная Корея). Определяли количество жировой массы, скелетной мускулатуры (как в абсолютных, так и в относительных величинах), общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкости. Исследование проводили натощак или не ранее, чем через 2 ч после приема пищи и/или жидкости, в положении стоя. Соответствие МТ ДТ оценивали по показателю ИМТ, который рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{МТ}, \text{ кг} / \text{ДТ}, \text{ м}^2$. Для оценки соответствия ИМТ нормальным значениям применяли классификацию, рекомендованную Всемирной организацией здравоохранения.

Оценку фактического питания проводили методом частотного анализа при помощи компьютерной программы «Оценка питания», разработанной ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Оценка физической активности

проведена на основании анкетных данных, проанализированных компьютерной программой «Оценка питания», разработанной ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Полученные результаты позволяют дать количественную и качественную характеристику рациона пациента по основным пищевым веществам, витаминам и минералам. Лабораторные исследования проводились в лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», кроме того, проводилась оценка результатов лабораторных исследований на основании представленной пациентами медицинской документации.

Обработку данных выполняли с использованием программ MS Excel 2007 и Statistica 10. Проверка гипотезы о принадлежности закону распределения признаков по критерию Колмогорова–Смирнова, данные представлены в формате $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение, медианные значения, min, max – минимальное и максимальное значение.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования недостаточная масса тела 1-й степени (ИМТ $17,0$ – $18,5 \text{ кг/м}^2$) была выявлена у 21% пациентов, 2-й степени (ИМТ $16,0$ – 17 кг/м^2) – у 36%, 3-й степени (ИМТ до 16 кг/м^2) – у 43%. У большинства пациентов отмечается снижение массы тела преимущественно за счет жирового компонента. Средняя величина основного обмена, рассчитанная по формуле Кетч–Маккардл, составляет 1181 ккал, что значительно ниже средних величин. У 94,1% пациентов показатели жировой массы ниже средних величин, при этом недостаток скелетной мускулатуры имели только 51,0% женщин, а 9,8% – имели показатели скелетной мускулатуры выше средних величин (табл. 1). Такие результаты в большин-

Таблица 1. Показатели ИМТ и компонентного состава тела у пациентов с недостаточной массой тела.

Table 1. BMI and body composition in underweight patients.

Показатели	Медиана	M±m	min	max	Средние величины в популяции, характерные для этой возрастной группы [5]	Доля пациентов (%), с показателями		
						ниже средних величин	соответствует средним величинам	выше средних величин
Длина тела, см	165,0	165,6±6,5	150,0	193,0	161–169	23,4	53,1	23,4
Масса тела, кг	44,5	44,0±6,0	25,8	61,0	55,9–71,5	96,1	3,9	0,0
ИМТ	16,1	16,0±1,7	9,6	18,4	20,6–26,1	100,0	0,0	0,0
Масса скелетной мускулатуры, кг	19,2	19,9±2,7	12,0	26,6	19,3–23,4	51,0	39,2	9,8
Масса скелетной мускулатуры, % по массе тела	43,8	44,1±2,6	37,3	50,5	30,2–37,2	0,0	0,0	100,0
Жировая масса, кг	7,8	8,2±2,9	0,9	14,5	13,3–24,8	94,1	5,9	0,0
Жировая масса, % по массе тела	17,7	17,5±5,1	3,0	29,3	23,9–35,5	91,5	8,5	0,0
Общая жидкость, кг	26,9	27,4±3,4*	17,5	36,9	30,2–35,2	80,4	17,6	2,0
Внутриклеточная жидкость, кг	16,5	16,8±2,1*	10,7	21,1	16,8–19,6	54,2	35,4	10,4
Внеклеточная жидкость, кг	10,2	10,5±1,4*	6,8	15,8	12,2–14,7	89,6	8,3	2,1
Величина основного обмена, ккал/сут	1167,0	1181,5±103,7	882,0	1499,0	1337–1392	94,1	3,9	2,0

* Показатели, обнаружившие высокие корреляционные связи с абсолютной скелетной мускулатурой ($r=0,9$ при $p<0,05$).

Таблица 2. Химический состав и энергетическая ценность рациона питания пациентов с недостаточной массой тела.
Table 2. Chemical composition and energy value of the underweight patients' diet.

Показатели	Медиана	M±m	min	max	Нормы потребления [9]	Доля пациентов (%), с показателями		
						ниже нормы	в пределах нормы	выше нормы
Энергетическая ценность, ккал	1995,2	1981,7±282,3	1453,3	2436,3	1900–2600	42,9	57,1	0,0
Белок, г	74,1	73,7±13,8	47,2	92,2	67–72			
Белок, % по калорийности	14,2	14,9±2,3	11,9	19,9	13–14%	0	50,0	50
Общий жир, г	92,3	91,5±21,8	51,5	127,4	63–73			
Общий жир, % по калорийности	40,2	42,0±10,5	23,6	60,5	30%	7,1	0,0	92,9
НЖК, г	34,1	33,0±6,4	22,1	45,7				
НЖК, % по калорийности	14,7	15,2±3,6	9,0	21,9	10%	7,1	0,0	92,9
ПНЖК, г	16,7	18,0±7,8	4,7	35,1				
ПНЖК, % по калорийности	7,4	8,2±3,6	2,2	16,7	6–10%	7,1	71,4	21,4
n-6 ПНЖК, г	15,2	16,3±7,1	3,8	31,8				
n-6 ПНЖК, % по калорийности	6,7	7,4±3,2	1,7	15,1	5–8%	7,1	64,3	28,6
n-3 ПНЖК, г	1,9	2,1±0,8	1,0	3,5				
n-3 ПНЖК, % по калорийности	0,9	1,0±0,4	0,4	1,7	1–2%	7,1	92,9	0,0
Холестерин, мг	299,3	304,7±136,3	120,4	578,6	до 300 мг	0,0	57,1	42,9
Общие углеводы, г	185,7	198,1±58,8	109,2	296,8	266–314			
Общие углеводы, % по калорийности	37,3	39,9±10,4	24,2	59,6	56–57%	92,9	0,0	7,1
Пищевые волокна, г	6,2	6,6±3,1	2,0	12,3	20–25 г	100,0	0,0	0,0
Моно- и дисахара, г	93,4	100,7±34,1	53,9	177,1		0	100,0	0
Добавленный сахар, г	50,9	51,2±27,7	10,4	109,6				
Добавленный сахар, % по калорийности	10,1	10,5±5,7	1,8	22,4	до 10%	0,0	57,1	42,9
Крахмал, г	101,7	97,3±41,0	38,6	199,5		0	100,0	0
Натрий, г	2,9	3,2±1,3	1,9	6,7	1,3 г	0,0	0,0	100,0
Калий, мг	2468,5	2604,2±841,2	1405,4	4093,6	3500 мг	71,4	7,1	21,4
Ca, мг	817,9	882,0±348,4	314,2	1557,8	1000 мг	71,4	7,1	21,4
Магний, мг	285,3	289,2±81,3	164,0	464,8	420 мг	92,9	0,0	7,1
P, мг	1244,0	1244,1±263,4	789,3	1602,2	700 мг	0	0,0	100,0
Fe, мг	13,7	14,7±4,5	7,0	25,4	18 мг	78,6	7,1	14,3
A, мг	935,1	1341,4±1106,7	369,6	3876,6	800 мкг рет. экв.	35,7	14,3	50,0
B ₁ , мг	0,8	0,8±0,3	0,4	1,6	1,5 мг	92,9	7,1	0
B ₂ , мг	1,3	1,3±0,4	0,7	2,1	1,8 мг	85,7	0,0	14,3
Ниацин, мг	13,1	12,6±4,1	4,6	19,1	20 мг ниацин экв.	100,0	0,0	0
C, мг	82,5	108,3±56,7	37,1	209,3	100 мг	57,1	0,0	42,9

Примечание. НЖК – насыщенные жирные кислоты. ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

стве случаев можно объяснить стремлением самих пациентов снижать массу тела преимущественно за счет жирового компонента.

Наиболее сильные корреляционные связи наблюдались между водными секторами организма (общая, внутриклеточная и внеклеточная жидкости) и абсолютными показателями массы скелетной мускулатуры. Такие результаты являются ожидаемыми, так как жировая ткань является слабо гидратированной. В самих адипоцитах содержание воды составляет 5–10%, в жировой ткани в целом, учитывая межклеточное пространство, – до 30%, в то время как содержание воды в безжировой массе тела у здоровых взрослых людей составляет 73,2% [7]. Установлено, что чем выше абсолютный показатель массы

скелетной мускулатуры, тем выше значение водных секторов организма, о чем свидетельствуют коэффициенты корреляции между этими показателями.

При анализе фактического питания средний показатель энергетической ценности суточного рациона пациентов – 1981 ккал, что находится на нижней границе нормы физиологических потребностей в энергии (табл. 2). Все пациенты являлись работниками преимущественно умственного труда или студентами, однако у всех обследованных ежедневно была дополнительная физическая активность по 30–60 мин – занятия в фитнес-клубе, упражнения дома или пробежка на улице. По результатам оценки физической активности, показатель суточных энергозатрат составил 2158±255 ккал. Таким образом,

Таблица 3. Результаты анализов крови пациентов с недостаточной массой тела.
Table 3. Underweight patients' blood test results.

Показатель	Медиана	M±m	min	max	Доля пациентов (%), с показателями		
					ниже нормы	в пределах нормы	выше нормы
Гемоглобин, г/л	132,0	131,9±11,9	110,0	160,0	4,1	91,8	4,1
Общий белок, г/л	75,0	74,2±5,8	61,0	83,0	9,5	90,5	0,0
Альбумин, г/л	46,1	46,6±3,1	39,0	52,0	0,0	88,0	12,0
Холестерин общий, ммоль/л	4,8	4,9±1,1	3,1	7,1	0,0	58,5	41,5
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,57	2,69±0,74	1,61	3,91	0,0	88,9	11,1
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,71	1,68±0,34	1,13	2,40	0,0	94,4	5,6
Триглицериды, ммоль/л	0,78	0,84±0,29	0,37	1,34	0,0	68,2	31,8
Мочевина, ммоль/л	4,1	4,2±1,7	0,8	10,3	17,6	79,4	2,9
Креатинин, мкмоль/л	67,0	69,7±11,1	49,0	100,0	0,0	97,4	2,6
Мочевая кислота, мкмоль/л	199,3	207,9±46,0	123,0	305,0	3,8	96,2	0,0
Креатинкиназа, ЕД/л	66,0	84,0±68,1	29,0	321,0	12,5	81,3	6,3
Железо, мкмоль/л	14,6	15,1±6,2	4,1	28,9	12,8	82,1	5,1
Трансферрин, г/л	2,7	2,6±0,5	1,7	3,5	0,0	93,8	6,3
Ферритин нг/мл	24,8	35,3±35,3	10,3	132,2	0,0	100,0	0,0
Кальций, ммоль/л	2,4	2,2±0,4	1,2	2,6	9,1	90,9	0,0
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,2	1,2±0,1	0,9	1,3	30,0	70,0	0,0
Витамин D, нг/мл	28,2	29,2±11,8	11,4	59,5	52,2	47,8	0,0

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

дефицит калорий у пациентов в среднем – 177 ккал/сут. У большинства пациентов в структуре рациона преобладают жиры и отмечается существенный недостаток общих углеводов и пищевых волокон. Такое перераспределение потребления основных пищевых веществ прослеживается и в целом у населения России.

Изучение изменений в питании за прошедшие 100 лет показало, что отмечается уменьшение в рационе пищевых продуктов, являющихся источником углеводов, и увеличение потребления пищевых продуктов животного происхождения [8]. Жировая составляющая рациона у обследованных пациентов представлена преимущественно насыщенными жирными кислотами. В структуре углеводной составляющей рациона следует отметить существенное снижение уровня потребления пищевых волокон при нормальном потреблении добавленного сахара.

У большинства пациентов отмечено недостаточное потребление калия, кальция, магния, железа, витаминов группы В, избыточное потребление фосфора.

Анализ результатов биохимического исследования (табл. 3) выявил пониженный уровень витамина D у 52,2% пациентов с недостаточной массой тела. Такие показатели согласуются с данными по популяции в целом. Распространенность уровня витамина D менее 30 нг/мл у женщин репродуктивного возраста в России составляет 86,8% независимо от времени года проведения обследования [10].

Важно отметить, что гиперхолестеринемия была выявлена у 41,5% пациентов. Повышенные уровни триглицеридов – у 31,8%, а холестерина липопротеинов низкой плотности – у 11,1% женщин. Такие показатели согла-

суются с полученными в ходе исследования данными структуры питания пациентов.

В сыворотке крови определялись пониженные уровни общего (у 9,1%) и ионизированного (у 30,0%) кальция.

В целом результаты проведенных исследований свидетельствуют о несбалансированности рациона у лиц с недостаточной массой тела. У всех пациентов определялось достаточное потребление белка в рационе. При этом у 49% женщин масса скелетной мускулатуры соответствует или выше средних величин в популяции, характерных для этой возрастной группы. В крови показатели белкового обмена более чем в 88% случаев соответствуют норме. Это свидетельствует о том, что рацион пациенток с недостаточной массой тела в большинстве случаев обеспечивал физиологические потребности организма в белке.

На фоне сниженного потребления углеводов (M=185,7 г) и увеличенного потребления жиров в рационе (M=92,3 г) отмечено снижение жировой массы у 92% пациентов. Это может объясняться тем, что на осуществление энергетической функции организма в первую очередь расходуются жиры. Повышенные в крови уровни общего холестерина и триглицеридов могут объясняться избыточным потреблением жиров в рационе, преимущественно за счет насыщенных жирных кислот.

Нарушения пищевого статуса приводят к снижению массы тела, преимущественно за счет жирового компонента, необеспеченности организма основными пищевыми веществами, витаминами и минералами, что может увеличивать риск развития других алиментарно-зависимых заболеваний. Таким образом, для пациентов с недостаточной массой тела требуется коррекция рациона питания и диспансерное наблюдение с определением

компонентного состава тела и биохимических параметров, в частности жирового и мышечного компонентов массы тела, показателей липидного обмена, обеспечен-

ности макро- и микронутриентами с целью выработки тактики лечения и профилактики алиментарно-зависимых заболеваний, сочетанных со сниженной массой тела.

Литература / References

1. Атаманов В.М., Демичева Т.П., Ивашова Е.С. Психосоматические и органические причины кахексии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 3 (127). [Atamanov V.M., Demicheva T.P., Ivashova E.S. Psychosomatic and organic causes of cachexia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016; 3 (127) (in Russian)].
2. Клочкова И.С., Астафьева Л.И., Кадашев Б.А. и др. Патогенетические аспекты синдрома кахексии. Ожирение и метаболизм. 2020; 17 (1): 33–40. DOI: 10.14341/omet10173 [Klochkova I.S., Astafieva L.I., Kadashev B.A. et al. Pathogenetic aspects of cachexia syndrome. *Obesity and metabolism*. 2020; 17 (1): 33–40. DOI: 10.14341/omet10173 (in Russian)].
3. Захарова Л.И. Нервная анорексия: распространенность, критерии диагностики и психосоматические соотношения (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019; 5 (1): 108–21. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-8 [Zakharova L.I. Anorexia nervosa: prevalence, diagnostic criteria and psychosomatic relations (review). *Research Results in Biomedicine*. 2019; 5 (1): 108–21. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-8 (in Russian)].
4. Фролова Е.В. Корыстина Е.М. Основные характеристики пожилых пациентов с белково-энергетической недостаточностью и риском ее развития. Российский семейный врач. 2011; 4 (15): 17–23. [Frolova E.V. Korystina E.M. The main characteristics of elderly patients with protein-energy malnutrition and the risk of its development. *Russian family doctor*. 2011; 4 (15): 17–23 (in Russian)].
5. Федеральная служба государственной статистики. Выборочное наблюдение рациона питания населения. (Дата обращения: 18.11.2020). https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food18/index.html [Federal State Statistics Service. Selective observation of the diet of the population. (Date accessed: 11/18/2020). https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food18/index.html (in Russian)].
6. Тутельян В.А. Здоровое питание для общественного здоровья. Общественное здоровье. 2021; 1 (1): 56–64. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-56-64 [Tutelyan V.A. Healthy food for public health. *Public health*. 2021; 1 (1): 56–64. DOI: 10.21045 / 2782-1676-2021-1-1-56-64 (in Russian)].
7. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. ISBN 5-94116-018-6 [Rudnev S.G., Sobolev N.P., Sterlikov S.A. et al. Bioimpedance study of the body composition of the population of Russia. Moscow: RIO TSNIIOIZ, 2014. ISBN 5-94116-018-6 (in Russian)].
8. Бурляева Е.А., Камбаров А.О., Никитюк Д.Б. Изменение структуры питания населения России за 100 лет. Клиническое питание и метаболизм. 2020; 1 (1): 17–26. [Burlayeva E.A., Kambarov A.O., Nikityuk D.B. Changes in the structure of nutrition of the population of Russia for 100 years. *Clinical nutrition and metabolism*. 2020; 1 (1): 17–26 (in Russian)].
9. Методические рекомендации 2.3.1.0253-21. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М., 2021. [Guidelines 2.3.1.0253-21. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Moscow, 2021 (in Russian)].
10. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Красильникова Е.И. и др. Показатели минеральной плотности костной ткани и уровень 25-гидроксивитамина D сыворотки крови у женщин репродуктивного возраста. Остеопороз и остеопатии. 2011; 3: 11–5. [Karonova T.L., Mikheeva E.P., Krasilnikova E.I. et al. Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D levels in women of reproductive age. *Osteoporosis and Osteopathy*. 2011; 3: 11–5 (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Бурляева Екатерина Александровна – канд. мед. наук, зав. КДЦ «Здоровое и спортивное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dr.burlayeva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9290-0185

Ekaterina A. Burlayeva – Cand. Sci. (Med.), Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dr.burlayeva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9290-0185

Прунцева Тамара Александровна – врач-терапевт, КДЦ «Здоровое и спортивное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Tatara A. Prunceva – General Practitioner, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Короткова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, зав. лаб. клинической биохимии, аллергологии и иммунологии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Tatiana N. Korotkova – Cand. Sci. (Med.), Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Семенов Мурадин Мудалифович – науч. сотр. лаб. спортивной антропологии и нутрициологии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Muradin M. Semenov – Res. Officer, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.09.2021

Диетологические возможности профилактики и лечения неалкогольной жировой болезни печени

Ф.Х. Дзгоева, Е.М. Варданян, К.А. Комшилова, Т.В. Стрельникова, Д.С. Рафикова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

fatima.dzgoeva@gmail.com

Аннотация

Неуклонно нарастающая заболеваемость ожирением и сопряженными с ним заболеваниями все больше диктует необходимость диетологической поддержки в комплексной терапии этой категории пациентов. В данной статье представлена одна из распространенных болезней печени, в большинстве случаев ассоциированная с метаболическим ожирением, отдельное внимание уделяется диетологическим возможностям, направленным на снижение массы тела, способное не только повлиять на риски возникновения и прогрессирования заболевания, но и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гепатоцеллюлярная карцинома, метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, диетологические рекомендации, нутритивная поддержка.

Для цитирования: Дзгоева Ф.Х., Варданян Е.М., Комшилова К.А., Стрельникова Т.В., Рафикова Д.С. Диетологические возможности профилактики и лечения неалкогольной жировой болезни печени. FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 83–92. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0040

Dietary options in prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease

F.Kh. Dzgoeva, E.M. Vardanian, K.A. Komshilova, T.V. Strelnikova, D.S. Rafikova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

fatima.dzgoeva@gmail.com

Abstract

The steadily growing rate of obesity and related disorders increasingly points to the need for the use of dietary support in comprehensive treatment of such patients. The paper presents one of the common liver diseases, which in most cases is associated with metabolic obesity; particular attention is paid to the dietary options targeted at the weight loss, which is capable of affecting the risk of the disease occurrence and progression, as well as of improving the patients' quality of life.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma, metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension, dietary guidelines, nutritional support.

For citation: Dzgoeva F.Kh., Vardanian E.M., Komshilova K.A., Strelnikova T.V., Rafikova D.S. Dietary options in prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 83–92. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0040

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – распространенное хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жира в форме триглицеридов в клетках печени, не связанное со злоупотреблением алкоголя в гепатотоксичных дозах (более 30 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин).

Выделяют две клинико-морфологические формы НАЖБП: стеатоз печени (с накоплением жировых включений в печени $\geq 5\%$ без баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброза) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – с накоплением жировых включений в печени $\geq 5\%$, воспалением, баллонной дистрофией гепатоцитов и возможным развитием фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1].

Для формулировки диагноза НАЖБП в клинической практике используют следующий код МКБ-10: K76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках.

В 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое адаптивное понятие – МАЖБП: Метаболически Ассоциированная Жировая Болезнь Печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease). По мнению авторов консенсуса, предложенная трактовка заболевания позволяет не только подчеркнуть системность и многофакторность патогенеза унифицированного поражения печеночной паренхимы (например, взаимосочетание дисметаболических и алиментарно-токсических факторов), но и персонализировать объемы и направления лечебно-диагностической помощи при различных клинических вариантах МАЖБП ассоциированной коморбидности [1].

Распространенность и факторы риска

НАЖБП выявляется во всех возрастных группах населения, включая детей, но чаще (60–75% случаев) встречается у женщин в возрасте 40–50 лет, имеющих различные метаболические нарушения.

Рис. 1. Факторы риска НАЖБП [3].

Fig. 1. Risk factors.

- Этническая предрасположенность
- Генетическая предрасположенность, связанная с геном *PNPLA3*
- Инсулинорезистентность
- Ожирение и обструктивное апноэ во сне
- Сахарный диабет 2 типа
- Артериальная гипертензия
- Дислипидемия
- Повышение АЛТ и АСТ
- Прием лекарственных препаратов
- Сопряженные заболевания (гепатит С, болезнь Вильсона, болезнь Вебера–Крисчена, беталипопротеинемия, дивертикулез, синдром поликистозных яичников и т.д.)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза;
АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Говоря о факторах риска, можно выделить множество триггеров развития НАЖБП, но чаще всего это заболевание ассоциировано с инсулинорезистентностью, ожирением, наличием сахарного диабета 2-го типа (СД 2), артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией. И при продолжительном воздействии этиологических факторов НАЖБП проходит последовательно развивающиеся клинико-морфологические формы и достаточно быстро прогрессирует:

- в 20% случаев НАСГ быстро прогрессирует в фиброз;
- скорость фиброза удваивается при наличии АГ;
- маркеры атеросклероза или воспаления, а также повышенные уровни прокоагулянтных/протромботических факторов встречаются чаще у пациентов с НАЖБП;
- общая заболеваемость ГЦК, связанной с НАЖБП, более чем в 10 раз выше при СД 2 и ожирении.

В связи с увеличением роста распространенности ожирения и СД неуклонно нарастает и частота сопряженной с ними НАЖБП.

Точные показатели распространенности НАСГ среди взрослого населения по-прежнему трудно определить из-за отсутствия экономически эффективных, широкодоступных малоинвазивных диагностических тестов и специфических симптомов.

Но ожидается увеличение распространенности НАЖБП на 63% в 2015–2030 гг. в связи с ростом выявления случаев СД и ожирения по всему миру.

Также доказаны существенные генетические различия между этническими группами – варибельность гена *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain containing 3), которая чаще встречается у латиноамериканцев (49%). За ними следуют неиспаноязычные белые (23%) и афроамериканцы (17%). Предполагается, что этот генетический вариант может определять повышенную восприимчивость к повреждению печени. Кроме того, полиморфизм *PNPLA3* (rs738409) среди населения Восточной Азии встречается чаще, чем у европеоидов (рис. 1) [2].

Патогенетические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время рассматривается множество патогенетических механизмов развития НАЖБП. Выделять

непосредственно один будет неверно, так как возникновение и прогрессирование заболевания может провоцировать множество сочетанных факторов, поэтому ниже перечисляются наиболее частые механизмы развития НАЖБП.

Теория «двух ударов»

Обобщающей моделью патогенеза НАЖБП ранее была признана «теория двух ударов», согласно которой «первым ударом» является увеличение поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, что приводит к избыточному образованию триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества холестерина (ХС) липопротеидов очень низкой плотности, способствующих усилению свободнорадикального окисления липидов и накоплению продуктов их перекисного окисления («второй толчок»). В условиях повышенного поступления СЖК в печень возрастает роль ω -микросомального окисления жирных кислот с участием цитохрома P450 и уменьшается β -окисление СЖК в митохондриях, что приводит к образованию и накоплению реактивных форм кислорода, обладающих прямым цитотоксическим воздействием на гепатоциты и инициирующих процессы перекисного окисления липидов. На фоне нарастающей секреции провоспалительных цитокинов жировой тканью, в первую очередь фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), реактивные формы кислорода способствуют разобщению процесса окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) и, в конечном итоге, повреждению гепатоцитов и их некрозу [4].

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность приводит к развитию стеатоза печени через нарушение способности инсулина подавлять липолиз (преимущественно в висцеральных адипоцитах) и, таким образом, – увеличению поступления СЖК в печень. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и нарушение поступления глюкозы в клетки приводят к развитию гиперинсулинемии, повышению скорости липолиза в жировой ткани, поступлению увеличенного количества СЖК в печень, снижению скорости их β -окисления, усилению этерификации и, таким образом, избыточному образованию триглицеридов в печени и развитию стеатоза. Системная гиперинсулинемия стимулирует липогенез de novo в печени через фактор транскрипции SREBP-1c, регулирующий гомеостаз липидов в гепатоцитах. При ожирении и инсулинорезистентности развивается гиперэкспрессия SREBP-1c, приводящая к усилению липогенеза de novo и фиброгенеза в печени, что также способствует развитию НАЖБП [4].

Адипокины и медиаторы воспаления

В развитии НАЖБП важную роль играет нарушение секреции адипоцитокинов. При ожирении секретируемые жировой тканью, преимущественно в избытке, адипоцитокины и медиаторы воспаления (лептин, ФНО- α ,

адипонектин, интерлейкины-6, -8 и др.) могут способствовать развитию инсулинорезистентности, а также оказывать самостоятельное влияние на процессы ангиогенеза и атерогенеза [4].

Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция

В здоровой печени β -окисление происходит в митохондриях. При НАЖБП, в результате повышенной нагрузки СЖК, β -окисление может подавляться и приводить к появлению реактивных форм кислорода, индуцирующих оксидативный стресс и вызывающих повреждение митохондрий. Повышенная экспрессия и активность цитохрома P450 (CYP), окисляющего СЖК, наблюдается при НАСГ и представляет собой мощный источник реактивных форм кислорода [4].

Теория влияния микрофлоры пищеварительного тракта

В последние годы активно обсуждается теория влияния микрофлоры (микробиоты) пищеварительного тракта на формирование НАСГ, что подтверждается данными экспериментальных исследований. Увеличение числа нормальной микрофлоры и/или появление патогенной флоры в тонкой кишке могут привести к развитию избыточного бактериального роста и эндотоксемии, что способствует нарушению проницаемости кишечного барьера, повышенной продукции этанола и развитию оксидативного стресса в печени – ключевого механизма НАСГ.

В настоящее время особое внимание уделяется системе специфических толл-подобных рецепторов кишечной стенки (TLRs), отвечающих за распознавание в просвете кишечника компонентов клеточной стенки бактерий, в том числе патогенных, формирование колонизационной резистентности, бактериальной транслокации и активацию каскада провоспалительных цитокинов и интерлейкинов (рис. 2, 3) [4].

TLRs рецепторы активируются различными бактериальными или вирусными клеточными компонентами. Основными стимуляторами для этих рецепторов являются липополисахариды (компоненты грамотрицательной бактериальной стенки), белок флагеллин, пептидогликаны и бактериальная нуклеиновая кислота, в избытке присутствующие при избыточном бактериальном росте и эндотоксемии. Связывание рецепторов с бактериальным антигеном приводит к активации факторов ядерной транскрипции (NF- κ B), изменению экспрессии провоспалительных цитокинов, индукции воспалительного ответа, активации и избыточной продукции провоспалительных цитокинов и интерлейкинов (ФНО- α , ИЛ-1, -6, -8), приводящих в комплексе к развитию воспаления в печени и развитию НАСГ [5].

Генетическая предрасположенность и другое

Полиморфизм гена *PNPLA3*, кодирующего синтез трансмембранного белка адипонутрина, участвующего в транспорте жирных кислот, может способствовать повы-

Рис. 2. Изменение состава микробиоты кишечника при неалкогольной жировой болезни печени [5].

Fig. 2. Altered gut microbiota composition in patients with NAFLD

НАЖБП и кишечная микробиота

Высококалорийная диета с преобладанием жиров приводит к изменению состава кишечной микрофлоры, а именно *Firmicutes* становится больше, а *Bacteroidetes* – меньше:

- повышается продукция короткоцепочечных ЖК за счет расщепления непереваренных полисахаридов (пектин, целлюлоза, гликопротеин);
- увеличивается поступление короткоцепочечных ЖК в печень (аккумулируются в виде триглицеридов);
- угнетается FIAF (fasting-induced adipose factor), ангиопоэтинподобный белок, что приводит к активации липопротеинлипазы, которая, в свою очередь, угнетает окисление жиров в печени, вследствие чего начинается процесс накопления липидов;
- происходит активация специальных белков печени – ChREBP и SREBP-1, участвующих в дальнейшем липидном накоплении в печени путем влияния на ряд липогенетических ферментов

Рис. 3. Изменение состава микробиоты кишечника при неалкогольной жировой болезни печени [5].

Fig. 3. Altered gut microbiota composition in patients with NAFLD.

- У пациентов с НАЖБП были отмечены более высокие показатели избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, что коррелировало с тяжестью стеатоза
- Подтверждено, что у пациентов с НАЖБП уровень эндотоксина в плазме и кишечная проницаемость были значительно выше, чем в контрольной группе
- При диете с высоким содержанием жира увеличилось количество колоний некоторых грамотрицательных бактерий, таких как *Desulfovibrionaceae* и *Enterobacteriaceae*

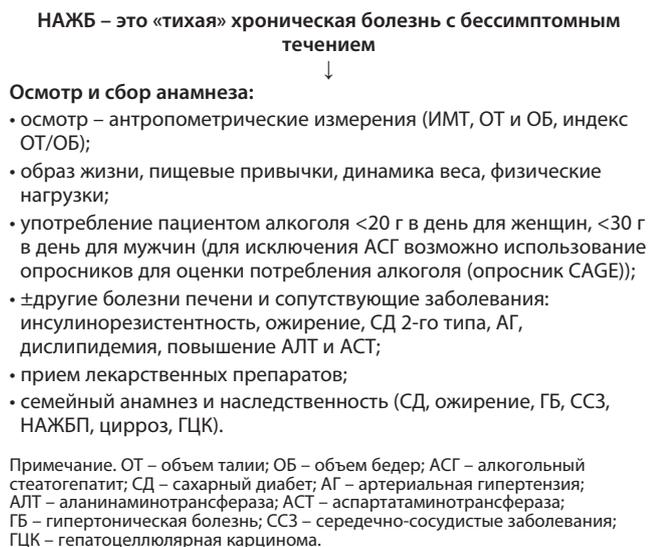
Таким образом, нарушение целостности кишечного барьера, избыточный бактериальный рост и бактериальная транслокация также могут позволить бактериальному эндотоксину перейти к печени [5].

шению риска развития НАЖБП независимо от наличия ожирения и СД 2. Его предположительное действие – снижение активности триацилглицеролгидролаз и увеличение концентрации триглицеридов, а также влияние на дифференцировку адипоцитов посредством активации PPAR- γ . Полиморфизм генов *ENPP1/PC-1* *Lys121GLN* и *IRS-1 Gly972Arg* ассоциируется с повышением риска развития фиброза при НАЖБП. Полиморфизм гена *MiRNA-10b*, регулирующего накопление липидов и уровень триглицеридов, в культуре клеток подавляет синтез рецепторов PPAR- α , приводя к развитию стеатоза печени. Полиморфизм *493 G/T* гена MTP, кодирующего белок – переносчик триглицеридов в ЛПОНП, также может ассоциироваться с развитием НАЖБП [4].

Клинические проявления и возможности диагностики

НАЖБП – это «тихая» и бессимптомная болезнь, которая чаще всего выявляется случайно. По мере прогрессирования заболевания, как правило, на стадии цирроза печени, появляются симптомы, свидетельствующие о развитии печеночной недостаточности и портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, «печеночные» знаки, умеренная желтуха, повышенная кровоточивость (рис. 4).

Рис. 4. Клиническая картина и особенности сбора анамнеза [6].
Fig. 4. Clinical features and peculiarities of history taking.



Для более точного выявления заболевания необходимо тщательно собрать данные об анамнезе, особенно в образе жизни пациента, пищевых привычках, динамике веса (были ли прибавки или резкие похудения), а также тщательно изучить алкогольный и лекарственный анамнез, что позволит заподозрить/исключить алкогольное или лекарственное поражение печени.

Среди методов лабораторно-инструментальной диагностики имеется больше возможностей для выявления данного заболевания печени. При подозрении на НАЖБП рекомендуется определение уровня показателей, отражающих функциональное состояние печени: количества тромбоцитов, общего белка, альбумина, билирубина, характера коагулограммы. Лабораторным признаком формирования стадии цирроза печени и печеночноклеточной недостаточности является снижение белково-синтетической функции печени, что проявляется тромбоцитопенией, гипербилирубинемией, снижением сыровоточных уровней общего белка, альбумина, протромбина, а также факторов свертывания крови, синтезирующихся в печени. При выраженных нарушениях в коагулограмме (снижение протромбинового индекса, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени и увеличение международного нормализованного отношения) диагностируется геморрагический синдром. Ранние стадии цирроза печени не сопровождаются подобными изменениями, поэтому отсутствие изменений в лабораторных параметрах не исключает цирроз печени.

Около 40–50% больных с НАЖБП имеют нарушения липидного профиля по типу атерогенной дислипидемии: повышение уровня триглицеридов, общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности с синхронным снижением ХС липопротеидов высокой плотности.

Не менее 20% больных НАЖБП имеют нарушения углеводного обмена, свидетельствующие о нарушении толерантности к глюкозе, наличии предиабета или СД 2.

При подозрении на НАЖБП рекомендуется оценка наличия и выраженности инсулинорезистентности.

По данным некоторых исследований, маркером НАЖБП может являться содержание в сыворотке крови фрагментов белка-филамента цитокератина-18 (СК18-Asp396), образующихся при его расщеплении активированными каспазами из гепатоцитов при апоптозе. Повышение уровней фрагментов цитокератина-18 является специфичным для НАСГ и позволяет дифференцировать его от стеатоза [4].

Среди инструментальных методов диагностики НАЖБП в настоящее время золотым стандартом считают чрескожную пункционную биопсию печени с последующим изучением морфологической картины, позволяющей объективно диагностировать НАЖБП и НАСГ с оценкой степени его активности, стадии фиброза, прогнозировать течение заболевания и контролировать эффективность лечения, в связи с инвазивностью этого метода его применяют только в редких случаях.

Скрининговым методом выявления стеатоза печени при подозрении на НАЖБП является УЗИ. Также еще одним неинвазивным методом является эластография (фиброскан), с помощью которой определяют плотность (фиброз) печени методом упругих волн.

При необходимости дополнительного подтверждения наличия избытка жира в печени и наличии материально-технической базы рекомендуется использование современной высокопольной магнитно-резонансной (МР) томографии или МР-спектроскопии [6].

Возможности лечения НАЖБП

Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между нездоровым образом жизни и НАЖБП, поэтому немедикаментозная коррекция необходима всем пациентам.

Изменение образа жизни

Включает снижение массы тела, изменение стиля питания, подключение нутритивной поддержки и физической активности.

Относительно небольшое снижение массы тела способствует снижению содержания жира в печени и помогает преодолеть инсулинорезистентность. Согласно рекомендациям по лечению коморбидного ожирения, для людей с избыточной массой тела и ожирением реально достижимая цель – снижение массы тела примерно на 7–10% за 6–12 мес [7]. Снижение массы тела должно сочетаться с физической активностью умеренной интенсивности минимум 30 мин в день. Безопасной считается потеря веса до 1600 г в неделю для взрослых (быстрая потеря массы тела закономерно приводит к нарастанию активности воспаления и прогрессии фиброза). Соблюдение гипокалорийного питания приводит к нормализации биохимических показателей, снижению воспаления, повреждению печеночных структур и прогрессированию стеатоза печени [6–8].

Европейские ассоциации по изучению болезней печени, сахарного диабета и ожирения (EASL/EASD/EASO) в настоящее время рекомендуют при НАЖБП придерживаться средиземноморского стиля питания. Многие ис-

Рис. 5. Продукты, употребление которых необходимо ограничить при НАЖБП [10].

Fig. 5. Foods that should be cut back on by patients with NAFLD.

Особенности отдельных компонентов пищи при НАЖБП

Нутриент	Влияние на печень
Рафинированные сахара 50 г/сут	Повышают риск рака печени на 43%
Фруктоза (продукты с высоким содержанием фруктозы, синтетическая фруктоза)	Усиливает синтез триглицеридов в печени и способствует изменению кишечной микрофлоры, повышению проницаемости слизистой толстой кишки, поступлению через нее эндотоксинов в кровоток, усилению образования фактора некроза опухолей в печени, перекисного окисления липидов и стеатогепатоза
Кока-кола 1 л в день	Увеличивает накопление жира в печени

следования показали, что при соблюдении данного стиля питания отмечается уменьшение стеатогепатоза даже при отсутствии динамики в снижении массы тела, а в совокупности с ним – снижение риска развития СД 2, сердечно-сосудистых заболеваний и тяжелых случаев поражения печени [6, 9].

Средиземноморский стиль питания характеризуется относительно высоким потреблением с пищей свежих овощей, сезонных фруктов, цельных зерен, бобовых, оливкового масла, орехов и мононенасыщенных жиров, за которым следует умеренное потребление рыбы, птицы, кисломолочных продуктов, вина и, наконец, низкое потребление рафинированных сахаров и красного мяса. Важно отметить, что сбалансированная диета, богатая этими продуктами, содержит биоактивные соединения: витамины, минералы, полифенолы, полиненасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна, которые обладают сильными противовоспалительными, антиатерогенными и антиоксидантными свойствами. Эти молекулы могут действовать синергетически, предотвращая и защищая клетки от воспалительных проявлений [9].

Фруктоза

Особое внимание при ведении пациентов с НАЖБП необходимо уделить такому компоненту, как фруктоза (рис. 5). Она способна усиливать синтез триглицеридов в печени и способствовать [10]:

- образованию мочевой кислоты, которая служит причиной окислительного стресса и инсулинорезистентности;
- изменению кишечной микрофлоры;
- повышению проницаемости слизистой толстой кишки;
- поступлению через слизистую эндотоксинов в кровоток;
- усилению образования ФНО- α в печени;
- перекисному окислению липидов;
- развитию стеатогепатоза.

В работе Н. Sobrecases и соавт. изучалось влияние избыточного количества жиров, фруктозы и комбинации жиров с фруктозой на концентрацию липидов в гепатоцитах. По результатам исследования оказалось, что все виды высококалорийной диеты в течение даже столь короткого времени у молодых и здоровых мужчин повышают содержание липидов в гепатоцитах: обогащение фруктозой – на 16%, насыщенными жирами – на 86%, комбинацией фруктозы с насыщенными жирами – на 133% ($p < 0,05$) [11].

Красное мясо или насыщенные жирные кислоты

В недавнем метаанализе было продемонстрировано, что как красное, так и белое мясо повышают уровень ХС липопротеидов низкой плотности и риски развития НАЖБП. Белки животного происхождения содержат высокий уровень метионина, гомоцистеина и цистеина, которые накапливаются в печени и плазме крови, что в последующем может повышать риски развития НАЖБП и цереброваскулярных заболеваний. А высокое поступление глутамина и орнитина – предшественников аммиагена при накоплении в печени оказывает токсичное влияние на организм [12].

Обогащение диеты растительными белками способствовало улучшению показателей гликемии, повышению выработки инсулина, улучшению общей клинической картины и когнитивных способностей у пациентов с циррозом и СД 2 [12].

На основании данных целого ряда исследований можно сделать вывод о том, что диета, богатая растительным белком, в сочетании со сниженным потреблением углеводов оказывает наиболее благоприятное влияние на предотвращение развития и прогрессирования метаболических нарушений, включая НАЖБП, но должна включать широкий спектр растительных источников для обеспечения организма всеми необходимыми аминокислотами.

Рыба или полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3)

Рыбий жир – источник омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – рассматривается в качестве одного из потенциальных способов лечения НАЖБП за счет влияния на транскрипционные факторы (PPAR α , PPAR γ и X-рецепторы печени), что способствует снижению аккумуляции липидов в печени, уменьшению концентрации γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и воспаления, улучшению чувствительности тканей к инсулину. В популяционном когортном проспективном исследовании, выполненном в Японии, охватившем 90 296 человек, было показано, что добавление в пищу омега-3 ПНЖК приводило к уменьшению риска развития гепатоцеллюлярного рака, исключая инфицированных вирусами гепатита В и С лиц [13].

М. Сарани и соавт. изучали влияние длительного применения омега-3 ПНЖК у 56 больных с ультразвуковыми признаками НАЖБП: 42 пациента принимали препарат в дозе 1 г/сут в течение 12 мес, 14 – не получали терапию.

В конце лечения у всех принимавших омега-3 ПНЖК отмечено статистически значимое снижение в плазме уровней триглицеридов, сывороточных трансаминаз, глюкозы, улучшение ультразвуковых характеристик печени в сравнении с наблюдениями при отсутствии лечения [14].

В другом исследовании 40 пациентов с НАЖБП были рандомизированы в две группы: пациенты 1-й группы получали омега-3 ПНЖК в дозе 2 г/сут в комбинации с соблюдением диеты, рекомендованной Американской кардиологической ассоциацией, 2-й – придерживались диеты. Продолжительность наблюдений составила 6 мес. В конце исследования у пациентов 1-й группы выявлено достоверное снижение уровней триглицеридов, аланинаминотрансферазы, ФНО- α и индекса НОМА; у 33,4% отмечена регрессия признаков стеатоза печени. В группе пациентов, соблюдавших диету и не принимавших омега-3 ПНЖК, подобных статистически значимых изменений не обнаружено [15].

Оливковое масло

Положительный эффект оливкового масла на здоровье человека отчетливо продемонстрирован на испанской когорте (40 622 участника) Европейского проспективного исследования связи между развитием рака и питанием (EPIC): употребление оливкового масла продемонстрировало снижение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 26 и 44% соответственно. Также несколько исследователей пришли к выводу, что его потребление может значительно уменьшить отложение триглицеридов в клетках печени. В группе пациентов с НАЖБП, принимавших оливковое масло (3 столовых ложки масла в день вместе с гипокалорийной диетой), отмечалось значительное снижение трансаминаз в сыворотке крови и массы тела (в среднем на 3,45 кг) по сравнению с контрольной группой [16, 17].

Кофе

Гепатопротективное действие кофе, очевидно, связано не только с кофеином, но и с полифенольными компонентами. Потребление 2–3 чашек кофе в день на 46% снижает риск смерти от хронического поражения печени по сравнению с таковым у лиц, не пьющих кофе (рис. 6) [18].

Овощи и фрукты

Полифенолы, содержащиеся во фруктах и овощах, у пациентов с НАЖБП *in vivo* и *in vitro* оказывают противовоспалительное и антифибротическое действие. Общим для всех полифенолов свойством является способность ингибировать липогенез *de novo* и стимулировать β -окисление жирных кислот в печени, более того, они способны подавлять активность звездчатых клеток и канцерогенез [19]. В работе S.K. Panchal и соавт. было показано, что введение кверцетина предупреждало развитие стеатоза печени и воспаления за счет подавления активности ядерного фактора κB (NF κB) и стимуляции ядерного фактора Nrf-2 (nuclear factor erythroid-derived 2-related factor-2) [20]. Сок красных сицилийских апельсинов

Рис. 6. Продукты, которыми необходимо разнообразить рацион при НАЖБП [18].

Fig. 6. Foods that should be included in the diet of patients with NAFLD.

Особенности отдельных компонентов пищи при НАЖБП

Нутриент	Влияние на печень
Пищевые волокна 10 г/сут	Снижают риск рака печени на 30%
Овощи 100 г/сут (кроме картофеля)	Снижают риск ГЦК на 8%
Кофе (кофеин и полифенольные компоненты) 2–3 чашки в день	Связаны: • с уменьшением накопления жира в печени; • снижением системного окислительного стресса в гепатоцитах; • ослаблением воспаления; • снижением экспрессии и концентрации в печени связанных с ним белков и цитокинов Кроме того, <i>in vitro</i> продемонстрировано подавление активации звездчатых клеток печени хлорогеновой кислотой, основным полифенолом кофе

обладает способностью уменьшать стеатоз печени за счет подавления экспрессии ядерного печеночного рецептора (LXR α) и его таргетного гена – синтазы жирных кислот. Лютеолин – флавоноид, присутствующий в тимьяне, луке, брокколи и цветной капусте, в эксперименте уменьшал накопление липидов в клеточной модели (HepG2) стеатоза, индуцированного пальмитатом, за счет прямой регуляции экспрессии гена *CPT-1* (carnitine palmitoyl transferase 1) и обратной регуляции экспрессии гена *FAS* (fatty acid synthase) и SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein 1c).

Существуют экспериментальные данные о том, что ликопин – ациклический изомер β -каротина, который преимущественно содержится в томатах, может быть эффективным в профилактике НАЖБП [19, 21].

Цельнозерновые продукты

Употребление цельных зерен в пищу способствует профилактике НАЖБП посредством сложного механизма: позитивного влияния на композицию кишечной микробиоты, что является одним из наиболее важных свойств, и действия определенных фитосоединений. В трех исследованиях было показано, что употребляемые в пищу цельные зерна оказывают пребиотический эффект на бифидо- и лактобактерии; увеличивают число бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (бутират и пропионат), которые обладают противовоспалительными свойствами и повышают чувствительность тканей к инсулину (рис. 7) [22]. Одно из наиболее известных фитосоединений в цельных зернах – это донор метильных групп бетаин. Он содержится в пшенице, ржи и киноа. Эффект бетаина при стеатозе печени заключается в том, что через ряд молекулярных реакций он способствует выведению липидов из печени. Другим важным компонентом цельных зерен служит феруловая кислота. В экспериментальной модели (мыши с метаболическим синдромом) она уменьшала содержание триглицеридов в гепатоцитах [21, 23].

Рис. 7. Влияние приема пробиотиков на течение НАЖБП [5].
Fig. 7. Effects of taking probiotics on the course of NAFLD.

Роль пробиотиков в лечении НАЖБП

Дополнительный прием пробиотиков, включая виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, для лечения НАЖБП или НАСГ, по сравнению с плацебо значительно уменьшил уровни АЛТ, АСТ, общего холестерина, ХС ЛПНП, ФНО- α .

Многочисленные экспериментальные исследования на мышах со стеатозом печени показали, что **пробиотики имеют:**

- терапевтические эффекты (уменьшение отложения липидов в печени, снижение эндотоксемии, снижение окислительного стресса);
- противовоспалительные эффекты (за счет модуляции ядерного фактора каппа В и ФНО);
- антифибротические эффекты (через модификацию трансформирующего фактора роста бета и экспрессии коллагена)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза;
АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Возможности нутритивной поддержки пациентов с НАЖБП

Витамин E

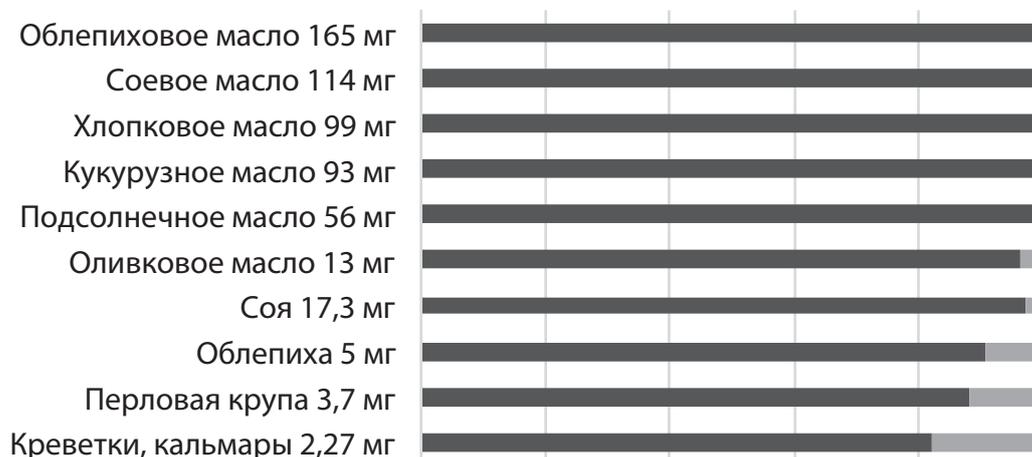
Витамин E в первую очередь является мощным антиоксидантом, который содержится в основном в растительных продуктах (рис. 8), способствует восстановлению клеточных мембран и защищает ткани от воздействия свободных радикалов.

Имеются смешанные результаты его влияния на динамику фиброза печени. В исследовании PIVENS авторы пришли к выводу, что витамин E по сравнению с плацебо приводит к более высокому темпу регресса воспалительных процессов (43% случаев против 19%), при этом не оказывая никакого существенного влияния на стадию фиброза [24, 25].

При использовании в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой он продемонстрировал значительное улучшение уровней аминотрансфераз и стеатоза в группе комбинированной терапии по сравнению с таковыми у пациентов, получавших монотерапию урсодезоксихолевой кислотой и плацебо [24, 25].

Таким образом, можно сказать, что витамин E может быть включен в комплексную терапию у пациентов с

Рис. 8. Основные источники витамина E (на 100 г продукта).
Fig. 8. Main sources of vitamin E (per 100 g of food).



НАЖБП, однако получены достоверные данные о проканцерогенном потенциале витамина E в высоких дозах (800 мг/сут и более), в частности в отношении рака предстательной железы. Поэтому оптимальной дозой считается 400 мг в сутки однократно [24, 25].

Витамин D

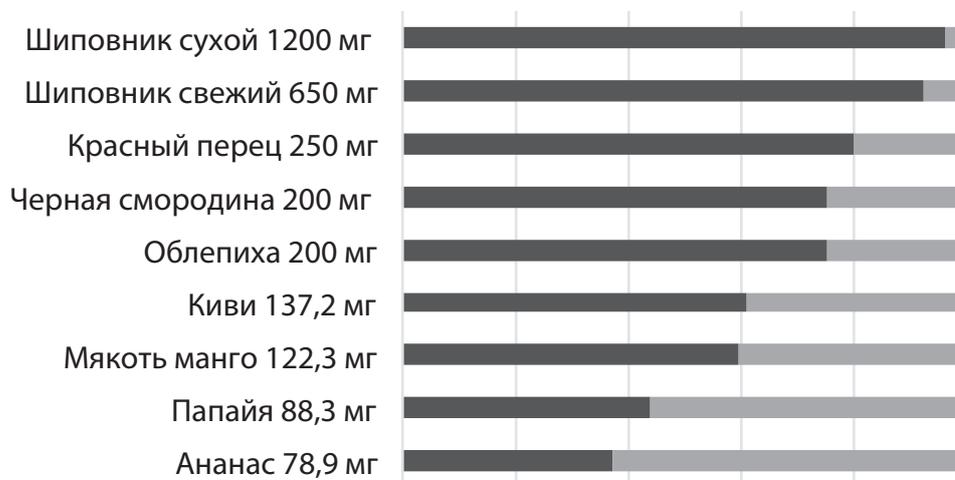
Дефицит витамина D встречается у 55% пациентов с НАЖБП. V. Nobili и соавт. продемонстрировали, что витамин D может вызывать антифибротические эффекты, подавляя звездчатые клетки печени [26]. S. Sharifi и соавт. отметили, что терапия витамином D снижает маркеры воспаления при НАЖБП, такие как С-реактивный белок и малоновый диальдегид [27].

Учитывая тот факт, что НАЖБП имеет прямую корреляционную зависимость с метаболическим синдромом, а согласно клиническим рекомендациям по лечению дефицита витамина D у взрослых, утвержденным Российской ассоциацией эндокринологов в 2016 г., к числу многочисленных последствий ожирения, негативно влияющих на качество и продолжительность жизни человека, относится и дефицит витамина D, можно сделать вывод, что в комплексной терапии таких пациентов необходимо контролировать и концентрацию витамина D [28].

Витамины группы B

Витамин B₃, также известный как ниацин, действует как предшественник кофермента никотинамидадениндинуклеотида и никотинамидадениндинуклеотидфосфата, которые играют решающую роль в метаболизме липидов. Его использовали для лечения дислипидемии и отметили, что добавка витамина B₃ увеличивала окислительно-восстановительный потенциал, снижала содержание холестерина в печени и блокировала накопление триглицеридов в печени у крыс, имеющих НАЖБП. Защитный эффект был также замечен в отношении ранее существовавшего стеатоза печени, демонстрируя терапевтический потенциал витамина B₃. Однако лечение ниацином в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 27 пациентов с ожирением и

Рис. 9. Пищевые источники витамина С на 100 г продукта.
Fig. 9. Dietary sources of vitamin C per 100 g of food.



НАЖБП не продемонстрировало снижения отложения триглицеридов в печени, хотя их уровень и уровень ХС липопротеидов очень низкой плотности в сыворотке крови снижались, а чувствительность к инсулину увеличивалась [28].

Витамин В₁₂ действует как кофактор митохондриального фермента – мутазы метилмалонил-КоА, который регулирует скорость переноса длинноцепочечных жирных ацил-КоА в митохондрии и влияет на метаболические пути липидов. Некоторые исследования продемонстрировали, что низкий уровень витамина В₁₂ в сыворотке был связан с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы у пациентов с НАЖБП. В некоторых других исследованиях дефицит витамина В₁₂ показал повышенный уровень общего холестерина в плазме крови [28].

По данным ряда исследований, существует обратная связь уровня фолиевой кислоты в сыворотке с индексом массы тела у пациентов с ожирением, НАЖБП и СД 2. Предполагается, что дефицит фолиевой кислоты может способствовать развитию стеатоза. Кроме этого, генетические мутации в усвоении фолиевой кислоты нарушают регуляцию метаболизма гомоцистеина – серосодержащей аминокислоты, которая образуется как промежуточное звено в биосинтезе метионина и цистеина. Известно, что гипергомоцистеинемия влияет на внутриклеточный липидный метаболизм и может также способствовать накоплению жира в печени [28].

Витамин С

Предполагается, что аскорбиновая кислота может влиять на концентрацию адипонектина, который снижает накопление липидов в печени, системную инсулинорезистентность и воспаление, а также защищает от НАЖБП. Добавление аскорбиновой кислоты подавляет стеатоз и стресс печени за счет увеличения уровней мРНК PPAR α -зависимых генов β -окисления жирных кислот при активации печенью пути FGF21/FGFR2/адипонектин [29].

S. Harrison et al. сообщили, что комбинированное лечение витаминами С и Е привело к улучшению фиброза печени у пациентов с НАСГ [30]. Однако в исследованиях не оценивался независимый эффект добавок витамина С, поэтому особое внимание необходимо уделить пищевым продуктам, его содержащим (рис. 9.).

Примерный вариант меню для пациента с НАЖБП

Завтрак:

60 г овсяной каши на воде
5 г грецких орехов
1 яйцо всмятку
200 г салата из капусты, моркови, огурца, зелени, заправленного 5 г оливкового масла

Перекус:

100 г творог 0% с замороженной облепихой 50 г и черной смородиной 50 г
2 ст. л. овсяных отрубей
240 мл кофе

Обед:

100 г лобio из красной фасоли с добавлением 10 г грецких орехов
80 г отварной гречки
150 г овощного салата из помидоров, огурцов и микса зелени
1 кусок цельнозернового хлеба
30 г сыра сулугуни

Ужин:

150 г дорадо гриль
150 г тушеной цветной капусты и брокколи
200 г салата из капусты, моркови, огурца, зелени, заправленного 5 г оливковым маслом
ИТОГО по КБЖУ: 1553/83/69/123.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о том, что НАЖБП характеризуется развитием целого комплекса кардиометаболических нарушений, ассоциированных с

показателями абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и липидного обмена. У большинства больных с НАЖБП имеются сочетанные заболевания, в частности метаболический синдром, которые говорят о том, что данную категорию пациентов необходимо тщательно обследовать с целью раннего выявления и коррекции патологических изменений со стороны липидного, углеводного обмена, а также функции сердечно-сосудистой системы на максимально ранних стадиях. Подход к лече-

нию НАЖБП должен быть комплексным и включать все возможности для создания платформы здорового образа жизни: освоение средиземноморского стиля питания, индивидуально подобранная нутритивная поддержка и физическая активность на фоне коррекции основных заболеваний, что в совокупности будет положительно влиять на течение заболевания и качество жизни в долгосрочной перспективе.

Литература / References

- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64(6): 1388–402.
- Estes C, Razavi H, Loomba R et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67(1): 123–33.
- Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2018; 24 (2): 166–70.
- Комшилова К.А., Трошина Е.А. Абдоминальное ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-лабораторные и морфологические сопоставления. Дисс. М., 2015. [Komshilova K.A., Troshina E.A. Abdominal'noe ozhirenie i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: kliniko-laboratornye i morfologicheskie сопоставления. Diss. M., 2015 (in Russian)].
- Liang Y, Liang S et al. Oral Administration of Compound Probiotics Ameliorates HFD-Induced Gut Microbe Dysbiosis and Chronic Metabolic Inflammation via the G Protein-Coupled Receptor 43 in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Rats. *Probiotics Antimicrob. Proteins* 2019; 11: 175–85.
- Клинические рекомендации EASL/EASD/EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени 2016 г. [Klinicheskie rekomendatsii EASL/EASD/EASO po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni 2016 g. (in Russian)].
- Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм 2021; 18 (1): 5–99. [Mezhdistsiplinarnye klinicheskie rekomendatsii «Lechenie ozhireniya i komorbidnykh zabolevaniy». Ozhirenie i metabolizm 2021; 18 (1): 5–99. (in Russian)]. DOI: 10.14341/omet12714
- Кособян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Сахарный диабет 2010; 1: 55–64. [Kosobyan E.P., Smirnova O.M. Sovremennye kontseptsii patogeneza nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. Sakharnyi diabet 2010; 1: 55–64. (in Russian)].
- Diabetes Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–402.
- Yang Y et al. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 147: 1031–42.
- Sobrecases H, Lê K.A., Bortolotti M et al. Effects of short-term overfeeding with fructose, fat and fructose plus fat on plasma and hepatic lipids in healthy men. *Diabetes & Metabolism* 2010; 36 (3): 244–6.
- De Chiara F, Ureta Checcllo C, Ramón Azcón J. High Protein Diet and Metabolic Plasticity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Myths and Truths. *Nutrients* 2019; 11 (12): 2985. DOI: 10.3390/nu11122985
- Lu W, Li S, Li J et al. Effects of omega-3 fatty acid in nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 1459790.
- Capanni M, Calella F, Biagini MR et al. Prolonged n3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1143–51.
- Sawada N, Inoue M, Iwasaki M et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1468–75.
- Abenavoli L, Milanović M. Olive oil antioxidants and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13 (8): 739–49. DOI: 10.1080/17474124.2019.1634544. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31215262.
- Buckland G, Mayén AL, Agudo A et al. Olive oil intake and mortality within the Spanish population (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (1): 142–49. DOI: 10.3945/ajcn.111.024216
- Setiawan V et al. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology* 2015; 148: 118–25.
- Haufe S et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011; 53: 1504–14.
- Panchal SK, Ward L, Brown L. Ellagic acid attenuates high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *Eur J Nutr* 2013; 52 (2): 559–68.
- Based on. Plauth M. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019; 38: 485e521.
- Gupta H, Youn GS, Shin MJ, Suk KT. Role of Gut Microbiota in Hepatocarcinogenesis. *Microorganisms* 2019; 7 (5): 121. DOI: 10.3390/microorganisms7050121
- Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2018; 28 (5): 105–16. [Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Pechen' i pitanie. Optimal'naya dieta pri nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2018; 28 (5): 105–16. (in Russian)].
- Perumpail B, Li A, John N et al. The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. *Diseases* 2018; 6 (4): 86. DOI: 10.3390/diseases6040086
- Hadi H, Vettor R, Rossato M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxidants*. 2018; 7 (1): 12. DOI: 10.3390/antiox7010012
- Nobili V, Alisi A, Valenti L et al. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16 (9): 517–30. DOI: 10.1038/s41575-019-0169-z
- Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Does Vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine* 2014; 47: 70–80.
- Raza S, Tewari A, Rajak S, Sinha RA. Vitamins and non-alcoholic fatty liver disease: A molecular insight. *Liver Res* 2021; 5 (2): 62–71. DOI: 10.1016/j.livres.2021.03.004
- Chan R, Wong VW, Chu WC et al. Diet quality scores and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *PLoS One* 2015; 10: e0139310.
- Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485–90.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна – канд. мед. наук, доц. кафедры диабетологии и диетологии, врач-эндокринолог, диетолог высшей квалификационной категории, Институт высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0533-7652

Fatima Kh. Dzgoeva – PhD, Assistant Professor at the Department of Diabetology and Dietetics, endocrinologist, dietitian of the highest qualification category, Institute of Higher and Continuing Professional Education, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0533-7652

Варданыч Елизавета Мушеговна – врач-диетолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. E-mail: vardanyanelizaveta@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1145-4484

Elizaveta M. Vardanyan – dietitian, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: vardanyanelizaveta@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1145-4484

Комшилова Ксения Андреевна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. E-mail: komksusha@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6624-2374; eLibrary SPIN: 2880-9644

Ksenia A. Komshilova – PhD, endocrinologist, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: komksusha@rambler.ru; ORCID 0000-0002-6624-2374; eLibrary SPIN: 2880-9644

Стрельникова Татьяна Валерьевна – врач-диетолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. E-mail: rstrelnikov@me.com; ORCID: 0000-0002-0637-1553

Tatiana V. Strelnikova – dietitian, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: rstrelnikov@me.com; ORCID: 0000-0002-0637-1553

Рафикова Диана Сергеевна – врач-диетолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. E-mail: d.rafikova1@ya.ru; ORCID: 0000-0003-2113-4254

Diana S. Rafikova – dietitian, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: d.rafikova1@ya.ru; ORCID: 0000-0003-2113-4254

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.09.2021

Особенности питания при нарушениях функции щитовидной железы (обзор литературы)

И.А. Вейцман, С.И. Мазепа

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия
inna_veits@mail.ru

Аннотация

Патология щитовидной железы занимает 2-е место после сахарного диабета среди всех эндокринных заболеваний. Тиреоидная патология аутоиммунного генеза (тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса) является достаточно распространенной и встречается у 2–5% населения. Роль диеты для управления течением этих заболеваний обычно упускается из виду. В тезисах представлены рекомендации по особенностям питания при нарушениях функции щитовидной железы аутоиммунного генеза.

Цель. Анализ данных литературы по особенностям диетотерапии при аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы по особенностям диетотерапии при тиреоидите Хашимото и болезни Грейвса и ее влиянию на течение заболеваний.

Результаты. Описаны рекомендации по диетотерапии при аутоиммунной патологии щитовидной железы. Приведены основные принципы питания, учитывающие количество приемов пищи, содержание необходимых витаминов и минералов.

Заключение. Диетотерапия относится к факторам окружающей среды, влияющим на продукцию антител к тиреоидным антигенам. При иммуноопосредованном заболевании необходимо питание, направленное на регулирование воспалительных процессов во время еды и устранение проблемных пищевых антигенов.

Ключевые слова: гипотиреоз, тиреоидит Хашимото, тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, диетотерапия, щитовидная железа.

Для цитирования: Вейцман И.А., Мазепа С.И. Особенности питания при нарушениях функции щитовидной железы (обзор литературы). FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 93–95. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0041

Nutrition for thyroid dysfunction (literature review)

Inna A. Veitsman, Svetlana I. Mazepa

Altai State Medical University, Barnaul, Russia
inna_veits@mail.ru

Abstract

Thyroid pathology ranks second after diabetes mellitus among all endocrine diseases. Thyroid pathology of autoimmune origin (Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease) is quite common and occurs in 2–5% of the population. The role of diet in managing the course of these diseases is usually overlooked. The theses present recommendations on the peculiarities of nutrition in cases of disorders of the thyroid gland of autoimmune origin.

Aim. To analyze the literature data on the peculiarities of diet therapy in autoimmune thyroid pathology.

Materials and methods. A review of the literature on the features of diet therapy for Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease and its impact on the course of diseases is conducted.

Results. Recommendations for dietary therapy in autoimmune thyroid pathology are described. The basic principles of nutrition are given, taking into account the number of meals, the content of necessary vitamins and minerals.

Conclusions. Diet therapy refers to environmental factors that affect the production of antibodies to thyroid antigens. In immuno-mediated disease, nutrition is necessary, aimed at regulating inflammatory processes during meals and eliminating problematic food antigens.

Key words: hypothyroidism, Hashimoto's thyroiditis, thyrotoxicosis, Graves' disease, diet therapy, thyroid gland.

For citation: Veitsman I.A., Mazepa S.I. Nutrition for thyroid dysfunction (literature review). FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 93–95. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0041

Заболевания щитовидной железы по распространенности среди всей эндокринной патологии занимают второе место после сахарного диабета [1]. Статистика Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) говорит о том, что более 2 млрд человек живут в условиях дефицита йода, среди них 740 млн человек имеют эндемический зоб или страдают другими заболеваниями щитовидной железы [2]. При этом ежегодно эта цифра увеличивается на 5%. По данным Минздрава России, в 2019 г. в России зафиксировано 3,62 млн человек с эндемическим зобом, что на 130 тыс. больше, чем в 2018 г. [3].

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса) – достаточно распространенные аутоиммунные заболевания человека, встречающиеся у 2–5% населения [1]. Особенностью данных патологий является нарушение функции щитовид-

ной железы. Исходом аутоиммунного тиреоидита (тиреоидита Хашимото) является формирование гипотиреоза. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) – заболевание, характеризующееся гипертиреозом, который приводит к ускорению обмена веществ и увеличению энергозатрат, распаду белков, жиров, гликогена, потерям калия, а иногда и других макро- и микроэлементов, витаминов.

С учетом изменения нутрицевитивного статуса, белкового, жирового и углеводного обмена при дисфункции щитовидной железы актуальной является роль питания как немедикаментозного пути лечения данных заболеваний.

Диетотерапия относится к факторам окружающей среды, влияющим на продукцию антител к тиреоидным антигенам: к тиреоидной пероксидазе (ТПО), ферменту, катализирующему выработку тиреоидных гормонов, и к

рецептору тиреотропного гормона. В настоящее время общепризнано, что генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, включая факторы питания и иммунные нарушения, способствуют развитию аутоиммунного тиреоидита.

Адекватный уровень йода, железа, селена и цинка имеет решающее значение для здоровья щитовидной железы [4].

Связь между потреблением йода и образованием тиреоидных антител до конца полностью не изучена. Однако установлено, что потребление йода в дозе большей, чем адекватная (рекомендованная ВОЗ), приводит к повышению риска аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [5], ингибирует органификацию и конъюгацию тиронинов в щитовидной железе, поэтому потребление больших доз йода в течение длительного времени может вызвать гипотиреоз («йодную микседему»). Оптимальное обеспечение йодом у взрослого человека составляет примерно 150 мкг/сут. Чрезмерное употребление йода не рекомендуется [6].

Дефицит железа ухудшает метаболизм щитовидной железы. ТПО содержит гемоглобин. У 2/3 женщин с персистирующими симптомами гипотиреоза, несмотря на соответствующую терапию левотироксином, восстановление уровня сывороточного ферритина выше 100 мкг/л улучшило симптомы заболевания. Следовательно, пациенты с гипотиреозом должны регулярно проходить скрининг на наличие дефицита железа. При наличии – восстановить дефицит препаратами, а затем оптимизировать диетическое потребление железа. Продукты с относительно высокой концентрацией железа включают мясо, рыбу, злаки, бобовые, орехи, яичные желтки, темно-зеленые овощи, картофель и витаминизированные продукты.

Селен – микроэлемент, необходимый для работы щитовидной железы. В частности, глутатионпероксидазы удаляют избыточную перекись водорода, которая вырабатывается для йодирования тиреоглобулина с образованием гормонов щитовидной железы. Данные обсервационных исследований и рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что селен, вероятно, как селенопротеины, может снижать концентрацию ТПО-антител и вероятность развития гипотиреоза и послеродового тиреоидита [4].

Цинк усиливает активность 5-дейодиназы 2-го типа, фермента, который превращает Т4 (тироксин) в активный Т3 (трийодтиронин). Дефицит цинка приводит к нарушению уровня тиреоидных гормонов и к повышению титров антител к тиреоидным антигенам. Улучшение пищевого статуса этого минерала у больных болезнью Хашимото восстанавливает нормальную функцию щитовидной железы, вызванную его дефицитом [7]. По-видимому, связь между цинком и метаболизмом щитовидной железы является реципрокной, поскольку гипотиреоз вызывает дефицит цинка, а недостаточное добавление цинка способствует развитию гипотиреоза [4].

На функционирование щитовидной железы влияет наличие в пище зобогенных веществ. Поглощение йодида (I⁻) происходит главным образом через симпортер нат-

рия/йодида (NIS). Тиоцианат и перхлорат конкурируют с I-поглощением NIS посредством конкурентного ингибирования и блокируют транспорт йода. Тиооксизолидоны и роданиды также уменьшают всасывание йода [8]. К продуктам, содержащим данные вещества, относятся крестоцветные и кабачковые: репа, брюква, цветная и краснокочанная капуста, горчица, турнепс, а также экзотические для европейцев тапиока, маниока и кассаба. Избыток этих продуктов в рационе, а также употребление молока от коров, питающихся ими, могут спровоцировать развитие гипотиреоза у предрасположенных лиц. В этом отношении очень полезной для здоровья россиян была реформа Петра I, в результате которой «струмогенная» репа была в значительной степени заменена картофелем [6].

Пациентам с гипотиреозом при болезни Хашимото рекомендуется 4–5 приемов пищи в день, обеспечивающих поступление витаминов А, С, D, E, витаминов группы В, магния, цинка, железа, йода, селена, растительной клетчатки [9].

Энергетическая ценность рациона ограничивается на 10–20% по сравнению с физиологической нормой за счет жиров и углеводов. Для коррекции нарушенного липидного обмена и гиперхолестеринемии в питании ограничивают продукты, богатые холестерином и насыщенными жирными кислотами: жирные мясные и молочные продукты, маргарины. Ограничивают легкоусвояемые углеводы: сахар, мед, варенье, кондитерские изделия. В диету включают продукты и блюда, умеренно стимулирующие желудочную секрецию, а также обладающие послабляющим действием: овощи, фрукты, ягоды, сухофрукты, соки, растительные масла, кисломолочные напитки, изделия с отрубями [6].

В то же время частое употребление продуктов с высоким содержанием клетчатки (хлопья из отрубей, брокколи, батончики с клетчаткой, напитки с клетчаткой), йода (сушеные морские водоросли, клюква, омары, треска, простой йогурт) и продуктов на основе сои вызывает мальабсорбцию левотироксина [10].

При гипертиреозе в связи с повышением величины основного обмена рекомендовано увеличить энергетическую ценность рациона в среднем на 20–30% по сравнению с физиологической нормой для данного пациента за счет всех нутриентов. Поскольку при гипертиреозе отмечаются усиленный распад белков и потеря мышечной массы, особое внимание в питании больных уделяют белкам. Рекомендованное количество белков составляет 1–1,5 г/кг массы тела, из них 55% – животного происхождения.

Ориентировочный химический состав рациона для мужчины: 100 г белков, 100–110 г жиров (25% – растительного происхождения), 400–450 г углеводов (100 г сахара), 3000–3200 ккал; для женщины указанные величины уменьшают на 10–15%.

Повышенная возбудимость нервной системы, бессонница диктуют необходимость ограничения продуктов и блюд, возбуждающих центральную нервную систему: крепкого чая и кофе, наваристых мясных и рыбных бульонов, алкоголя и др. Кулинарная обработка пищи обыч-

ная, но мясо и рыбу желательно сначала отварить (или бланшировать) для удаления экстрактивных веществ, а затем тушить или жарить. При наличии диареи кулинарная обработка пищи соответствует механически, химически и термически щадящей диете.

Режим питания должен быть дробным (4–5 раз в день и чаще) из-за наличия повышенного чувства голода у данных пациентов. Если нет противопоказаний, то количество свободной жидкости не ограничивают. Особенно полезны напитки, хорошо утоляющие жажду (содержащие не более 2% сахара, при температуре не выше 15 °С). Это отвары сухофруктов и шиповника, морсы, зеленый чай, обезжиренные молочнокислые напитки, которые пьют по несколько глотков с интервалом в 5–10 мин [6].

В июне 2019 г. E. Fröhlich и R. Wahl представили данные о влиянии микробиоты на функцию щитовидной железы. Измененный состав кишечной микробиоты – это фактор, способствующий развитию гипотиреоза и болезни Грейвса. Микробиота может влиять на I-поглощение и энтерогепатический цикл гормонов щитовидной железы. Кроме того, существует выраженное влияние минералов на взаимодействие между хозяином и микробиотой, в частности Se, Fe и Zn. При манифестных заболеваниях щитовидной железы микробиота может влиять на поглощение L-тироксина и на эффективность и токсичность пропилтиоурацила.

Литература / References

- Кузнецов Е.В., Жукова Л.А., Пахомова Е.А., Гуламов А.А. эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26662> [Kuznetsov E.V., Zhukova L.A., Pakhomova E.A., Gulamov A.A. *endokrinnye zabolvaniia kak mediko-sotsial'naiia problema sovremennosti. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2017; 4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26662> (in Russian)].
- Дедов И.И. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Dedov I.I. *Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Ed. I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2021. URL: <https://minzdrav.gov.ru/> [Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. M., 2021. URL: <https://minzdrav.gov.ru/> (in Russian)].
- Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society* 2019; 78: 34–44. DOI: 10.1017/S0029665118001192
- Teng X, Shan Z, Chen Y. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 943–50. DOI: 10.1530/EJE-10-1041
- Барановский А.Ю. Диетология: руководство. СПб.: Издательский дом «Питер», 2017. [Baranovskii A.Yu. *Dietologiya: rukovodstvo*. Saint Petersburg: Izdatel'skii dom "Piter", 2017 (in Russian)].
- Zakrzewska E, Zegan M, Michota-Katulska E. Dietary recommendations in hypothyroidism with coexistence of Hashimoto's disease. *Bromat Chem Toksykol* 2015; 18: 117–27.
- Kohrle J. Flavonoids as a risk factor for goiter and hypothyroidism. *Merck Eur Thyroid Symposium*. 2000. P. 41–53.
- Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agricultural Environmental Med* 2020; 27 (2): 184–93. DOI: 10.26444/aaem/112331
- McMillan M, Rotenberg KS, Vora K et al. Comorbidities, Concomitant Medications and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs in R and D* 2016; 16: 53–68. DOI: 10.1007/s40268-015-0116-6
- Fröhlich E, Wah R. Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease. *TEM* 2019; 30 (8): 479–90. PMID: 31257166. DOI: 10.1016/j.tem.2019.05.008

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Вейцман Инна Александровна – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет». E-mail: inna_veitsman@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5826-1068; eLibrary SPIN: 2541-4724

Inna A. Veitsman – Cand. Sci. (Med.), Altai State Medical University. E-mail: inna_veitsman@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5826-1068; eLibrary SPIN: 2541-4724

Мазепа Светлана Игоревна – ассистент каф. госпитальной терапии и эндокринологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет». E-mail: svetlana-mazepa@yandex.ru

Svetlana I. Mazepa – Assistant, Altai State Medical University. E-mail: svetlana-mazepa@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.08.2021

Инкретины и сахарный диабет 2-го типа: новые инсайты механизма действия и подходы к терапии (реферат)

Оригинальная статья: Boer GA, Holst JJ. Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches. *Biology (Basel)* 2020; 9 (12): 473. DOI: 10.3390/biology9120473. PMID: 33339298; PMCID: PMC7766765.

Аннотация

Публикуется реферат по статье «Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches». В данном материале авторы подробно раскрывают точки приложения гормонов-инкретинов и их роль в регуляции уровня гликемии, а также рассуждают о новых терапевтических подходах к терапии сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: инкретины, сахарный диабет 2-го типа, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид.

Для цитирования: Инкретины и сахарный диабет 2-го типа: новые инсайты механизма действия и подходы к терапии (реферат). *FOCUS Эндокринология*. 2021; 3: 96–100. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0042

Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches (abstract)

Boer GA, Holst JJ. Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches. *Biology (Basel)* 2020; 9 (12): 473. DOI: 10.3390/biology9120473. PMID: 33339298; PMCID: PMC7766765.

Abstract

The "Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches" paper abstract is published. In this paper, the authors explore in detail the ways of applying the incretin hormones, and the role of these hormones in glycemic regulation. The authors also discuss the new approaches to therapy of type 2 diabetes mellitus.

Key words: incretins, type 2 diabetes mellitus, GLP-1 receptor agonists, GIP.

For citation: Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches (abstract). *FOCUS Endocrinology*. 2021; 3: 96–100. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0042

Инкретины представляют собой кишечные пептиды, которые секретируются в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина [1]. Впервые об инкретинах стало известно более 100 лет назад. В 1902 г. Bayliss и Starling обнаружили, что слизь кишечника содержит вещество, которое стимулирует экзокринную секрецию поджелудочной железы, и назвали его «секретин». Чуть позже, в 1906 г., В. Moore [2] опубликовал статью под названием «Лечение сахарного диабета при помощи экстракта слизистой двенадцатиперстной кишки».

На сегодняшний день известно два представителя класса гормонов-инкретинов: глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). ГИП синтезируется К-клетками преимущественно двенадцатиперстной и тощей кишки, а ГПП-1 – L-клетками слизистой подвздошной кишки.

Секреция инкретина и, следовательно, выработка инсулина зависят от количества углеводов. Не так давно появилась возможность оценить роль инкретинов в секреции инсулина в ответ на нагрузочный тест с глюкозой с использованием специфических антагонистов рецепторов ГИП и ГПП-1, а именно эксендина 9-39 для рецептора ГПП-1 и ГИП(3–30)NH₂ для рецептора ГИП. Было подсчитано, что в ответ на пероральную нагрузку 50 г глюкозы ГИП контролировал 44% инсулинового ответа, ГПП-1 – 22%.

В 1986 г. ученые впервые описали корреляцию между эффектом инкретинов и сахарным диабетом, а именно: у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) инкретиновый эффект значительно снижен или даже отсутствует. Именно поэтому дефицит инкретина является одним из наиболее важных патогенетических факторов нарушения толерантности к глюкозе.

Результаты дальнейших исследований продемонстрировали, что назначение ГИП, даже в больших дозах, не приводило к достаточному инкретиновому эффекту, а вот ГПП-1 в терапевтических дозах приводил к значительной выработке инсулина. Это открытие заставило клиницистов задуматься: значит, терапия СД 2 может основываться на восстановлении адекватного уровня инкретина.

Глюкагоноподобный пептид-1

1.1. Секреция и метаболизм эндогенного ГПП-1

ГПП-1 был впервые выделен в 1986 г. из экстрактов слизистой оболочки кишечника свиней на основе его инсулинотропной активности [3]. Этот пептидный гормон секретируется L-клетками эпителия кишечника, которые экспрессируют ген глюкагона, что приводит к выработке проглюкагона, пептида, состоящего из 160 аминокислот. Проглюкагон хранится во внутриклеточных гранулах, где он подвергается посттрансляционному процессингу и рас-

щепляется прегормон-конвертазой 1/3 (PC1/3), образуя пептиды, в том числе ГПП-1. L-клетки подвздошной и толстой кишки также продуцируют пептид YY, который, как и ГПП-1, обладает аноректическим действием.

L-клетка – «открытый тип» клетки с апикальным цитоплазматическим отростком, который находится в прямом контакте с питательными веществами, поступающими в просвет кишечника. Глюкоза является мощным стимулятором высвобождения ГПП-1. Согласно существующим данным, натрийзависимый переносчик глюкозы 1 (SGLT1) является доминирующим сенсором глюкозы в просвете L-клетки. Ток Ca^{2+} вместе с Na^+ , а также абсорбция глюкозы через этот транспортер приводят к деполяризации мембраны, за которой следует проникновение Ca^{2+} и последующий экзоцитоз гранул, содержащих ГПП-1. Продукты распада белка также способны стимулировать высвобождение ГПП-1. Переносчик пептидов 1 (PEPT1) в просвете кишечника, а также рецептор, чувствительный к кальцию (CaSR) в базолатеральных мембранах L-клеток, приводят к стимулированию высвобождения ГПП-1 ди-, три- и олигопептидами. CaSR представляет собой рецептор, связанный с G-белком (GPCR). Активация данного рецептора поглощенными аминокислотами, приводит к мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} .

Пептидный транспорт с PEPT1 вовлекает совместный приток H^+ , и, как следствие, приводит к деполяризации мембраны и последующему открытию потенциал-управляемых каналов Ca^{2+} .

Что касается приема жиров, по результатам активности GPCR было обнаружено, что употребление жира связано с секрецией ГПП-1. Активация GPR120 и GPR40 может стимулировать высвобождение ГПП-1, а также высвобождение желчных кислот после приема жиров стимулирует секрецию ГПП-1 за счет активации базолатерального рецептора TGR5.

Ученые предполагают, что другие энтероэндокринные гормоны участвуют в паракринной регуляции секреции ГПП-1. Первоначально считалось, что ГИП стимулирует высвобождение ГПП-1, однако введение ГИП у здоровых людей существенно не повлияло на уровни ГПП-1 в плазме крови. Высвобождение соматостатина (SST) из соседних энтероэндокринных D-клеток снижает секрецию ГПП-1 за счет связывания SST5, который экспрессируется на L-клетках, а блокада SST5 значительно усиливает секрецию ГПП-1.

ГПП-1 высвобождается и поступает в кровоток в неизменном виде ГПП-1(7–36)амида. Пептид расщепляется ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), который отделяет первые две аминокислоты на N-концах молекулы. Образующийся метаболит ГПП-1(9–36) NH_2 больше не обладает инсулинотропным действием. И ГПП-1(7–36) NH_2 , и ГПП-1(9–36) NH_2 также расщепляются нейтральной эндопептидазой. В результате такой быстрой деградации менее 10% секретируемого ГПП-1 достигает своих органов-мишеней.

Выведение как интактного гормона, так и его метаболитов происходит в почках как через почечную экскрецию, так и через клубочковую фильтрацию.

Было доказано, что ГПП-1 секретируется нейронами солитарного ядра (NTS) в заднем мозге. Центральное высвобождение ГПП-1 стимулируется лептином и растяжением желудка во время приема пищи.

Рецептор ГПП-1

Интактный ГПП-1 связывается со своим единственным известным рецептором, GPCR класса B1. Рецептор ГПП-1 человека был впервые клонирован из клеток островков поджелудочной железы. Помимо экспрессии в поджелудочной железе α -, β - и δ -клетками, рецептор «живет» в нескольких других тканях, включая кишечник (например, с помощью соматостатин-экспрессирующих D-клеток), желудок, легкие, сердце, почки и несколько областей центральной нервной системы (ЦНС), таких как гипоталамус и ствол мозга. Кроме того, рецепторы ГПП-1 экспрессируются некоторыми нейронами узла блуждающего нерва и оказывают опосредованный эффект.

ГПП-1 имеет двухдоменный способ связывания с рецептором: во-первых, C-конец пептида соединяет большей внеклеточный домен рецептора с последующим более глубоким связыванием N-конца в ядре трансмембранного домена. Такой механизм действия приводит к конформационному изменению и активации рецептора. Во-вторых, нижерасположенные сигнальные каскады активируют циклический аденозинмонофосфат и Ca^{2+} , а также фосфорилирование внутриклеточных белков.

Ученые сделали любопытное открытие: различные агонисты ГПП-1 воздействуют на один или несколько путей активации. Такой эффект носит название предвзятого агонизма. Данный факт представляет интерес для разработки препаратов для терапии СД 2, которые бы воздействовали на все возможные пути активации ГПП-1.

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид Секреция и метаболизм эндогенного ГИП

ГИП впервые синтезирован в 1970–1975 гг. и первоначально получил название желудочного ингибирующего пептида. Однако позже ученые обнаружили, что желудочное подавление происходит только в нефизиологических условиях. С другой стороны, инсулинотропные эффекты данного вещества наблюдались на физиологическом уровне, поэтому его переименовали в глюкозозависимый инсулинотропный полипептид.

Пептид секретируется энтероэндокринными K-клетками открытого типа, которые расположены, преимущественно, в проксимальном отделе тонкой кишки, особенно двенадцатиперстной кишке. В отличие от L-клеток, плотность локализации K-клеток в толстой и прямой кишке очень низкая, а некоторые исследования даже сообщают об отсутствии K-клеток в толстой кишке.

Предшественник ГИП состоит из 153 аминокислот, так называемый проГИП, который под действием фермента PC1/3 расщепляется с образованием 42-аминокислотного биоактивного ГИП(1–42). Определенная подгруппа K-клеток, расположенных в α -клетках кишечника и поджелудочной железе, может экспрессировать фермент PC2, который расщепляет проГИП с образованием

ГИП(1–31), который в дальнейшем преобразуется в ГИП(1–30)NH₂. Эта усеченная форма ГИП является биологически активной.

Как и ГПП-1, ГИП хранится в гранулах и быстро высвобождается во время приема пищи.

Подобно L-клеткам, K-клетки экспрессируют переносчик SGLT-1 и коабсорбируют глюкозу и Na⁺, что приводит к высвобождению ГИП и повышению внутриклеточного уровня Ca²⁺.

Липиды также являются мощными стимуляторами для секреции ГИП.

Ингибирование двух ферментов – моноацилглицеринацилтрансферазы 2 (MGAT2) и диацилглицеринацилтрансферазы 1 (DGAT1), которые необходимы для повторного синтеза триглицеридов в тонком кишечнике, приводит к значительному снижению высвобождения ГИП, тогда как секреция ГПП-1 сохраняется.

Белковая пища также стимулирует секрецию ГИП и, опять же, с вовлечением CaSR.

Нейронная регуляция секреции ГИП до сих пор изучается.

Что касается гормональной регуляции, то соматостатин может ингибировать высвобождение ГИП, но влияние других гормонов на секрецию ГИП еще изучено не полностью.

ГИП, как и ГПП-1, имеет короткий период полураспада. У человека период полужизни интактного ГИП в плазме крови составляет около 7 мин. За распад, ГИП «отвечает» фермент ДПП-4. Запускается следующий каскад реакций: при расщеплении ГИП(1–30)NH₂ образуется ГИП(3–30)NH₂, который действует как мощный конкурентный антагонист рецептора ГИП.

Рецептор ГИП

Рецептор ГИП экспрессируется в различных тканях, включая поджелудочную железу, проксимальный отдел кишечника, жировую ткань, сердце, костную систему, ЦНС. Он, как и рецептор ГПП-1, является членом семейства рецепторов класса B, имеет аналогичную структуру и, как оказалось, аналогичный двухэтапный механизм связывания, хотя точный механизм активации рецептора все еще изучается.

Интактный ГИП(1–42) является Gas-предпочтительным агонистом рецептора ГИП, что приводит к увеличению накопления цАМФ в клетке.

Роль ГПП-1 и ГИП у здоровых людей и в условиях СД 2

Поджелудочная железа

И ГПП-1, и ГИП, являясь гормонами-инкретинами, секретируются в ответ на прием пищи. Помимо усиления секреции инсулина, индуцированной глюкозой, оба инкретина обладают пролиферативным и антиапоптотическим действиями на α-клетки. Более того, ГПП-1 ингибирует высвобождение глюкагона из α-клеток поджелудочной железы, тогда как дополнительное введение ГИП при его физиологическом уровне после приема пищи стимулирует высвобождение глюкагона при базальных концентрациях глюкозы.

Ингибирующий эффект ГПП-1 на секрецию глюкагона, по-видимому, опосредуется через ГПП-1-индуцированное высвобождение соматостатина из δ-клеток поджелудочной железы, что, в свою очередь, ингибирует высвобождение глюкагона.

ГИП также стимулирует высвобождение соматостатина, а при повышении уровня гликемии стимулирующие эффекты ГИП на секрецию глюкагона снижаются (по всей вероятности, из-за ингибирующих эффектов, оказываемых δ- и, возможно, также β-клетками).

ГПП-1, помимо эндокринных эффектов, снижает уровень глюкозы после приема пищи (постпрандиальную гликемию путем ингибирования опорожнения желудка и перистальтики кишечника за счет афферентной стимуляции блуждающего нерва, в то время как ГИП не имеет подобного механизма действия).

Достоверно установлено, что эффект инкретинотерапии значительно снижен у пациентов с СД 2. Кроме того, секреция ГПП-1 значительно снижена у пациентов с ожирением.

СД 2 также нарушает функцию A-клеток, что приводит к повышению уровня глюкагона, как в условиях голодания, так и после приема пищи. В отличие от β-клеток, α-клетки сохраняют свою чувствительность к ГИП и ГПП-1 при СД 2. Еще один факт: при СД 2 ГИП способен стимулировать высвобождение глюкагона как при гипогликемии, так и при эугликемии и гипергликемии. Такую стимуляцию глюкагона даже при более высоких уровнях глюкозы можно объяснить потерей индуцированного инсулином фокуса на α-клетки из-за отсутствия инсулинотропных эффектов ГИП.

Центральная нервная система

Как упоминалось выше, рецепторы как ГПП-1, так и ГИП экспрессируются в центральной нервной системе (ЦНС). ГПП-1 снижает потребление пищи за счет активации центров, связанных с приемом пищи, таких как нейроны NTS в заднем мозге, дугообразное ядро (ARC) и паравентрикулярное ядро (PVN) в гипоталамусе, а также центральное ядро миндалины. Считается, что периферически и центрально секретируемый ГПП-1 имеют отдельные эффекты на ЦНС, поскольку блокирование центрального действия ГПП-1 не влияет на анорексигенный эффект периферически вводимого ГПП-1, и наоборот.

Поскольку ГПП-1 быстро распадается, возникает вопрос, будет ли секретируемый в кишечнике ГПП-1 напрямую влиять на ЦНС. Было высказано предположение, что после высвобождения из L-клетки ГПП-1 активирует рецепторы ГПП-1. Сигнал от активированных рецепторов в кишечнике распространяется по афферентным сенсорным нервным волокнам вегетативной нервной системы. Эти волокна затем стимулируют активность нейронов в NTS, которая продолжает активировать ARC и PVN в гипоталамусе. Данное предположение подтверждается результатами исследования, в котором ваготомия у крыс снижала анорексические эффекты периферически вводимого ГПП-1. У людей стволовая ваготомия также

приводит к потере анорексических эффектов инфузии ГПП-1.

Внутривенная инфузия ГПП-1 способствует возникновению чувства насыщения и снижает потребление пищи как у здоровых людей, так и у пациентов с СД 2. Исследование с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии показало, что ГПП-1 влияет на центральную чувствительность к потреблению пищи и, таким образом, участвует в регуляции приема пищи. Кроме того, этот эффект притупляется у пациентов с СД 2.

Гораздо меньше известно о влиянии ГИП на ЦНС. По-видимому, рецептор ГИП частично перекрывается с рецептором ГПП-1.

Стимуляция клеток, экспрессирующих рецептор ГИП в гипоталамусе, приводит к резкому сокращению потребления пищи, а коагонизм рецептора ГИП и ГПП-1 приводит к синергетическому анорексическому эффекту.

Жировая ткань

Чуть более чем через 10 лет после синтеза ГИП ученые обнаружили, что терапия антагонистами ГИП у мышей вместе с блокированием рецептора ГИП развивает устойчивость к ожирению, даже несмотря на диету с высоким содержанием жира. Интересно, что агонизм рецептора ГИП продемонстрировал результаты, очень похожие на лечение антагонистами. Анаболические эффекты ГИП на адипоциты включают в себя стимуляцию активности липопротеинлипазы и поглощение жирных кислот. Кроме того, считается, что ГИП вызывает накопление жира за счет увеличения доступности субстрата вследствие стимуляции кровотока в жировой ткани. Однако эти эффекты блокируются антагонистом рецептора ГИП – GIP(3–30)NH₂ – и притупляются у лиц с ожирением, особенно у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Об адипогенных эффектах ГИП при СД 2 известно немного. Одно исследование продемонстрировало, что инфузия ГИП увеличивает поглощение липидов подкожной жировой тканью, анаболический эффект, который может усугубить ожирение и инсулинорезистентность у данных пациентов.

Инфузия ГПП-1 у здоровых людей увеличивает сердечный выброс и вызывает расширение сосудов как в жировой ткани, так и в скелетных мышцах, даже в условиях голодания. Таким образом, в скелетных мышцах усиливается инсулино-стимулированное поглощение глюкозы. Сообщалось, что рецепторы ГПП-1 экспрессируются в адипоцитах и передача сигналов рецептора вызывает адипогенез. Насколько нам известно, GLP-1 не оказывает дополнительных адипогенных эффектов.

Костная ткань

Пациенты с СД 2 имеют повышенный риск переломов. Ученые предполагают, что существует энтероэндокринно-костная ось, и как ГИП, так и ГПП-1, по-видимому, влияют на гомеостаз костной ткани. Снижение активности рецепторов ГИП (из-за функциональной замены аминокислот) связано с более низкой минеральной плотностью костей и повышенным риском переломов. С дру-

гой стороны, инфузия ГИП как у людей с нормальной массой тела, так и у пациентов с избыточной массой тела/ ожирением, а также у пациентов с СД 2 способна ингибировать резорбцию кости.

Инфузия ГПП-1 увеличивает образование костной ткани у пациентов с избыточной массой тела/ожирением.

Агонисты инкретиновых рецепторов

Инсулинотропные эффекты первого открытого инкретина, ГИП, изначально продемонстрировали потенциал в терапии СД 2. Из-за короткого периода полужизни ГПП-1 пришлось разработать аналоги, которые выдержали бы расщепление ферментом ДПП-4.

Эксендин-4, выделенный из слюны *Gila monster*, является агонистом рецептора ГПП-1 (аГПП-1) млекопитающих. Данный пептид активен в течение приблизительно 5 ч после подкожной инъекции. Синтетическая форма пептида – эксенатид – одобрена для терапии СД 2 в комбинации с метформином и/или сульфонилмочевой в качестве первого аГПП-1. Четыре года спустя был одобрен аГПП-1 длительного действия для приема 1 р/сут – лираглутид.

Ковалентное связывание ГПП-1 с различными более крупными молекулами привело к получению аГПП-1 с дополнительным увеличенным периодом полураспада. Примерами молекул, которые требуют введения только один раз в неделю, являются семаглутид (оптимизированное лираглутидоподобное соединение) и дулаглутид, который состоит из двух стабильных групп ГПП-1, связанных с fc-фрагментом иммуноглобулина.

В целом эффекты аГПП-1 аналогичны эффектам эндогенно секретируемого ГПП-1. Антигипергликемический эффект достигается за счет нескольких механизмов, включая стимуляцию высвобождения инсулина, ингибирование высвобождения глюкагона и снижение скорости опорожнения желудка. Терапия СД 2 аГПП-1 приводит к улучшению гликемического контроля, на что указывает снижение уровней гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и глюкозы натощак. Наиболее значимые результаты как по контролю гликемии, так и по снижению массы тела наблюдаются на фоне назначения семаглутида [4]. Агонисты ГПП-1 улучшают функцию β-клеток и чувствительность к инсулину. Кроме того, аГПП-1 снижают массу тела, предположительно за счет центрального воздействия на аппетит. Это имеет большое клиническое значение, поскольку потеря веса сама по себе может вызвать нормализацию чувствительности печени к инсулину, а также улучшение функции β-клеток, что приводит к нормализации уровня глюкозы в крови. Фактически, потеря массы тела является самым сильным предиктором улучшения чувствительности к инсулину.

В последние годы проявился большой интерес к разработке коагонистов ГПП-1/ГИП. Результаты первых исследований продемонстрировали, что комбинированное назначение ГИП и ГПП-1 обладает аддитивным инсулинотропным действием. Устойчивость к ГИП-индуцированному инсулинотропизму при СД 2, по-видимому, снижается при терапевтическом снижении уровня глюкозы,

что является еще одним обоснованием двойного агонизма ГИП и ГПП-1. Тирзепатид, или LY3298176, представляет собой модифицированный жирными кислотами пептид из 39 аминокислот, обладающий агонистическими свойствами как в отношении рецептора ГИП, так и рецептора ГПП-1. Его структура включает N-концевую биоактивную последовательность ГИП(1–14), а также замены в средней последовательности, которые передают агонизм рецептора ГПП-1. Тирзепатид продемонстрировал многообещающие результаты в клинических испытаниях; 26 недель терапии этой молекулой привели к большему улучшению HbA_{1c} и большему снижению массы тела по сравнению с дулаглутидом. Точный вклад компонента ГИП в эффективность этого соединения остается неясным.

В настоящее время изучаются триагонисты рецепторов глюкагона, ГПП-1 и ГИП на основе глюкагона. Триагонисты пока изучены только на грызунах и обезьянах в отношении способности снижать массу тела и уровень глюкозы, но результатов исследований, проведенных на людях, еще нет.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Другой стратегией терапии СД 2 является ингибирование ДПП-4. Поскольку этот фермент ответственен за расщепление как ГИП, так и ГПП-1, его ингибирование при-

водит к увеличению уровней эндогенно циркулирующих ГИП и ГПП-1. Вилдаглиптин и ситаглиптин являются примерами пероральных ингибиторов ДПП-4, одобренных для лечения СД 2. Было показано, что оба препарата улучшают функцию β-клеток у пациентов с СД 2. При лечении препаратами этого класса потери массы тела не наблюдается.

Заключение

С открытием ГПП-1 и подтверждением того факта, что ГПП-1, в отличие от ГИП, способен восстанавливать чувствительность к глюкозе как β-, так и α-клеток, стало очевидно, что терапия, основанная на эффектах ГПП-1, оправдана при СД 2.

Дополнительные эффекты агПП-1 включали в себя их заметное влияние на аппетит и потребление пищи, а самые последние молекулы приводили к потере около 20% массы тела, а также к столь же неожиданным эффектам по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и выживаемости.

Последние данные по коагонистам ГИП/ГПП-1 продемонстрировали эффективность в отношении как потери массы тела, так и контроля гликемии.

В любом случае, в ближайшее время клиницистов ожидает еще много открытий, которые позволят внести вклад в борьбу с СД 2.

Литература / References

1. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20 (Suppl. 1): 5–21. DOI: 10.1111/dom.13129. PMID: 29364588.
2. Moore B. On the treatment of Diabetes mellitus by acid extract of Duodenal Mucous Membrane. *Biochem J* 1906; 1 (1): 28–38. DOI: 10.1042/bj0010028
3. Holst JJ, Ørskov C, Vagn Nielsen O, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett* 1987; 211: 169–74.
4. Pratley RE, Aroda VR, Lingway I et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): A randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 275–86. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.09.2021



CON-MED.RU

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Видеотрансляции с ключевых мероприятий для врачей

CON-MED.RU
С нами уже 202 081 врачей

MED-LIBRARY ВИДЕО ИГРЫ МЕРОПРИЯТИЯ ПАРТНЕРЫ СПЕЦПРОЕКТЫ MEDICAL VISUAL FERTILITY TODAY

live 14 января 16:00 (мск) Академия неврологии Сотекс **Итоговая пресс-конференция**

Интерактивное интернет-издание для врачей **DigitalDoctor**

Актуально

Коллега, ищите хорошую работу? Новый раздел **ВАКАНСИИ для ВАС!** **СМОТРЕТЬ** от 748

СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ ПРИГЛАШАЕТ врачей разных специальностей принять участие в бесплатном образовательном медицинском проекте в ТВ-формате: **ВРАЧ – УРОВЕНЬ ЭКСПЕРТ** Повысьте ваш профессиональный уровень до экспертного! **ЖДЕМ ВАС У ЭКРАНОВ КАЖДЫЙ ЧЕТВЕРГ В 19:00!**

Problems of Endocrinology **ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ** Научно-практический рецензируемый журнал **читать онлайн** 1054

Онлайн-конференции
Круглые столы
Вебинары
НМО



Med-library: профессиональные журналы и публикации
Спецпроекты по актуальным проблемам
Игры для врачей



Анонсы предстоящих мероприятий



Дайджесты по материалам симпозиумов

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ!



Легкое
и точное
управление
диабетом.
Доверяйте
подсветке!

Никогда еще мониторинг уровня глюкозы в крови не был таким ярким: точный глюкометр CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН)¹ и его важная функция smartLIGHT™ (Умная ПОДСВЕТКА) позволяют вам мгновенно понять результаты проверки уровня глюкозы в крови* с помощью желтого, зеленого или красного света. Объедините функцию smartLIGHT™ (Умная ПОДСВЕТКА) с My Patterns (Мои тенденции) в приложении CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис) и узнайте больше.



Ваш диабет в новом свете

Contour
plus ONE[®]

КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

Узнайте больше о глюкометре CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН) и приложении CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис) на: contourplusone.ru

* Перед изменением целевых диапазонов глюкозы в крови необходимо обязательно проконсультироваться с врачом. Предварительно установленные целевые диапазоны глюкометра CONTOUR™PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН) можно изменить с помощью приложения CONTOUR™DIABETES (Контур Диабитис).

Всегда проверяйте уровень глюкозы в крови вместе с цветовым индикатором, прежде чем вносить какие-либо изменения в лечение, диету или физическую нагрузку.

Ascensia (Асцензия), логотип Ascensia Diabetes Care (Асцензия Диабитис Кеа), Contour (Контур), smartLIGHT (смартЛАЙТ) являются товарными знаками и/или зарегистрированными товарными знаками Ascensia Diabetes Care Holdings AG (Асцензия Диабитис Кеа Холдингс АГ). Товарный знак Apple (Эпл) и ее логотип являются торговыми марками компании Apple Inc. (Эпл Инк.), зарегистрированной в США и других странах.

App Store (Эп Стор) является знаком обслуживания Apple Inc (Эпл Инк.). Google Play (Гугл Плей) и логотип Google Play (гугл Плей) являются торговыми марками Google Inc (Гугл Инк.). Все другие товарные знаки являются собственностью владельцев и используются исключительно в информационных целях. Никакие правовые отношения не вытекают из вышесказанного и не подразумеваются.

© Авторское право 2020 Асцензия Диабитис Кеа Холдингс АГ. Все права защищены.

Дата составления: сентябрь 2018. Код: EU_september_18_KG01-14. РУ №ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

1 Bailey T. et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. Journal of Diabetes Science and Technology. 2017; Vol. 11(4):736-743



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ И ОЗНАКОМИТЬСЯ С РУКОВОДСТВОМ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ