

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

endo-club.ru

FOCUS

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Кардиоэндокринология



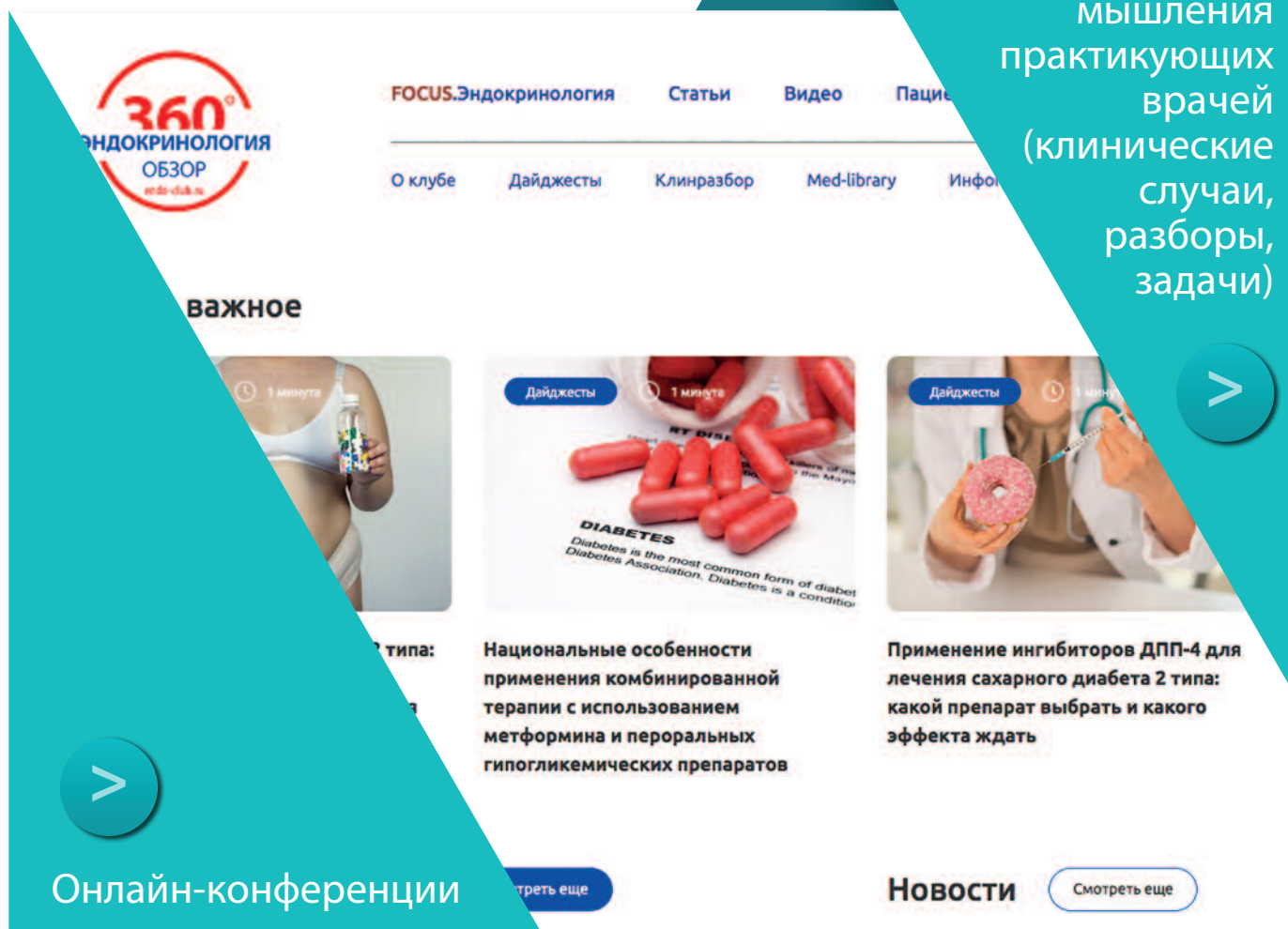
2021 / Том 2 / № 2





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 коморбидности, в котором мы собрали для вас наиболее актуальную и интересную информацию, охватывающую различные междисциплинарные аспекты. Мы знаем, как часто нарушения в эндокринной системе играют отрицательную роль в регуляции работы сердечно-сосудистой системы, а современные международные исследования убедительно демонстрируют многочисленные механизмы, связывающие между собой нарушения гормональной регуляции и сердечно-сосудистую патологию. Сегодня алгоритмы ведения эндокринных больных становятся все более ориентированными на предотвращение развития или замедление скорости прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний. Мы наблюдаем, как многочисленные лекарственные препараты, первоначально разработанные для ведения эндокринных больных, демонстрируют новые клинические эффекты и начинают активно

применяться для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение, заместительная гормональная терапия, тиреоидная патология, сахарный диабет и т.д. тесно взаимосвязаны с риском развития атеросклеротических заболеваний, сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма и требуют мультидисциплинарного обсуждения. Именно это мы и реализуем на страницах журнала.

В данном выпуске мы обсудим особенности развития атеросклеротических процессов и механизмы формирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. Будут представлены новые данные по диагностике и лечению хронической болезни почек, а также особенности артериальной гипертензии применительно к кардиометаболическому синдрому. Поделимся клиническими наблюдениями развития заболеваний щитовидной железы, новыми генетическими маркерами тиреоидной патологии и многое другое. Новые данные по междисциплинарным аспектам ведения кардиологических заболеваний наверняка будут интересны и полезны практикующим врачам, а также будут способствовать улучшению результатов лечения таких пациентов.

Большой раздел в номере посвящен аспектам вакцинации от COVID-19, поскольку эта тема представляется крайне актуальной, в частности, для эндокринных больных.

*Главный редактор журнала,
д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
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

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

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., ФГБОУ ВО
«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)

Ойроткинова 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)

Руяткина 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» (Нижний Новгород, 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 / №2

CHIEF EDITOR

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

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

Founders:

Publisher: «ICONMED»

Postal address: p.o. box 37, Moscow, 127055, Russian Federation

E-mail: media@con-med.ru

Web-site: endo-club.ru

Printing house: 125130, Moscow, Clare Cetkin, 28/2, 6

Publication Frequency: Quarterly

Subscription: The journal content is free

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

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

ОБЗОР

**Консенсус Lancet по риску развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин:
снижение глобального бремени к 2030 г. (реферат)**

8

ОБЗОР

**Распространенность, патогенез и классификация хронической сердечной недостаточности у пациентов
с сахарным диабетом**

Т.Ю. Демидова, А.А. Кожевников

13

ОБЗОР

**Выбор препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных
с метаболическим синдромом и сахарным диабетом**

Г.А. Барышникова, С.А. Чорбинская, И.И. Степанова, О.Е. Блохина, Н.А. Кудрявцева

22

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Влияние инфузии Реамберина на динамику окислительного стресса и реологические показатели крови
при остром инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после операции чрескожной
транслюминальной ангиопластики**

О.Ш. Ойноткинова, Е.А. Корниенко

31

ОБЗОР

Инсулинорезистентность как модель преждевременного сосудистого старения

Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева

38

ОБЗОР

Сахароснижающие и метаболические эффекты канаглифлозина: о чем важно помнить практикующему врачу?

Т.Ю. Демидова

46

ОБЗОР

Сахароснижающие препараты и риск развития лекарственно-индуцированного острого панкреатита

А.В. Филиппова, А.И. Кочетков, Д.Г. Гусенбекова, О.Д. Остроумова

52

ОБЗОР

**Синдром эутиреоидной патологии у больных с терминальной почечной недостаточностью
на гемодиализе: обзор литературы**

А.Р. Волкова, Г.Г. Алламова, И.М. Абрамова, С.В. Дора, О.Д. Дыгун

59

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

Современные потребности и возможности гликемического контроля при сахарном диабете 2-го типа.

Фокус на гипогликемию

Т.Ю. Демидова, О.Д. Остроумова

65

CONTENTS

REVIEW

- The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030 (abstract)**
8

REVIEW

- Prevalence, pathogenesis and classification of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus**
T.Yu. Demidova, A.A. Kozhevnikov
13

REVIEW

- Selection of medication for treatment of cardiovascular diseases in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus**
G.A. Baryshnikova, S.A. Chorbinskaya, I.I. Stepanova, O.E. Blokhina, N.A. Kudryavtseva
22

ORIGINAL ARTICLE

- Effects of Reamberin infusion on dynamic changes in oxidative stress and blood rheological properties in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus after percutaneous transluminal angioplasty**
O.Sh.Oynotkinova, E.A. Kornienko
31

REVIEW

- Insulin resistance as a model of early vascular aging**
E.N. Dudinskaya, O.N. Tkacheva
38

REVIEW

- Glucose-lowering and metabolic effects of canagliflozin: what should medical practitioners be aware of?**
T.Yu. Demidova
46

REVIEW

- Antidiabetic drugs and the risk of developing drug-induced acute pancreatitis**
A.V. Filippova, A.I. Kochetkov, D.G. Gusenbekova, O.D. Ostroumova
52

REVIEW

- Euthyroid sick syndrome in patients with end-stage renal failure on hemodialysis: review**
A.R. Volkova, G.G. Allamova, I.M. Abramova, S.V. Dora, O.D. Dygun
59

CONFERENCE PROCEEDINGS

- Contemporary needs and possibilities for glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Focus on hypoglycemia**
T.Yu. Demidova, O.D. Ostroumova
65
-

Консенсус Lancet по риску развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: снижение глобального бремени к 2030 г. (реферат)

Аннотация

Публикуется реферат по статье «The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030». Обобщены существующие данные о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и определены пробелы в знаниях медицинского сообщества в области исследований, профилактики, лечения и доступа к медицинской помощи для женщин. Рекомендации международной группы лидеров в этой области были сформулированы с четким акцентом на снижении глобального бремени сердечно-сосудистых заболеваний у женщин к 2030 г.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, преждевременная смертность, женщины.

Для цитирования: Консенсус Lancet по риску развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: снижение глобального бремени к 2030 г. (реферат). FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 8–12. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0019

The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030 (abstract)

Abstract

An abstract of the paper The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030 is published; the existing evidence on the CVD risk factors has been summarized, the knowledge gaps in understanding of the issues concerning research, prevention, treatment, and availability of medical care for women by medical community have been defined. The guidelines have been developed by international team of the leaders in that area with a focus on reducing the global burden of CVD in women by 2030.

Key words: cardiovascular disorders, risk factors, premature mortality, women.

For citation: The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030 (abstract). FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 8–12. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0019

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире – ежегодно от них умирает больше людей, чем от каких-либо других болезней. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 г. от ССЗ, в основном от болезней сердца и инсульта, умрут около 23,6 млн человек [1].

ССЗ – основная причина женской смертности. Врачебное сообщество прилагает грандиозные усилия для того, чтобы изучать современные схемы терапии ССЗ, а также повышать осведомленность населения о мерах предотвращения болезней сердца. Тем не менее ССЗ у женщин остаются недостаточно изученными, недооцененными и недооцененными.

В статье «The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030» коллектив экспертов обобщает существующие данные о факторах риска ССЗ и выявляет пробелы в знаниях медицинского сообщества в области исследований, профилактики, лечения и доступа к медицинской помощи для женщин.

Эксперты сообщают, что в последние 30 лет наблюдается стагнация показателей смертности у женщин от ССЗ по возрасту. Однако не стоит быть столь оптимистичными. Смертность действительно несколько снизилась, но в основном в странах с высоким социально-демографическим индексом (СДИ). СДИ, согласно исследованию Global burden of cardiovascular disease (GBCD), – показатель, отражающий совокупный сред-

ний доход на душу населения, средний уровень образования и коэффициент фертильности. По данным этого исследования, в странах с низким СДИ фиксируются самые высокие показатели смертности от ССЗ. Кроме того, за последнее десятилетие зарегистрирована тревожная тенденция роста острого инфаркта миокарда (ИМ) у молодых женщин.

В 2015 г. Генеральная ассамблея Организации объединенных наций определила в качестве приоритетной задачи к 2030 г. снизить смертность от ССЗ на 1/3. Для достижения этой важной цели, по мнению экспертов, необходимы:

- смелые и четкие стратегии не только для изменения факторов риска развития ССЗ, но и для определения биологических механизмов ССЗ у женщин, специфичных для пола;
- для раннего выявления и целевого лечения необходимы инновационные решения, а также разработка доказательств в поддержку терапии с учетом пола пациента;
- лица, определяющие политику, клиницисты, должны выступить с единым требованием о ведении точного регистра пациентов с учетом пола и заболевания;
- снижение смертности от ССЗ как основной причины смерти женщин во всем мире потребует скоординированных усилий и продуктивного партнерства между политиками, клиницистами, научными исследователями и обществом.

КЛЮЧЕВЫЕ ИНСАЙТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ GLOBAL BURDEN OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин

Раннее выявление и устранение факторов риска ССЗ по-прежнему имеет первостепенное значение для улучшения состояния сердечно-сосудистой системы и снижения преждевременной смертности. Существуют клинически доказанные факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС), такие как гипертония, дислипидемия, сахарный диабет (СД), малоподвижный образ жизни, ожирение, курение. Однако не стоит забывать о других недооцененных аспектах, таких как психологические, социальные, экономические и культурные факторы.

Физиологические состояния, характерные для женщин, включая гестационную артериальную гипертензию (АГ), гестационный диабет, преждевременные роды, преждевременную менопаузу и синдром поликистозных яичников (СПКЯ), могут повышать риск ССЗ.

Эксперты выделили следующие факторы риска ССЗ у женщин.

1. Хорошо изученные факторы риска

1.1. Артериальная гипертензия. Согласно результатам исследования INTERHEART, у женщин отмечается несколько более высокий относительный риск (ОР) развития ИМ с повышением систолического, но не диастолического артериального давления (АД), чем у мужчин. АГ также является важным фактором риска возникновения инсульта у женщин. Кроме того, данные последних клинических исследований демонстрируют, что у женщин чаще, чем у мужчин, развивается гипертрофия левого желудочка (которая, по-видимому, менее чувствительна к гипотензивной терапии у женщин, чем у мужчин), диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, повышенной жесткостью артерий и хроническим заболеванием почек. В процессе проведения этих исследований у пациенток было отмечено большее число побочных эффектов, связанных с терапией АГ, чем у мужчин.

Контроль высокого АД является первоочередной задачей для снижения бремени ССЗ у женщин. Этот распространенный фактор риска считают «тихим убийцей» женщин во всем мире, и поэтому глобальный подход к образованию, скринингу и лечению АГ является одним из важнейших приоритетов для врачебного сообщества.

1.2. Дислипидемия. Повышенный уровень холестерина является одним из основных факторов риска ИМ у женщин. В рамках исследования «Здоровье женщин в разных странах» у женщин в период менопаузы было зафиксировано резкое увеличение общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности.

В исследовании INTERHEART продемонстрировано, что отношение фракции белка алипопротеина В к аполипопротеину А и отношение общего холестерина к холестерину липопротеидов высокой плотности связаны с риском острого ИМ в большей степени у женщин, чем у мужчин, что указывает на необходимость дальнейших исследований этих белков для лучшего понимания,

представляет ли дислипидемия больший риск у женщин, чем у мужчин. Липид-модифицирующая терапия с использованием статинов снижает как сердечно-сосудистые события, так и смертность у женщин с установленной ИБС; однако данных о первичной профилактике у женщин немного. Тем не менее обширный метаанализ данных отдельных пациентов из 22 исследований показал, что статины для профилактики серьезных сосудистых событий имеют одинаковую эффективность как у женщин, так и у мужчин.

1.3. Сахарный диабет. Распространенность СД во всем мире растет, что связано с почти повсеместным увеличением индекса массы тела (ИМТ), вызванным нездоровым питанием, малоподвижным образом жизни и растущей урбанизацией, особенно в густонаселенных регионах. На основании данных, опубликованных в 2014 г., 858 507 пациентов из 64 проспективных популяционных когортных исследований, риск возникновения ИБС был на 44% выше у женщин с СД, чем у мужчин с таким же заболеванием. Следует отметить, что независимо от диабетического статуса, каждое увеличение гликированного гемоглобина HbA_{1c} на 1% связано с повышением риска ИМ как у женщин, так и у мужчин на 18%.

Для СД 1-го типа (СД 1) возраст манифестации заболевания определяет выживаемость и риск ССЗ, при этом женщины, у которых был диагностирован СД 1 в возрасте до 10 лет, имеют наибольший риск по сравнению с мужчинами того же возраста. По другим данным, у пациенток с началом СД 1 в возрасте до 10 лет риск ИБС увеличивался почти в 60 раз (у мужчин – в 17 раз) и примерно в 90 раз увеличивался риск острого ИМ (у мужчин – в 15 раз).

1.4. Ожирение. Ожирение и недостаточная физическая активность тесно связаны с АГ и чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Анализ данных Национального исследования здоровья и питания в США подчеркнул, что ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) – наиболее важный модифицируемый фактор риска АГ и предгипертонии у женщин репродуктивного возраста. Кроме того, данные Фремингемского исследования сердца показали, что повышенный риск ССЗ, связанных с ожирением, составлял 64% у женщин и 46% у мужчин. Ожирение также связано с неблагоприятными исходами беременности, такими как гипертонические расстройства при беременности и гестационный диабет. Центральное ожирение, которое является ключевым признаком метаболического синдрома, чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

1.5. Питание. Здоровое питание женщин, начиная с раннего возраста, имеет решающее значение для снижения глобального бремени сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо на государственном уровне поддерживать инициативы по пропаганде здорового образа жизни и культуры питания.

Например, некоторые страны Латинской Америки (например, Мексика, Бразилия и Чили) ввели налоговую политику в отношении сладких напитков, надеясь таким образом снизить потребление вредных напитков.

1.6. Малоподвижный образ жизни. По данным 27 536 участников исследования Women's Health Initiative, физическая активность непосредственно связана с ССЗ.

С детства мальчиков чаще, чем девочек, поощряют к физической активности. Разработка стратегий повышения уровня физической активности у женщин, начиная с раннего детства, является решающим шагом в борьбе с глобальной эпидемией ожирения.

1.7. Курение табака и электронных сигарет. Во всем мире курение табака и использование электронных сигарет (также известных как электронные сигареты, вейп-ручки и устройства для вейпинга) увеличивается среди молодых женщин (≤ 25 лет). Эта эпидемия может нанести особый вред женщинам. Большой метаанализ продемонстрировал, что повышенный риск ССЗ, связанный с курением, был на 25% выше у женщин, чем у мужчин.

Электронные сигареты выделяют ряд токсичных веществ и, как было продемонстрировано в клинических исследованиях, отрицательно влияют на сердечно-сосудистую систему (например, вызывают дисфункцию эндотелиальных клеток, окислительный стресс и активацию тромбоцитов). Электронные сигареты в настоящее время являются наиболее часто используемым продуктом для курения в США, в том числе среди молодых женщин и подростков. Многие пользователи считают электронные сигареты более здоровым выбором, чем табак. В США были предприняты попытки запретить эти продукты. FDA завершило работу над политикой принуждения к продаже неразрешенных электронных сигарет с ароматизированными картриджами, которые нравятся детям и подросткам. Заявление Американской кардиологической ассоциации (АНА) поддерживает эффективное регулирование, касающееся маркетинга, маркировки электронных сигарет, контроля качества производства и стандартов на загрязняющие вещества. АНА также поддерживает включение курения электронных сигарет в закон о запрете курения в общественных местах и запрет продаж электронных сигарет молодежи (в возрасте до 18 лет).

2. Факторы риска, связанные с полом

Анализ связи между репродуктивными факторами и случайными ССЗ с использованием данных Биобанка Великобритании с участием более 500 тыс. пациенток в возрасте 40–69 лет показал, что скорректированный риск ССЗ составил 1,10 (95% доверительный интервал – ДИ 1,01–1,30) для раннего менархе (возраст < 12 лет), 0,97 (0,96–0,98) – на каждый год возраста на момент первых родов, 1,14 (1,02–1,28) – для каждого мертворождения и 1,33 (1,19–1,49) – для ранней менопаузы (возраст < 47 лет). На протяжении всей жизни женщины репродуктивные факторы могут влиять на риск развития ССЗ.

Поэтому необходимы дополнительные исследования для изучения механизмов воздействия эстрогена на сердечно-сосудистую систему у женщин.

2.1. Менопауза. Хотя риск ССЗ ниже у женщин в пременопаузе, чем у мужчин того же возраста, он значительно повышается после менопаузы. Было высказано предположение, что различия в эндогенных гормонах влияют на половые различия в риске и распространенности ССЗ. Например, данные исследований свидетельствуют о том, что преждевременная менопауза (возраст < 40 лет) – типичный фактор увеличения ССЗ.

Эти данные подчеркивают необходимость дополнительных исследований женского здоровья, в том числе половых различий эндогенных и экзогенных репродуктивных гормонов.

2.2. Заместительная гормональная терапия в период менопаузы. Хотя наблюдательные исследования заместительной гормональной терапии (ЗГТ) продемонстрировали многообещающие результаты в снижении сердечно-сосудистого риска, более крупные рандомизированные контролируемые исследования не подтвердили каких-либо преимуществ первичной или вторичной профилактики. Фактически, исследование Women's Health Initiative study, которое включало 27 347 женщин в постменопаузе показало, что прием эстрогенов связан с небольшим, но статистически значимым повышенным риском сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо (1,11, 95% ДИ 1,01–1,22, $p=0,03$).

В настоящее время ЗГТ в период менопаузы не показана для первичной или вторичной профилактики ССЗ. Необходимо дополнительно изучить вопрос о том, влияет ли время начала ЗГТ на сердечно-сосудистый риск. Однако ЗГТ с использованием низких доз эстрогена или трансдермальная гормональная терапия в минимально возможной дозе и кратчайшей продолжительности для терапии симптомов менопаузы у более молодых женщин с низким риском ССЗ, по-видимому, более безопасна. По мнению экспертов, у женщин, перенесших ИМ, в период менопаузы ЗГТ следует прекратить.

2.3. Заболевания, возникающие в период беременности. Преэклампсия, гестационный диабет или преждевременные роды являются, по мнению экспертов, факторами риска развития ССЗ в более позднем возрасте.

2.4. Гормональные контрацептивы. Современные гормональные контрацептивы признаны безопасными и эффективными, с относительно небольшим количеством противопоказаний. Тем не менее женщины со специфическими факторами риска, связанными или с венозной тромбоэмболией, или острым ИМ, или с обоими этими факторами, требуют особого внимания.

Хотя общий риск невелик, есть данные, которые свидетельствуют о том, что комбинированные гормональные контрацептивы связаны с 12-кратным увеличением риска ИМ у пациенток с АГ.

Если у пациентки есть несколько факторов риска, комбинированные гормональные контрацептивы могут повысить риск ССЗ.

Женщин старше 40 лет следует тщательно обследовать на предмет дополнительных факторов риска ССЗ, таких как курение, ожирение, диабет, гипертония или мигрень с аурой.

2.5. Синдром поликистозных яичников. Женщины с СПКЯ имеют более высокий риск развития АГ во время беременности и гестационного диабета. Два метаанализа обнаружили связь между СПКЯ и инсультом, и связь с ССЗ, но не с ИМ. Кластеризация инсулинорезистентности, ожирения и метаболического синдрома с СПКЯ является мощным толчком к возникновению СД 2-го типа, дислипидемии и АГ.

2.6. Системные воспалительные и аутоиммунные заболевания. Хотя системные воспалительные заболе-

вания не являются фактором риска ССЗ, связанным с полом, среди пациентов с такими заболеваниями 78% составляют женщины. Кроме того, стероидная терапия, которую назначают пациентам с аутоиммунным заболеванием, может привести к ухудшению как гликемического профиля, так и дислипидемии.

3. Малоизученные факторы риска

3.1. Факторы психосоциального риска. Депрессия и тревога связаны с повышенным риском заболеваемости и смертности от ССЗ. Депрессия является независимым и долгосрочным фактором развития как обструктивного, так и необструктивного заболевания коронарных артерий у женщин. Кроме того, в клинических исследованиях, депрессия неизменно ассоциировалась с худшими исходами после острого ИМ.

Поскольку только 3% кардиологов проводят скрининг на наличие депрессии, крайне важно, чтобы врачи не забывали об этом факторе риска и как медработники признавали депрессию в качестве важного фактора риска, и соответственно, направляли пациентов на консультацию к психиатрам.

3.2. Жестокое обращение и насилие со стороны партнера. Физическое и психологическое насилие затрагивает от 15 до 71% женщин в течение их жизни. Наблюдения показывают, что насилие со стороны партнера связано с повышенным риском ССЗ. Основным прямым следствием насилия является хронический стресс, который, наряду с депрессией, является известным фактором риска ССЗ.

3.3. Медицинская грамотность. Под грамотностью в вопросах здоровья понимается мотивация и способность человека получать доступ к медицинской помощи, понимать и использовать информацию о здоровье, следовать рекомендациям лечащего врача.

3.4. Факторы воздействия окружающей среды. Растет количество доказательств того, что загрязнение воздуха существенно увеличивает риск ССЗ. Европейское общество кардиологов (ESC) выпустило документ с изложением позиции экспертов по загрязнению воздуха и связи с ССЗ, с обзором всех доказательств повышенного риска ИБС, сердечной недостаточности, остановки сердца, цереброваскулярными заболеваниями или тромбозом. Загрязнение воздуха приводит к более высокому окислительному стрессу и воспалению, что может повлиять на развитие бляшек, эндотелиальную дисфункцию, нарушение фибринолиза, гиперреактивность тромбоцитов и, возможно, также на аритмогенез.

3.5. Социально-экономический и культурный статус. Данные исследования GBCD продемонстрировали, что в странах с низким СДИ смертность с поправкой на возраст среди женщин выше, чем среди мужчин. Другой большой метаанализ показал, что низкий доход, низкий уровень образования и уровень жизни в неблагополучных районах сильно связаны с риском ССЗ у женщин.

Женское здоровье, сердечно-сосудистые заболевания и COVID-19

Данные по распространенности COVID-19 указывают на одинаковый уровень инфицирования между полами,

но более высокий уровень смертности среди мужчин, чем среди женщин. Однако в глобальных данных о COVID-19 часто отсутствует информация о поле. Согласно исследовательской инициативе Global Health 5050, многие страны не сообщают о случаях COVID-19 и смертности с разбивкой по полу.

Помимо понимания патофизиологических механизмов COVID-19 у женщин и мужчин, сбор данных с разбивкой по полу также важен для разработки эффективных методов лечения и профилактики. Например, было выявлено, что женщины реже, чем мужчины соглашаются на вакцинацию.

Что касается терапии, ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) – рецептор, который играет важную роль в пути заражения SARS-CoV-2, а также может быть ключевым фактором в механизмах, ведущих к тяжелому повреждению миокарда, связанному с COVID-19. Понимание половых различий в плотности и активности АПФ2-рецепторов может помочь разработать эффективные стратегии лечения.

Пандемия предоставляет уникальную возможность изучить и лучше понять патофизиологические механизмы, специфичные для пола, а также острые и долгосрочные последствия, возникающие в результате усугубленных пандемией аспектов гендерного неравенства для здоровья и благополучия женщин.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин

Необходимы комплексные программы терапии с мультидисциплинарным подходом с участием нескольких специалистов на разных этапах процесса лечения. Для оценки риска и усилий по профилактике ССЗ особенно важно выявлять и продвигать методы, которые побуждают медицинских работников оценивать риск ССЗ у пациента.

ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Закрыть все пробелы в знаниях

Все еще недостаточно фундаментальных знаний о патогенезе, патофизиологии и течении ССЗ у женщин. Исчерпывающие данные о ССЗ с разбивкой по полу во многих регионах отсутствуют, а женщины недостаточно часто участвуют в клинических исследованиях.

- Увеличить участие женщин в клинических испытаниях; скорректировать критерии исключения и сотрудничать с рядом заинтересованных сторон для изучения и устранения структурных и экономических препятствий (например, предлагать гибкий график или наблюдение пациентки на дому).

- Придерживаться политики и руководящих принципов в отношении учета пола и гендерных переменных при разработке, анализе и отчетности исследования.

- Проводить клинические исследования с учетом пола для определения гемодинамических, фармакокинетических и фармакодинамических и терапевтических норм, специфичных для женщин, а также для разработки алгоритмов лечения с учетом пола, целей и соответствующих стратегий лечения для женщин.

- Инициировать научные исследования для изучения потенциальных биологических путей, которые могут определять пол и гендер как детерминанты сердечно-сосудистого здоровья.

- Изучить влияние специфичных для пола и недостаточно известных факторов риска ССЗ у женщин, чтобы создать доказательную базу для улучшенных рекомендаций по оценке факторов риска.

- Создать надежные национальные и региональные системы наблюдения за состоянием здоровья для мониторинга смертности и заболеваемости женщин от ССЗ; интегрировать эти системы с реестрами клинического исследования, чтобы улучшить сбор данных в реальном времени по конкретным регионам об установленных и возникающих факторах риска ССЗ, ведении ССЗ и исходах ССЗ для женщин.

- Финансировать медицинские услуги, экономику и исследования результатов, чтобы получить четкое представление о глобальных различиях в доступе женщин к кардиологической помощи.

Повысить осведомленность о сердечно-сосудистых заболеваниях среди женщин

Образование является важным ресурсом в повышении осведомленности о профилактике ССЗ, снижении факторов риска.

- Разработать образовательную деятельность на государственном уровне для повышения осведомленности женщин о заболеваемости и смертности от ССЗ.

- Оценить медицинскую грамотность и культурные особенности как основу для развития индивидуального медицинского образования для женщин.

- Использовать и расширять как традиционные (например, офлайн-школы), так и цифровые средства коммуникации для поддержки образовательных стратегий.

- Организовать кампании в социальных сетях, специально нацеленные на молодых женщин, чтобы повысить осведомленность о рисках ССЗ.

- Инвестировать в культурно-ориентированные и языковые программы взаимопомощи для женщин из меньшинств, в рамках которых женщины учат женщин позитивному поведению, которое поддерживает здоровье сердечно-сосудистой системы и снижает риск ССЗ.

- Использовать праздники (например, 8 марта, День матери) и целенаправленную работу в местах, часто посещаемых женщинами (например, в церквях, детских садах, маникюрных салонах, парикмахерских), чтобы повысить осведомленность женщин о ССЗ.

- Разработать стратегии раннего обучения, чтобы повысить осведомленность о ССЗ у девочек и молодых женщин. Это особенно важно в регионах с высоким риском ССЗ во время беременности (например, в регионах с высоким уровнем ревматической болезни сердца).

Литература / References

1. ВОЗ. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями. 2021. [https://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/\[VOZ. Bor'ba s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami. 2021. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/ \(in Russian\)\]](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/[VOZ. Bor'ba s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami. 2021. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/ (in Russian)])
2. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *www.thelancet.com*. Published online May 16, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2021

Укрепить систему здравоохранения

Профилактика и лечение ССЗ у женщин требуют наличия надежной системы здравоохранения, поддерживаемой профессионалами, которые хорошо осведомлены об особенностях ССЗ у женщин. Совершенно точно необходимо создавать интегрированные системы здравоохранения и привлекать врачей, медицинских работников и пациентов в качестве партнеров к распознаванию и лечению ССЗ у женщин во всем мире.

- Укреплять и поддерживать врачей первичной медико-санитарной помощи в их ключевой роли в скрининге, руководстве и направлениях пациенток к другим специалистам для профилактики и лечения ССЗ.

- Поощрять ряд профессиональных медицинских работников соответствующих специальностей (например, акушерство и гинекология, неотложная медицина, ревматология) к регулярному обследованию женщин с заболеваниями, повышающими риск ССЗ.

- Создавать платформы, которые позволяют пациентам получать доступ к скринингу и оценке факторов риска.

- Расширить возможности для женщин получать информацию для оценки факторов риска и управления ими (например, через специальные заведения, такие как парикмахерские, церкви, детские сады, а также через представителей культуры).

- Инвестировать в стратегии развития кардиологической помощи с учетом культурных особенностей, учитывающей религиозные предпочтения.

- Инвестировать в новые подходы к интеграции помощи, ориентированные на страны с низким и средним доходом и социально-экономически обездоленные слои населения.

- Продвигать, отслеживать и сообщать о стратегиях увеличения числа женщин-кардиологов в целом и на руководящих должностях (например, увеличение числа женщин-кардиологов в комитетах по составлению рекомендаций).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение бремени ССЗ у женщин к 2030 г. – амбициозная, но достойная цель. Следующее десятилетие станет поворотным для клинической науки и общественного здравоохранения. Стремление к обеспечению справедливости и равноправия женщин в более широком смысле, как в социальном, так и в культурном плане, превращается в необыкновенное время для того, чтобы приложить все силы к улучшению здоровья женщин.

Это и есть отправная точка и призыв к действию для мобилизации и активизации многих ключевых заинтересованных сторон: специалистов здравоохранения, политиков и самих женщин, чтобы они объединились во имя более здорового будущего.

Распространенность, патогенез и классификация хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом

Т.Ю. Демидова, А.А. Кожевников

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

Аннотация

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – прогрессирующее заболевание, значительно снижающее качество жизни у пациентов по всему миру. Сахарный диабет (СД) входит в тройку основных причин, вызывающих данное состояние. По результатам исследований до 25% пациентов с СД могут иметь признаки ХСН, и примерно у такого же числа пациентов с ХСН встречается СД. Успехи последних лет, в частности, связанные с результатами исследований ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), возвращают нас к вопросу изучения общих механизмов патогенеза ХСН и СД. Отдельное внимание уделяется подгруппам ХСН (например, со сниженной, промежуточной и сохраненной фракцией выброса) в связи с различным прогнозом и подходом к ведению пациентов. Данная статья является первой из двух обзорных статей, призванных обобщить имеющиеся знания о сочетании ХСН и СД и представить их в сжатой форме практикующим эндокринологам, кардиологам, терапевтам и врачам общей практики.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, этиология, патогенез, диабетическая кардиомиопатия, сохраненная фракция выброса, промежуточная фракция выброса, низкая фракция выброса.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Распространенность, патогенез и классификация хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 13–21. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0020

Prevalence, pathogenesis and classification of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus

Tatiana Yu. Demidova, Alexander A. Kozhevnikov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
kaaruds@yandex.ru

Abstract

Chronic heart failure (CHF) is a progressive disease that significantly reduces the quality of life of the patients around the world. Diabetes mellitus (DM) is one of the three main causes of this condition. According to research results, up to 25% of patients with diabetes may have signs of CHF, and approximately the same number of patients with CHF has diabetes. The successes of recent years, in particular, associated with the results of studies of sodium-glucose transporter type 2 inhibitors, return us to the question of studying the general mechanisms of the CHF and DM pathogenesis. Particular attention is paid to the subgroups of CHF (for example, with a reduced, intermediate and preserved ejection fraction) due to different prognosis and approach to patient management. This article is the first of two review articles designed to summarize the existing knowledge about the combination of CHF and DM and present it in a concise form to practicing doctors.

Key words: diabetes mellitus, chronic heart failure, etiology, pathogenesis, diabetic cardiomyopathy, preserved ejection fraction, intermediate ejection fraction, low ejection fraction, heart failure classification.

For citation: Demidova T.Yu., Kozhevnikov A.A. Prevalence, pathogenesis and classification of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 13–21. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0020

Введение

Согласно позициям европейских и российских научных обществ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это клинический синдром, вызванный структурной или функциональной патологией сердца, которая приводит к нарушению способности сердца к наполнению или опорожнению, сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей с характерными симптомами (в том числе одышка, отеки лодыжек, усталость) и физикальными признаками (в том числе набуханием вен шеи, хрипами в

легких и периферическими отеками) при нагрузке и в покое [1, 2]. ХСН является не отдельной нозологией, а осложнением основного заболевания, от верного определения которого зависит тактика ее ведения [3]. Данный обзор является первым из двух планируемых в печать статей, посвященных ведению ХСН у пациентов с СД.

Эпидемиология

Один из выдающихся кардиологов, сэр Томас Льюис в 1933 г. сказал: «самой сутью сердечно-сосудистой

Таблица 1. Основные причины ХСН (по ESC 2016, РНМОТ/РКО/ОСН 2018 г.) [1, 2]

Table 1. Main causes of congestive heart failure (according to ESC 2016, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine/Russian Society of Cardiology/Russian Heart Failure Society 2018) [1, 2]

Более распространенные причины ХСН в РФ	
<ul style="list-style-type: none"> • Артериальная гипертензия – 95,5% • Ишемическая болезнь сердца – 69,7% • СД – 15,9% 	
Менее распространенные причины ХСН в РФ	
Механизм	Причины ХСН
Поражение миокарда	Миокардиты (инфекционные и аутоиммунные)
	Кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная и др.)
	Токсическое повреждение миокарда (этанол, кокаин, амфетамин, анаболические стероиды, лучевая терапия, тяжелые металлы, цитостатики, нестероидные противовоспалительные препараты и др.)
	Иные гормональные нарушения, кроме СД (болезни щитовидной железы, паразитовидных желез, акромегалия, дефицит гормона роста, гиперкортизолизм, гиперальдостеронизм, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность и др.)
	Нутриционные нарушения (ожирение, кахексия, дефицит микронутриентов – тиамин, L-карнитин, селен, железо и др.)
	Инфильтрация (злокачественная и не связанная с ней – амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз, лизосомальные болезни накопления и болезни накопления гликогена)
Патология клапанного аппарата	Врожденные и приобретенные стенозы
Патология перикарда	Констриктивный перикардит, перикардальный выпот
Патология эндокарда	Эндомиокардиальный фиброз, гиперэозинофильный фиброз
Нарушения ритма сердца	Тахи- и брадиаритмии
Перегрузка жидкостью	Почечная недостаточность, ятрогенная гиперволемиа
Состояния с повышенным сердечным выбросом	Тяжелая анемия, сепсис, болезнь Педжета, беременность
Патология легких	Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, легочная гипертензия и пр.

практики является ранняя диагностика сердечной недостаточности» [4]. ХСН значительно снижает качество жизни, и может превосходить злокачественные опухоли по количеству потерянных лет жизни (125 671 против 119 897 соответственно, по данным регистра Швеции, включившего 1 162 309 человек) [5]. Считается, что ХСН есть у 26 млн человек по всему миру, но, вероятно, эта информация не совсем достоверно отражает реальную картину, поскольку только в Российской Федерации распространенность ХСН составляет 14,92 млн человек, из них 6,0 млн имеют тяжелую форму заболевания [5, 6].

Среди пациентов с сахарным диабетом (СД) ХСН встречается, по разным данным, в 9–25% случаев [7, 8]. Крупное популяционное исследование показало, что у пациентов с СД 2-го типа (СД 2) за 5,5 года наблюдения ХСН развивалась даже чаще, чем стенокардия напряжения, инфаркт миокарда или ишемический инсульт [9]. Действительно, СД является независимым фактором риска развития ХСН, и по результатам 20-летнего Фремингемского исследования у мужчин с СД вероятность возникновения ХСН практически удваивалась, а у женщин – почти учетверялась [10].

Этиология

СД становится причиной ХСН в 15,9% случаев в РФ, замыкая тройку основных факторов развития этого состояния [2]. Следует помнить, что у пациентов с СД могут быть и другие причины появления ХСН, в том числе комбинированные (табл. 1).

Следует обратить внимание, что ни одна из классификаций в настоящее время не является общепринятой и не претендует на всеобъемлющий охват причин ХСН [1, 2].

Патофизиология

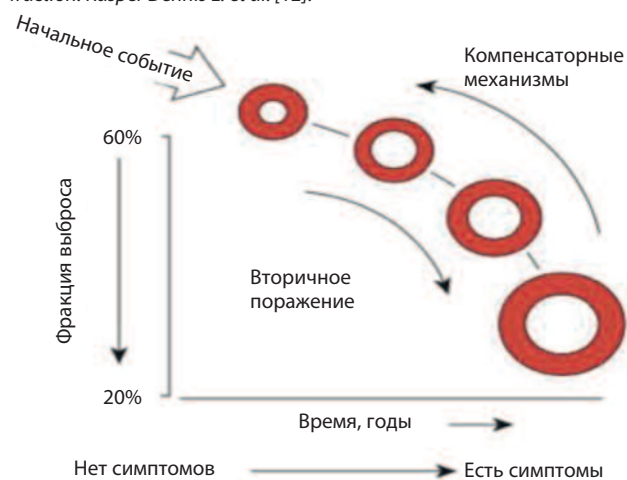
Основная функция сердца – насосная, благодаря ей обеспечивается регулярное поступление крови к органам и тканям. Деятельность желудочков зависит от 3 основных компонентов: преднагрузки (венозного возврата и конечного диастолического объема – КДО), сократимости миокарда и постнагрузки (сопротивление аорты и сосудов выбросу крови) [11].

Из-за воздействия патологического начального события (острого или хронического) может произойти повреждение миокарда со снижением числа функционирующих миоцитов или нарушение способности сердца к нагнетанию крови в кровеносные сосуды [12]. В результате снижается сердечный выброс и активируются нейрогуморальные механизмы компенсации: выброс адреналина и норадреналина симпатической нервной системой ускоряет частоту сердечных сокращений и увеличивает сократимость сердца, а также приводит к вазоконстрикции сосудов [13, 14]. Преднагрузка ведет к развитию концентрической гипертрофии миокарда и увеличению сердечного выброса (см. рис. 1) [15]. В ответ на снижение кровотока и стимуляцию β_1 -адренорецепторов в почках запускается ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – в юктагломерулярном аппарате почек синтезируется ренин, который активирует ангио-

Рис. 1. Патогенез ХСН со сниженной фракцией выброса.

По Kasper Dennis L. и соавт. [12].

Fig. 1. Pathogenesis of congestive heart failure with reduced ejection fraction. Kasper Dennis L. et al. [12].



тензин-превращающий фермент, превращающий ангиотензин-1 в ангиотензин-2 [13, 15]. Последний способствует сокращению сосудов и синтезу альдостерона, который стимулирует реабсорбцию натрия в почках и задержку жидкости в организме, за счет чего увеличивается преднагрузка. Таким образом активируется механизм Франка-Старлинга – при увеличении венозного возврата происходит растяжение стенок миокарда, из-за чего нити актина и миозина растягиваются и занимают положение, при котором развивается большая сила сокращения [16].

Длительная работа нейрогуморальных механизмов приводит к нарушению передачи клеточных сигналов, воспалению миоцитов, их апоптозу, некрозу и фиброзу, в итоге – к ремоделированию сердечной мышцы [14]. Действию данных факторов препятствуют предсердный и мозговой натрийуретический пептиды, отвечающие за вазодилатацию, натрийурез и ингибирование синтеза альдостерона, увеличение уровня оксида азота, простаглан-

динов E2 и простаглицлина, однако их эффекта недостаточно, чтобы остановить прогрессирование сердечной недостаточности [12, 17]. Отчасти этому способствует избыточный синтез фермента неприлизина, разрушающего натрийуретические пептиды и брадикинин [17].

Отдельно выделяют сердечную недостаточность, при которой систолическая функция остается относительно сохраненной, однако ослабляется диастолическая функция. Последняя зависит от активной релаксации миокарда в начале диастолы и от пассивной жесткости стенок сердца [18]. Нарушение растяжимости миокарда приводит к тому, что уменьшается наполнение желудочков (КДО), от которого зависит сердечный выброс; в итоге поддержание КДО обеспечивается за счет резкого увеличения конечного диастолического давления, в том числе за счет активного сокращения предсердий [15]. Наиболее частым проявлением диастолической дисфункции является концентрическое ремоделирование или концентрическая гипертрофия миокарда, хотя у 40% пациентов отсутствуют признаки гипертрофии желудочков на эхокардиографии [19]. Несмотря на то что систолическая функция при данном типе сердечной недостаточности считается нормальной, она все же несколько снижена по сравнению со здоровыми пациентами или пациентами с артериальной гипертензией (АГ), а также недостаточно увеличивается при физической нагрузке [19]. Диастолическая дисфункция также наблюдается в случаях сердечной недостаточности со снижением фракции выброса [18].

Основными факторами развития ХСН при СД являются гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [8]. Их действие реализуется преимущественно двумя путями (рис. 2).

Путь первый: гипергликемия стимулирует оксидативный стресс и системное воспаление, а инсулинорезистентность приводит к развитию атерогенной дислипидемии и циркуляции факторов, ингибирующих распад

Рис. 2. Схема патогенеза ХСН при СД (по ACC/AHA/HFSA, 2017, с изменениями) [8].

Fig. 2. Scheme for the pathogenesis of congestive heart failure in patients with diabetes mellitus (according to ACC/AHA/HFSA 2017 with amendments) [8].

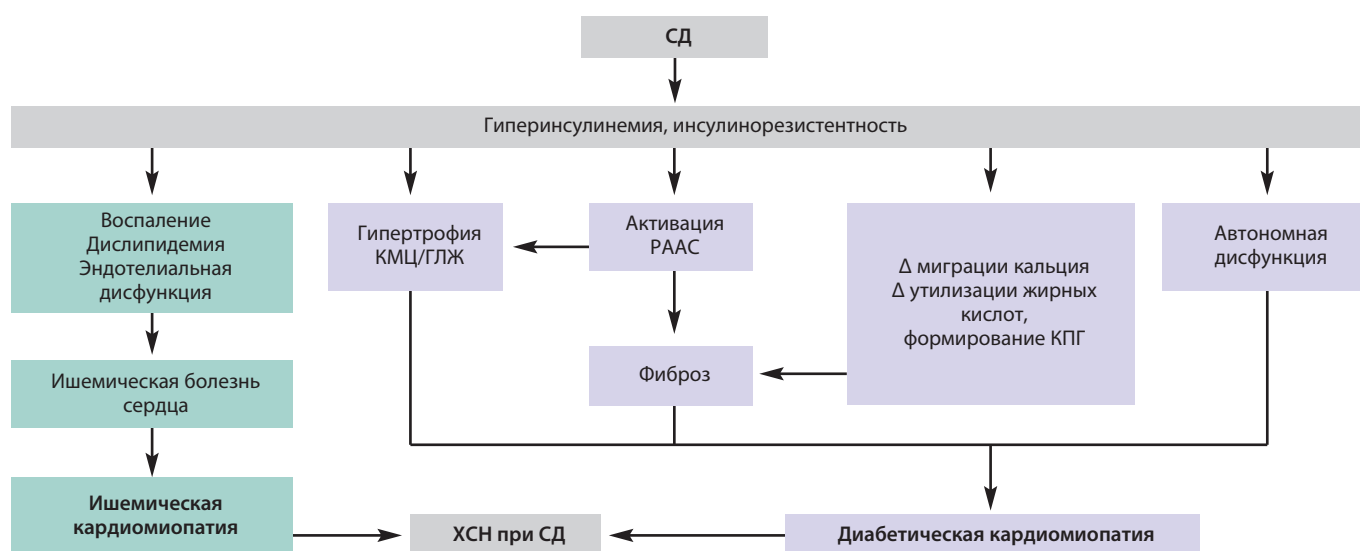
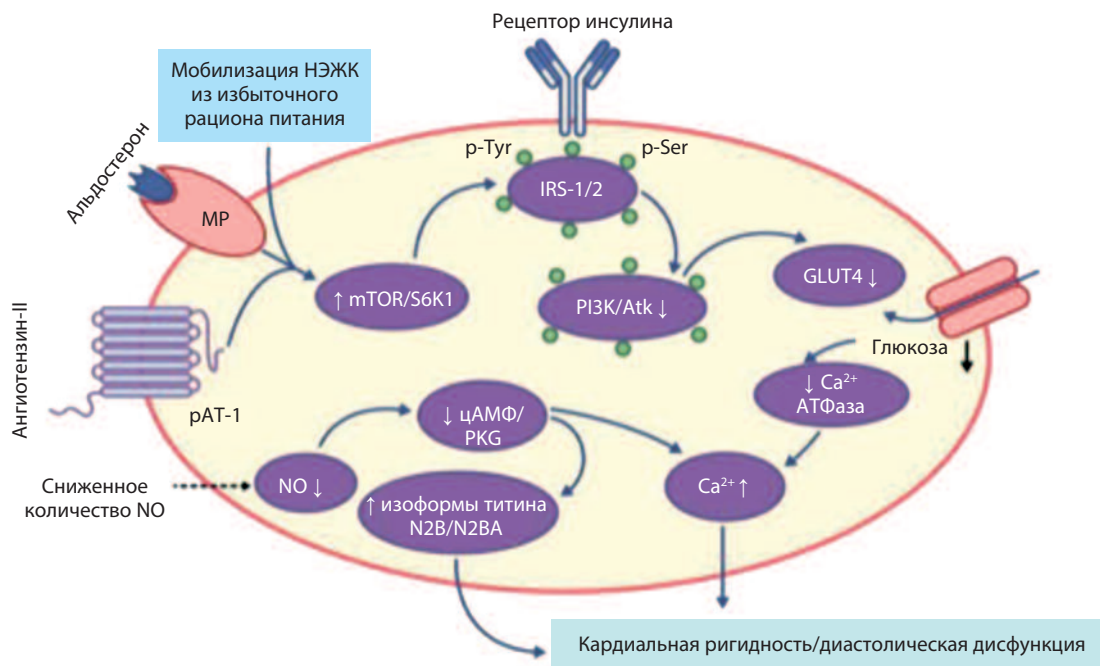


Рис. 3. Влияние факторов патогенеза ХСН на внутриклеточный сигналинг КМЦ при СД (по G. Jia и соавт.) [23].

Fig. 3. Impact of factors contributing to pathogenesis of congestive heart failure on intracellular signaling pathways in cardiomyocytes of patients with SD (G. Jia et al.) [23].



Примечание. MP – минералокортикоидный рецептор, НЭЖК – неэтерифицированные жирные кислоты, pAT-1 – рецептор к ангиотензину-2 1-го типа, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, GLUT4 – транспортер глюкозы 4-го типа, IRS – субстрат рецептора инсулина, mTOR/S6K1 – путь мишени рапамицина у млекопитающих-56 киназы 1, NO – оксид азота, p-Ser – фосфосерин, p-Tyr – фосфотирозин, PI3K/Akt – фосфатидилинозитол-3-киназный AKT-путь, PKG – протеинкиназа G.

фибрина (в том числе ингибитора активатора плазминогена-1), а также АГ [20]. Вследствие этого развивается атеросклероз артерий, характеризующийся отложением липидов и окисленных липопротеинов в стенке артерий, миграцией макрофагов и Т-лимфоцитов, пролиферацией гладкомышечных клеток интимы и развитием воспалительного процесса в интимае артерий [20]. Прогрессивное снижение просвета коронарных артерий в конечном итоге приводит к возникновению **ишемической кардиомиопатии** – состояния, при котором нарушается сократимость миокарда и насосная функция сердца в результате обратимых изменений миокарда, напоминающих гибернацию или «оглушение» кардиомиоцитов (КМЦ) при хронической ишемии, или необратимых (некроз КМЦ и фиброз сердечной мышцы в исходе инфаркта миокарда) [21, 22].

Путь второй: развивается **диабетическая кардиомиопатия** – клиническое состояние у пациента с СД с систолической или диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) без признаков атеросклероза, АГ или клапанной патологии [8]. Этому способствуют несколько факторов (см. рис. 2 и 3) [23].

Образуются конечные продукты гликирования (КПГ) вследствие хронической гипергликемии (неферментативная реакция гликозилирования липидов, липопротеинов и аминокислот) с формированием перекрестных сшивков между нитями коллагена, повышением жесткости миокарда и фиброзом.

Активируется местная и системная РААС с увеличением синтеза ангиотензина 2, альдостерона, липиды избы-

точно поступают в КМЦ, что изменяет внутриклеточный сигналинг с формированием инсулинорезистентности – в результате снижается число глюкозных транспортеров GLUT-4 на мембране КМЦ и инсулинозависимое поступление глюкозы в клетку.

Увеличивается концентрация внутриклеточного кальция за счет нарушения работы Ca²⁺-АТФазы (энергетический дефицит) и развивается эндотелиальная дисфункция (снижение концентрации NO) – замедляется расслабление сердечной мышцы в диастолу, возникают оксидативный стресс, апоптоз, некроз и аутофагия КМЦ.

Развивается кардиальная автономная нейропатия: избыточная симпатическая стимуляция на фоне подавления парасимпатической увеличивает экспрессию и сигналинг β₁-адренорецепторов сердца (что сопровождается гипертрофией миокарда, интерстициальным фиброзом и апоптозом КМЦ), а также провоцирует аритмии, вызывает вазоконстрикцию сосудов (в том числе с нарушением кровотока по коронарным артериям) [24].

Стоит отметить, что в настоящее время нет общепринятых критериев ишемической кардиомиопатии, а однозначное существование диабетической кардиомиопатии пока не подтверждено исследованиями [8, 25]. Здесь же данные понятия употреблены только для условного разделения и группировки различных факторов патогенеза ХСН при СД.

Классификация ХСН

В нашей стране приняты три основные классификации ХСН.

1. Классификация по систолической функции

Систолическая деятельность сердца характеризуется тем количеством крови, которое оно выбрасывает в кровеносные сосуды за минуту. Основным показателем этой работы является так называемая фракция выброса (ФВ) – доля крови, выброшенной в выходящие из сердца сосуды, от количества крови в желудочке перед началом систолы (КДО); см. формулу [26].

$$\text{ФВ} = \frac{\text{КДО} - \text{КСО}}{\text{КДО}} \times 100\%$$

где: ФВ – фракция выброса, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем (количество крови в желудочке непосредственно перед началом диастолы).

В норме ФВЛЖ находится в пределах 52–72% у мужчин и 54–74% у женщин [26]. В зависимости от ФВ ХСН подразделяется на ХСН с низкой (ХСН-нФВ), промежуточной (ХСН-пФВ) и сохраненной ФВ (ХСН-сФВ); табл. 2 [2].

Разновидность ХСН	Фракция выброса
ХСН с низкой ФВ	<40%
ХСН с промежуточной ФВ	40–49%
ХСН с сохраненной ФВ	≥50%

Это достаточно удобная и простая классификация, дающая представление о прогнозе и выживаемости пациентов, а также тактике терапии. Так, согласно мета-анализу с 41 972 участниками, при ХСН-нФВ за 3 года наблюдения была зафиксирована 141 смерть на 1 тыс. пациенто-лет, в то время как при ХСН-сФВ число смертей составило 121 на 1 тыс. пациенто-лет; тенденция к увеличению смертности (по сравнению с пациентами с ФВ≥60%) начинала расти при снижении ФВ ниже 40%, в то время как у людей с ХСН-пФВ и ХСН-сФВ она не отличалась от контроля [27]. В целом смертность при ХСН-сФВ была на 32% ниже, чем у пациентов с ХСН-нФВ, и она не зависела от возраста и причины ХСН.

ХСН-пФВ была включена в классификацию ESC в 2016 г. с целью стимуляции научных исследований в связи с недостаточным количеством данных о ХСН с «серой зоной» ФВ 40–49% [1]. По результатам одного из крупнейших метаанализов, общая смертность и смертность от некардиоваскулярных причин выше у пациентов с ХСН-нФВ (относительный риск – ОР 0,9, $p < 0,001$), в то время как по данным показателям ХСН-пФВ статистически значимо не отличалась от ХСН-сФВ [28]. С другой стороны, риск смерти от сердечно-сосудистых причин был выше в группе ХСН-сФВ по сравнению с ХСН-пФВ (ОР 1,09, $p = 0,001$, риск гетерогенности низкий) и не различался между ХСН-пФВ и ХСН-нФВ. По вероятности госпитализации по поводу ХСН и по любому поводу участники с пФВ не отличались от групп с сФВ и нФВ. Эти данные свидетельствуют о том, что ХСН с ФВ 40–49% действительно является отдельной подгруппой сердечной недо-

статочности. В более ранних работах ХСН-пФВ также была сопоставима по смертности с ХСН-сФВ и обычно занимала промежуточное место между ХСН-нФВ и ХСН-сФВ [29].

Также в литературе выделяют отдельную группу с «восстановившейся ФВ», включающую пациентов с низкой ФВ в анамнезе, которая на данный момент составляет >40% [30]. Хотя их можно отнести к ХСН-пФВ или -сФВ, есть вероятность, что у них имеются дополнительные риски неблагоприятных исходов [30].

Интересно, что в крупном исследовании SHARM у пациентов с СД и ХСН относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу ХСН был выше у людей с сохраненной ФВ по сравнению с теми, у кого ФВ была низкой (ОР 2,0 против 1,6, $p = 0,0009$) [31]. В то же время общая смертность в обеих группах была схожей [31]. Эти данные не были подтверждены шведским популяционным исследованием ХСН, где у 7496 человек был СД 2: наименьший риск смерти был в группе ХСН-сФВ (ОР 1,32), наибольший – у людей с ХСН-пФВ (ОР 1,51) и ХСН-нФВ (ОР 1,46, $p = 0,0049$) [32]. Помимо сопоставимого риска смерти, отмечался и схожий клинический фенотип у пациентов с ХСН-пФВ и -сФВ (функциональный класс и длительность ХСН, коморбидность, медикаментозная терапия). По мнению исследователей, полученные результаты отличаются от SHARM из-за более молодого среднего возраста испытуемых у последнего (67 лет против 76), а также спорных критериев включения – в SHARM к ХСН-сФВ относили пациентов с ФВ≥40%.

Отдельно стоит отметить, что во всей когорте ($n = 30\,696$) распространенность СД 2 оказалась примерно одинаковой у пациентов с ХСН-нФВ (25%), -пФВ (24%) и -сФВ (24%) [32]. С другой стороны, анализ регистра российских пациентов с ХСН с известными данными по ФВЛЖ ($n = 4301$) показал, что у тех лиц, у кого был диагностирован СД, преобладала ХСН-сФВ (74%, как и у пациентов с ХСН без СД), а также достоверно чаще встречалась ХСН-пФВ (18,9% в группе ХСН+СД против 14,2% в группе ХСН без СД) [33].

2. Классификация по функциональному классу

Классификация ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) была принята почти век назад, и с тех пор она повсеместно укрепилась в клинических рекомендациях [1, 2, 34, 35]. Это удобный инструмент, по которому симптомам пациента присваивается определенный функциональный класс (ФК), что позволяет не только оценить риск смерти, но и вовремя выявить прогрессию заболевания и скорректировать тактику ведения [36]. Классификация представлена в табл. 3.

Отечественные данные указывают на то, что среди пациентов с ХСН и сопутствующим СД чаще встречаются более тяжелые ФК по сравнению с лицами с ХСН без СД (III ФК: 18,3% против 13,6% соответственно, $p < 0,01$; IV ФК: 0,8% против 0,4% соответственно, $p < 0,01$) [33].

Важно отметить, что, несмотря на простоту классификации, имеется некоторая степень расхождения в присвоении ФК среди врачей, что затрудняет ведение

Таблица 3. Классификация ХСН по ФК (NYHA) [2, 35]

Table 3. Classification of congestive heart failure by functional class (NYHA) [2, 35]

ФК	Описание
I	Обычная физическая нагрузка не вызывает сильную усталость, сердцебиение и одышку (физическая активность не ограничена)
II	Обычная физическая нагрузка вызывает усталость, сердцебиение или одышку. В покое симптомов нет
III	Активность менее обычной вызывает усталость, сердцебиение или одышку. В покое симптомов нет
IV	Симптомы сердечной недостаточности и стенокардия появляются в покое. При любой активности симптомы усиливаются

Таблица 4. Шкала оценки клинического состояния больного ХСН – ШОКС (в модификации В.Ю. Мареева)

Table 4. Symptomatic hospital and outpatient clinical scale for patients with congestive heart failure SHOCS-CHF (modified by V. Yu. Mareev)

Симптом/признак	Выраженность	Количество баллов
Одышка	0 – нет	
	1 – при нагрузке	
	2 – в покое	
Изменилась ли за последнюю неделю масса тела	0 – нет	
	1 – увеличился	
Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет	
	1 – есть	
В каком положении находится в постели	0 – горизонтально	
	1 – с приподнятым головным концом (две и более подушки)	
	2 – плюс просыпается от удушья	
	3 – сидя	
Набухшие шейные вены	0 – нет	
	1 – лежа	
	2 – стоя	
Хрипы в легких	0 – нет	
	1 – нижние отделы (до 1/3)	
	2 – до лопаток (до 2/3)	
	3 – над всей поверхностью легких	
Наличие ритма глотания	0 – нет	
	1 – есть	
Печень	0 – не увеличена	
	1 – до 5 см	
	2 – более 5 см	
Отеки	0 – нет	
	1 – пастозность	
	2 – отеки	
	3 – анасарка	
Уровень САД	0 – более 120 мм рт. ст.	
	1 – 100–120 мм рт. ст.	
	2 – менее 100 мм рт. ст.	
Итого		
0 баллов – отсутствие клинических признаков сердечной недостаточности		
I ФК – меньше или равно 3 баллам		
II ФК – от 4 до 6 баллов		
III ФК – от 7 до 9 баллов		
IV ФК – больше 9 баллов		

пациента разными специалистами и способствует меньшему пониманию реальной клинической картины. Так, в оценке ФК согласие между специалистами достигалось всего в 55% случаев [37]. Для объективизации классифи-

кации по NYHA в России предложено использовать шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) пациента с ХСН (табл. 4), которая позволяет за 3–5 мин без дополнительных исследований присвоить пациенту ФК [2].

Таблица 5. Сопоставление классификации стадии ХСН, принятых в российской и американской системах здравоохранения [2, 35, 41, 42]
 Table 5. Comparison of congestive heart failure stage classifications adopted in Russian and American healthcare sectors [2, 35, 41, 42]

Классификация ХСН по Стражеско–Василенко		Классификация ХСН по ACCF/АНА, 2009 г.	
Стадия	Описание	Описание	Стадия
–	–	Пациент в группе риска развития ХСН (например, АГ, атеросклероз, СД, ожирение, метаболический синдром, прием кардиотоксичных средств, анамнез – кардиомиопатия в семье). Отсутствие структурного поражения сердца или симптомов ХСН	A
I	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция ЛЖ	Есть структурное поражение сердца (например, инфаркт миокарда в анамнезе, ремоделирование ЛЖ, в том числе гипертрофия ЛЖ и низкая ФВ, асимптоматическая клапанная болезнь). Симптомы и признаки ХСН отсутствуют. ФК I	B
IIA	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно: адаптивное ремоделирование сердца и сосудов	Есть структурное поражение сердца с текущими симптомами ХСН или таковыми в анамнезе (например, одышка, усталость, снижение толерантности к физической нагрузке)	C
IIБ	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Деадаптивное ремоделирование сердца и сосудов		
III	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек)	Улучшение на фоне медикаментозной терапии	D
	Финальная стадия ремоделирования органов	Рефрактерность к медикаментозной терапии	

Примечание. ACCF – American College of Cardiology Foundation, АНА – American Heart Association.

3. Классификация по стадиям

Несмотря на то что ФВ и ФК дают представление о прогнозе пациента, этого недостаточно в оценке риска конкретного пациента. Например, у людей с симптомами ХСН в покое могут быть лишь малые изменения в легких и сердце, и наоборот, у пациента с ФК II (на фоне адекватного лечения) возможна тяжелая степень ремоделирования сердца и сосудов с нарушением гемодинамики [38]. Кроме того, степень выраженности симптомов (ФК) может регрессировать на фоне лечения, в то время как патоморфологическое прогрессирование ХСН необратимо. В связи с этим в России принята классификация ХСН по Стражеско и Василенко, представленная еще на XII съезде терапевтов в 1935 г., которая последовательно описывает патологические процессы в сердечно-сосудистой системе и внутренних органах от начальной стадии до

терминальной [2, 39]. Примечательно, что с ней переключается зарубежная классификация, ратифицированная в 2001 г. Американским колледжем кардиологов, которая учитывает структурные изменения сердца и ФК, при этом придавая большее значение первым (табл. 5) [35, 39]. Ухудшение стадии по ХСН ассоциируется со снижением 5-летней выживаемости: без ХСН – 99%, при стадии А – 97%, В – 96%, С – 75%, D – 20% [40].

Заключение

Наличие ХСН у пациентов с СД негативно сказывается на прогнозе заболеваний: по данным исследований, смертность в данной группе у пожилых пациентов составляет 32,7 на 100 пациенто-лет, в то время как у лиц с СД без ХСН она значительно ниже – 3,2 на 100 пациенто-лет [43]. С момента публикации этих данных прошло

16 лет, за которые мы получили эффективные механизмы воздействия как на ХСН и СД в отдельности, так и на оба данных состояния одновременно (в частности, иНГЛТ-2 и, в меньшей степени, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1). Для качественного ведения пациентов с ХСН и СД требуется понимание пато-

генеза и общие подходы к классификации, диагностике и схемам терапии. Последние два аспекта ведения будут подробнее рассмотрены в следующей обзорной статье.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18 (8): 891–975. DOI: 10.1002/ehfj.592
- Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН): диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58 (6S): 8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475 [Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii OSSH – RKO – RN MOT. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskaia (KhSN) i ostraiia dekompensirovannaia (ODSN): diagnostika, profilaktika i lechenie. *Kardiologiya*. 2018; 58 (6S): 8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475 (in Russian).]
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Черногорюк Г.Э. и др. Хроническая сердечная недостаточность: синдром или заболевание? Бюллетень сибирской медицины. 2020; 19 (1): 134–9. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-134-139 [Kaliuzhin V.V., Teplakov A.T., Chernogoriuk G.E. et al. Khronicheskaia serdechnaia nedostatochnost': sindrom ili zabolevanie? *Biulleten' sibirskoi meditsiny*. 2020; 19 (1): 134–9. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-134-139 (in Russian).]
- Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. ABC of heart failure. History and epidemiology. *BMJ* 2000; 320 (7226): 39–42. DOI: 10.1136/bmj.320.7226.39
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* 2017; 3 (1): 7–11. DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2
- Чукаева Ч., Ларина В. Современные возможности медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности: в помощь практическому врачу. *Поликлиника*. 2017; 2: 6–11. [Chukaeva Ch., Larina V. Sovremennye vozmozhnosti medikamentoznoi terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: v pomoshch' prakticheskomu vrachu. *Poliklinika*. 2017; 2: 6–11 (in Russian).]
- Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev* 2017; 3 (1): 52–5. DOI: 10.15420/cfr.2016:20:2
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019; 140 (7): e294–e324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 (2): 105–13. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0
- Wilkinson MJ, Zadourian A, Taub PR. Heart Failure and Diabetes Mellitus: Defining the Problem and Exploring the Interrelationship. *Am J Cardiol* 2019; 124 (Suppl 1): S3–S11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.10.024
- Hajouli S, Ludhwani D. Heart Failure And Ejection Fraction. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553115/. Accessed April 24, 2020.*
- Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19 ed. McGraw-Hill Education: Medical; 2015.
- Rogers C, Bush N. Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Medical Treatment Guidelines, and Nursing Management. *Nurs Clin North Am* 2015; 50 (4): 787–99. DOI: 10.1016/j.cnur.2015.07.012
- Mazurek JA, Jessup M. Understanding Heart Failure. *Heart Fail Clin* 2017; 13 (1): 1–19. DOI: 10.1016/j.hfc.2016.07.001
- Ройтенберг Г., Струтинский А. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017. [Roitenberg G., Strutynskii A. Vnutrennie bolezni. Serdechno-sosudistaia sistema. 5th ed. Moscow: MEDpress-inform, 2017 (in Russian).]
- Гайтон А., Холл Д.Э. *Медицинская физиология*. Пер. с англ. Под ред. В.И. Кобрин. М.: Логосфера, 2008. [Gaiton A., Khol D.E. *Meditsinskaia fiziologiya*. Per. s angl. V.I. Kobrina. Moscow: Logosfera, 2008 (in Russian).]
- Nicolas D, Kerndt C, Reed M. Sacubitril/Valsartan. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507904/. Accessed April 24, 2020.*
- Røe ÅT, Sjaastad I, Louch WE. Heart failure with preserved ejection fraction. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2017; 137 (18). DOI: 10.4045/tidsskr.16.1068
- Gladden JD, Chaanine AH, Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Annu Rev Med* 2018; 69: 65–79. DOI: 10.1146/annurev-med-041316-090654
- Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47 (1): 51–63. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.10.010
- Bhandari B, Masood W. Ischemic Cardiomyopathy. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537301/. Accessed April 24, 2020.*
- Alkar BS, Mattsson G, Magnusson P. Ischemic Cardiomyopathy: Contemporary Clinical Management. *Current Perspectives on Cardiomyopathies*. November 2018. DOI: 10.5772/intechopen.76723
- Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia* 2018; 61 (1): 21–8. DOI: 10.1007/s00125-017-4390-4
- Lee W-S, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med* 2017; 32 (3): 404–21. DOI: 10.3904/kjim.2016.208
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41 (2): 255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
- Kosaraju A, Goyal A, Grigoroza Y, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459131/. Accessed April 25, 2020.*
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33 (14): 1750–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz254
- Altaie S, Khalife W. The prognosis of mid-range ejection fraction heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2018; 5 (6): 1008–16. DOI: 10.1002/ehf2.12353
- Hsu JJ, Ziaeeian B, Fonarow GC. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2017; 5 (11): 763–71. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.06.013
- Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol* 2017; 33 (11): 1342–433. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.08.022
- MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29 (11): 1377–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn153
- Johansson I, Dahlström U, Edner M et al. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15 (6): 494–503. DOI: 10.1177/1479164118794619
- Лазарева Н.В., Ощепкова Е., Орловский А.А., Терещенко С.Н. Клиническая характеристика и оценка качества лечения больных с хронической сер-

- дечной недостаточностью и сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (4): 37–44. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000474 [Lazareva N.V., Oshchepkova E.V., Orlovsky A.A., Tereschenko S.N. Clinical characteristics and quality assessment of the treatment of patients with chronic heart failure with diabetes mellitus. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (4): 37–44. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000474 (in Russian).]
34. Caraballo C, Desai NR, Mulder H et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc* 2019; 8 (23). DOI: 10.1161/JAHA.119.014240
 35. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (16): e147-239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
 36. Williams BA, Doddamani S, Troup MA et al. Agreement between heart failure patients and providers in assessing New York Heart Association functional class. *Heart Lung* 2017; 46 (4): 293–9. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2017.05.001
 37. Severo M, Gaio R, Lourenço P et al. Indirect calibration between clinical observers – application to the New York Heart Association functional classification system. *BMC Res Notes* 2011; 4: 276. DOI: 10.1186/1756-0500-4-276
 38. Атрощенко Е.С., Курлянская Е.К. Национальные рекомендации. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Белорусское научное общество кардиологов. 2010; с. 1–64. [Atroshchenko E.S., Kurlianskaia E.K. Natsional'nye rekomendatsii. Diagnostika i lechenie khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Belorusskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. 2010; s. 1–64 (in Russian).]
 39. Сейидов В., Евсюков В. Эволюция взглядов на лечение и классификацию хронической сердечной недостаточности. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2006; 4. [Seiidov V., Evsiukov V. Evoliutsiia vzgliadov na lechenie i klassifikatsiiu khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2006; 4 (in Russian).]
 40. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007; 115 (12): 1563–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666818
 41. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112 (12): e154-235. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586
 42. Ситникова М.Ю. Нужна ли нам стадия А в классификации хронической сердечной недостаточности? *Сердечная недостаточность*. 2009; 10: 237–8. [Sitnikova M.Yu. Nuzhna li nam stadiia A v klassifikatsii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti? *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2009; 10: 237–8 (in Russian).]
 43. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (3): 699–703. DOI: 10.2337/diacare.27.3.699

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»
Tatiana Y. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

Кожевников Александр Алексеевич – аспирант каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
 E-mail: kaaruds@yandex.ru

Alexander A. Kozhevnikov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kaaruds@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.03.2021

Выбор препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом

Г.А. Барышникова, С.А. Чорбинская, И.И. Степанова, О.Е. Блохина, Н.А. Кудрявцева

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия
bargalan@mail.ru

Аннотация

Нарушения метаболизма, нефропатия часто встречаются при сердечно-сосудистых заболеваниях, увеличивая риск развития осложнений, ухудшая прогноз и затрудняя выбор антигипертензивного, антиишемического препарата. Выбирая тот или иной препарат для лечения артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, необходимо учитывать его влияние на уровень глюкозы, липидный спектр, имеющуюся альбуминурию. В статье рассматривается влияние на углеводный и липидный виды обмена, а также на альбуминурию препаратов, часто применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны, β -адреноблокаторы и диуретики, статины и антиишемические препараты 2-й линии. Правильный выбор препарата позволит избежать усугубления имеющихся у пациентов метаболических нарушений, а у больных с метаболическим синдромом предупредить развитие сахарного диабета.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония, сахарный диабет, метаболический синдром, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, диуретики, β -адреноблокаторы, моксонидин, глюкоза, гликированный гемоглобин, липиды.

Для цитирования: Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Блохина О.Е., Кудрявцева Н.А. Выбор препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 22–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0021

Selection of medication for treatment of cardiovascular diseases in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus

Galina A. Baryshnikova, Svetlana A. Chorbinskaya, Irina I. Stepanova, Ol'ga E. Blokhina, Natal'ya A. Kudryavtseva

Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia
bargalan@mail.ru

Abstract

Metabolic disorders and nephropathy are common in patients with cardiovascular diseases. They increase the risk of complications, worsen prognosis, and make it difficult to select antihypertensive and anti-ischemic drugs. When selecting a specific drug for treatment of arterial hypertension and coronary heart disease, the effects of the drug on glucose levels, lipid spectrum and ongoing albuminuria must be considered. The paper reports the effects of drugs commonly used for treatment of cardiovascular diseases, such as ACE inhibitors and sartans, beta-blockers and diuretics, statins and second-line anti-ischemic drugs, on carbohydrate and lipid metabolism, and albuminuria. Adequate choice of the drug makes it possible to avoid worsening of ongoing metabolic disorder, as well as to prevent diabetes mellitus in patients with metabolic syndrome.

Key words: cardiovascular diseases, arterial hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, ACE inhibitors, sartans, diuretics, beta blockers, moxonidine, glucose, glycated hemoglobin, lipids.

For citation: Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I., Blokhina O.E., Kudryavtseva N.A. Selection of medication for treatment of cardiovascular diseases in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 22–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0021

Согласно последним национальным рекомендациям и рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), основная цель лечения артериальной гипертонии (АГ) заключается в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и тем самым снижении сердечно-сосудистой смертности [1, 2]. Для этого необходимо в первую очередь достичь целевого уровня артериального давления (АД), снизить выраженность имеющихся у па-

циента модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, ожирение и пр.) или устранить их совсем, добиться регресса выявленного поражения органов-мишеней и, наконец, эффективно лечить сопутствующие заболевания, прежде всего ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет (СД). Наличие СД 2-го типа (СД 2) у больных АГ означает высокий либо очень высокий дополнительный сердечно-сосудистый риск, но необходимо помнить о том, что некоторые эффективно снижаю-

щие АД антигипертензивные препараты (неселективные β -адреноблокаторы – β -АБ, высокие дозы тиазидных диуретиков) могут оказывать неблагоприятное воздействие на углеводный и липидный виды обмена.

Для лечения АГ в современных рекомендациях предложены 5 основных классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРА), β -АБ, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики. Кроме этого, существуют дополнительные антигипертензивные препараты, к числу которых относятся селективные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, в частности препарат моксонидин, и α -адреноблокаторы – α -АБ (доксазозин).

Эффективность лечения АГ у больных СД 2 была подтверждена в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). В данном исследовании тщательный контроль АД приводил к снижению частоты осложнений СД на 24%, смертности от осложнений СД – на 32%, риска развития мозгового инсульта – на 44%, риска развития диабетической микроангиопатии – на 37%, прогрессирования диабетической ретинопатии – на 34%, ослабления остроты зрения – на 47% [3].

При лечении АГ у больных СД с метаболическим синдромом препаратами выбора служат ИАПФ и БРА, поскольку они наряду с высокой антигипертензивной эффективностью и метаболической нейтральностью улучшают функцию эндотелия, оказывают доказанное в многочисленных исследованиях органопротективное действие, включая очень важный при СД нефропротективный эффект, т.е. способны уменьшить протеинурию и даже снизить риск развития диабетической нефропатии.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

В ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что ИАПФ повышают чувствительность периферических тканей к инсулину [4, 5]. Назначение ИАПФ способно предупредить развитие нефропатии и существенно удлиняет время до развития хронической почечной недостаточности как при диабетической, так и недиабетической нефропатии. Именно поэтому назначение ИАПФ рекомендовано пациентам с АГ и СД, а также с АГ и микроальбуминурией без СД. Кроме того, по данным многоцентровых рандомизированных исследований (CAPPP, NOPE, ALLNAT), ИАПФ способны снижать риск развития СД 2 у пациентов с АГ и метаболическим синдромом. Так, в исследовании CAPPP относительный риск развития СД 2 снизился на 14%, в NOPE – на 34%, в ALLNAT – на 22% [6, 7]. Воспроизводимые результаты при применении различных ИАПФ позволяют предположить наличие класс-эффекта у препаратов данной группы в отношении профилактики развития СД 2 [8].

Уровень микроальбуминурии – предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что ИАПФ обладают антипротеинурической активностью, уменьшают вероятность развития диабетической нефропатии

у больных СД 1 и СД 2. В этом отношении наилучшим образом себя проявил каптоприл, в том числе у больных СД и нормальным уровнем АД.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

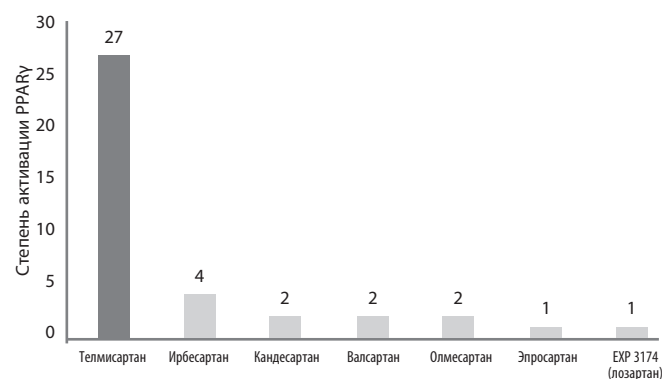
В последние годы БРА все более широко используются для лечения АГ. В пользу применения БРА свидетельствует ряд крупнейших метаанализов исследований, показавших их эффективность и безопасность. Один из таких метаанализов, включавший 29 рандомизированных контролируемых исследований ($n=162\ 341$), показал, что сартаны не только снижают уровень АД, но и, подобно другим классам антигипертензивных препаратов, приводят к снижению риска развития главных сердечно-сосудистых исходов на 10% [9]. Позднее в крупнейшем метаанализе M.R. Law и соавт. (147 рандомизированных клинических исследований, $n=464\ 000$) было подтверждено, что сартаны не уступают другим классам антигипертензивных препаратов в отношении снижения риска развития нежелательных исходов [10].

Как известно, первым представителем этого класса препаратов еще в 1990-х годах был лозартан. В исследовании LIFE [11] БРА лозартан сравнивали с ателололом по способности снижать риск развития первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть). Если в целом по группе у больных на лозартане частота развития первичной конечной точки оказалась на 13% ниже по сравнению с ателололом, то у больных СД – ниже на 24,5% ($p=0,031$). Кроме того, в группе больных, получавших лозартан, на 25% снизилось число новых случаев СД ($p<0,001$).

Все БРА (сартаны) метаболически нейтральны, однако телмисартан оказывает наиболее активирующее действие на PPAR γ -рецепторы (рис. 1), что предопределяет наличие у него более выраженного эффекта на чувствительность к инсулину и на уровень триглицеридов [12]. Будучи наиболее сильным стимулятором PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом), телмисартан регулирует внутриклеточный метаболизм липидов и глюкозы, уменьшает воспаление, оказывает антиоксидантное действие и положительное влияние на уровень

Рис. 1. Степень активации PPAR γ -рецепторов различными сартанами.

Fig. 1. Degree of PPAR γ receptor activation by various sartans.



глюкозы, триглицеридов, а также чувствительность к инсулину. По своей способности влиять на инсулинорезистентность у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом телмисартан превосходит другие сартаны [13–15].

Результаты контролируемых исследований подтвердили целесообразность применения БРА при АГ на фоне нефропатий различного генеза. В исследовании RENAAL [16], в которое были включены 1517 больных СД и диабетической нефропатией, лозартан на 35% снизил протеинурию ($p < 0,001$) и на 20% – риск развития терминальной почечной недостаточности. В дальнейшем нефропротективное действие было обнаружено и у других сартанов. В частности, оно было подтверждено у ирбесартана в исследованиях IDNT [17] и IRMA-2 [18], у валсартана в исследованиях MARVAL, DROP, VIVALDI. Так, в исследовании MARVAL альбуминурия в группе больных, получавших валсартан, после 24 нед лечения снизилась на 44%, тогда как в группе, получавшей амлодипин, этот показатель составил 8% ($p < 0,001$ между группами). Нормоальбуминурия была достигнута в 29,9% случаев в группе валсартана и в 14,5% случаев в группе амлодипина ($p < 0,001$). Следует отметить, что степень снижения АД в обеих группах была одинаковой [19]. В исследовании DROP был включен 391 пациент с СД, АГ I–II степени и альбуминурией (уровень экскреции альбумина 20–700 мкг/мин). Валсартан в дозе 160 мг достоверно снижал экскрецию альбумина к 4-й неделе терапии (на 13–20%; $p < 0,01$). К 30-й неделе терапии отмечено достоверное усиление антипротеинурического эффекта: при применении валсартана в дозе 160 мг экскреция альбумина снизилась на 25% ($p = 0,03$). В итоге у пациентов, получавших валсартан в дозе 320 мг, нормаальбуминурия была достигнута в 19,2% случаев, в то время как на валсартане в дозе 160 мг таких оказалось 12,4%, т.е. имел место отчетливый дозозависимый эффект [20, 21].

Нефропротективный эффект телмисартана у больных СД 2 с микроальбуминурией или протеинурией доказан в исследованиях DETAIL [22], INNOVATION [23] и TRENDY [24]. Следует отметить, что появившийся позже олмесартан также продемонстрировал выраженное антипротеинурическое действие: при переводе с лозартана, валсартана, кандесартана и телмисартана на олмесартан отмечено дополнительное снижение протеинурии на 28,4% ($p < 0,05$) [25].

β-Адреноблокаторы

Исключение β-АБ из числа основных классов антигипертензивных препаратов в США и Великобритании связано с опасениями ухудшения течения сопутствующих заболеваний и развития негативных метаболических эффектов – увеличения инсулинорезистентности, повышения уровня триглицеридов и, напротив, снижения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови. Так, по данным исследования ASCOT [26], в группе пациентов, принимавших β-АБ атенолол в комбинации с диуретиком, по сравнению с пациентами, получавшими блокатор кальциевых каналов в сочетании с ИАПФ, от-

мечалось более частое (на 30%) развитие СД. Однако β-АБ – весьма неоднородная группа препаратов, и, охладев к атенололу, не следует «мазать черной краской» некоторые другие препараты этого класса. В исследовании CIBIS-ELD подтверждено, что высокоселективный β-АБ бисопролол не влияет на гликемию, степень альбуминурии и липидный профиль [27]. Влияние бисопролола на уровень глюкозы крови у больных с сопутствующим СД 2 изучено, в частности, H.U. Janka и соавт. [28]. Достоверных различий в изменении уровня глюкозы в группах бисопролола и плацебо через 2 нед терапии выявлено не было.

Как известно, β-АБ, оказывающие сосудорасширяющее действие (карведилол, небиволол), метаболически нейтральны либо даже способны снизить инсулинорезистентность [29, 30]. Механизмы вазодилатации у карведилола и небиволола различны: карведилол наряду с β-адреноблокирующим эффектом оказывает еще и α-адреноблокирующее действие (в связи с чем его иногда называют «гибридным» αβ-АБ), в то время как небиволол способен оказывать стимулирующее действие на β₃-адренорецепторы, что в итоге приводит к повышению образования эндотелием оксида азота и, соответственно, к вазодилатации и ряду благоприятных метаболических эффектов.

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании GEMINI изучали влияние карведилола и метопролола тартрата на уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы и липидного спектра у больных АГ с сопутствующим СД 2 (n=1011 больных). Через 5 мес терапии уровни глюкозы и HbA_{1c} не изменились в группе карведилола и достоверно ($p < 0,001$) увеличились в группе метопролола тартрата [31].

Как сказано выше, особенностью небиволола является не только исключительно высокая β₁-селективность, но и вазодилатирующее действие [32, 33]. Полагают, что благодаря этому двойному действию небиволол обладает всеми достоинствами класса β-АБ как класса антигипертензивных препаратов, но при этом лишен их недостатков [34, 35].

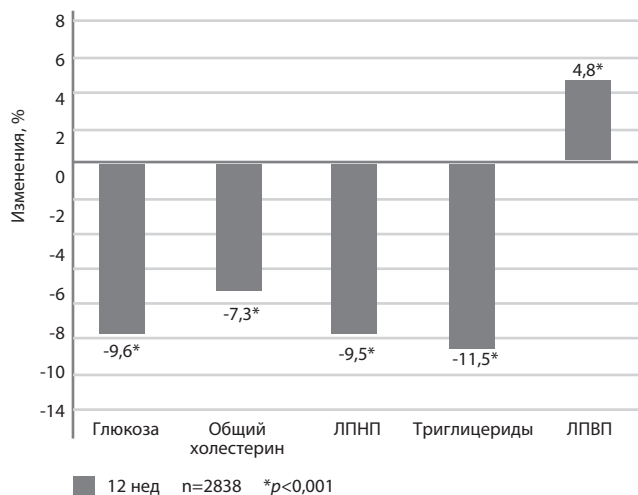
При назначении больным АГ атенолола или небиволола через 24 нед отмечено, что при сопоставимом достоверном снижении уровня АД в группе атенолола значительно увеличился уровень показателей, характеризующих состояние углеводного и липидного обмена, в то время как в группе небиволола повышения данных показателей отмечено не было [36].

На фоне терапии небивололом отмечено снижение уровня глюкозы в крови через 2 ч после приема пищи на 14% и триглицеридов на 12% [37]. Такие позитивные метаболические эффекты связывают не столько с высокой селективностью препарата, сколько с сосудорасширяющим эффектом в результате выработки эндотелием оксида азота.

В проспективном многоцентровом исследовании YESTONO [38] пациентам (n=2838) с АГ и СД 2 в течение 3 мес назначали небиволол в виде монотерапии или комбинированной терапии с другими АГ-препаратами (у 62% – с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостеро-

Рис. 2. Изменение уровня глюкозы и липидов у больных АГ и СД через 3 мес от начала терапии небивололом в исследовании YESTONO.

Fig. 2. Changes in glucose and lipid levels in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus after 3 month of nebivolol therapy, YESTONO study.



новой системы – РААС). Наряду с эффективным снижением АД небиволол продемонстрировал положительное влияние на большинство метаболических параметров, таких как гликемия натощак, липидный профиль и уровень HbA_{1c} (рис. 2). Полученные данные согласуются с результатами ранее выполненных исследований, в которых небиволол не оказывал отрицательного влияния на метаболические параметры (например, чувствительность к инсулину) у больных АГ и СД 2. В этом же исследовании была отмечена способность небиволола уменьшать микроальбуминурию на 24,8%, что представляет весьма актуальным для больных, страдающих СД и диабетической нефропатией.

Следует добавить, что в плацебоконтролируемом исследовании SENIORS, в котором изучалась эффективность небиволола при хронической сердечной недостаточности у пожилых больных, проанализировали количество новых случаев СД в группе плацебо и в группе небиволола, и среди больных, получавших небиволол, была выявлена тенденция к более редкому появлению новых случаев СД по сравнению с группой плацебо [39].

Диуретики

Способность тиазидных диуретиков снижать уровень систолического АД и, что особенно важно, риск развития сердечно-сосудистых осложнений продемонстрирована в ряде крупномасштабных плацебоконтролируемых исследований, таких как SHEP, STOP-Hypertension I–II, ALLHAT. В настоящее время в России из диуретиков в виде монотерапии или в составе фиксированных комбинаций наиболее часто назначается гидрохлоротиазид (ГХТ). Как известно, диуретики, особенно при назначении их в больших дозах, способны вызывать нарушения электролитного баланса в виде гипокалиемии и гипомagneмии с увеличением риска развития нарушений ритма, а также нарушения углеводного, липидного и пу-

ринового обмена, в связи с чем при их назначении необходимо контролировать уровни электролитов, глюкозы, липидов, мочевой кислоты. Именно поэтому при лечении АГ не рекомендуется превышать дозу ГХТ 12,5–25 мг, хлорталидона 12,5–25 мг, индапамида 1,25–2,5 мг. Однако у больных с нарушенной толерантностью к углеводам применение ГХТ в дозе 12,5–25 мг может приводить к повышению уровня глюкозы крови и содержания HbA_{1c} , т.е. эта доза не является метаболически нейтральной; и даже при использовании комбинации ГХТ с блокаторами РААС, способными, как известно, улучшать углеводный обмен, не всегда удается нивелировать побочное действие диуретика [40, 41].

Среди тиазидоподобных диуретиков особое место занимает индапамид, который иногда называют диуретиком без диуретического эффекта. Действительно, индапамид в дозе до 2,5 мг (Индапамид ретард 1,5 мг) не изменяет суточный объем мочи, действуя главным образом как периферический вазодилататор. В отличие от ГХТ индапамид оказывает небольшое влияние на уровень калия, глюкозы, общего холестерина и триглицеридов. Однако в новой инструкции к препарату указано, что пациентам с СД применять его следует с осторожностью. Это связано с проаритмогенным эффектом индапамида, который выражается в развитии опасных для жизни аритмий типа «пируэт» за счет удлинения интервала QT, что объясняется его способностью тормозить активность калиевых каналов в кардиомиоцитах (которая и без того нередко нарушена у больных СД) с увеличением риска развития желудочковых аритмий.

A.J. Reyes и соавт. [42] сравнили эффективность применения у пациентов с тяжелой АГ четырех мочегонных препаратов: индапамида, ГХТ, циклопентазида и тораसेмида. Каждый из указанных препаратов был единственным антигипертензивным средством в течение 8–12 нед. Отмечено, что торасемид и индапамид способствовали более выраженному снижению уровня АД, чем ГХТ и циклопентазид, при этом торасемид, в отличие от тиазидных диуретиков, не оказывал негативного влияния на уровень глюкозы в крови натощак. В этом же исследовании было изучено влияние разных доз торасемида на углеводный и липидный обмен при длительном (48 нед) применении; достоверных сдвигов уровня глюкозы, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП при использовании торасемида в дозе 5–10 мг обнаружено не было.

Агонисты имидазолиновых рецепторов

В связи с тем что в патогенезе АГ важную роль играет активация симпатической нервной системы (СНС), для лечения АГ целесообразно назначать препараты, способные снижать активность СНС, в первую очередь β -АБ. Однако у части больных назначение β -АБ невозможно из-за наличия абсолютных противопоказаний, к числу которых относятся бронхиальная астма и нарушения атриовентрикулярной проводимости 2–3-й степени. В этом случае могут быть с успехом назначены препараты центрального действия 2-го поколения, такие как селективные

Препараты, содержащие фиксированные комбинации БРА с антагонистами кальция и диуретиками <i>Medications containing fixed-dose combinations of ARBs, calcium antagonists, and diuretics</i>		
БРА + диуретик		
Гизаар, Лориста Н, Лозап плюс	Лозартан	Гидрохлоротиазид
Ко-диован, Вальсакор Н	Валсартан	Гидрохлоротиазид
Ко-апровель	Ирбесартан	Гидрохлоротиазид
Кардосал плюс	Олмесартан	Гидрохлоротиазид
Микардис плюс	Телмисартан	Гидрохлоротиазид
Атаканд плюс	Кандесартан	Гидрохлоротиазид
Теветен плюс	Эпросартан	Гидрохлоротиазид
Эдарби Кло	Азилсартан	Хлорталидон
БРА + антагонист кальция		
Эксфорж, Вамлосет	Валсартан	Амлодипин
Лортенза	Лозартан	Амлодипин
Аттенго	Олмесартан	Амлодипин

агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин), антигипертензивное действие которых связано с активацией имидазолиновых рецепторов 1-го типа, находящихся в ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга. Назначение моксонида сопровождается снижением уровня норэпинефрина с последующим уменьшением периферического сосудистого сопротивления. Способность моксонида влиять на чувствительность тканей к инсулину изучалась в нескольких исследованиях [43]. G. Derosa и соавт. сравнили эффективность моксонида в виде монотерапии и в комбинации с ирбесартаном у больных АГ и СД. В течение 3 мес все больные получали моксонидин в дозе 0,2 мг, затем части пациентов дозу препарата удвоили, а остальным к моксонидину в дозе 0,2 мг добавили ирбесартан в дозе 150 мг/сут. В обеих группах было отмечено достоверное снижение АД, однако только при применении моксонида в дозе 0,4 мг/сут наблюдалось снижение уровня глюкозы крови и HbA_{1c} с улучшением индекса инсулинчувствительности, а также достоверное повышение уровня холестерина ЛПВП [44]. Влияние моксонида на метаболический статус изучалось также в исследовании ALMAZ: чувствительность тканей к инсулину повышалась в равной степени при назначении моксонида и метформина [45]. В крупном многоцентровом международном исследовании MERSY у больных с метаболическим синдромом при назначении моксонида отмечено достоверное улучшение показателей, характеризующих углеводный и липидный виды обмена; особенно впечатляющим оказалось снижение уровня триглицеридов на 24% [46] у больных с метаболическим синдромом, участвовавших как в исследовании MERSY, так и в исследовании ALMAZ. В связи с положительным влиянием на компоненты метаболического синдрома моксонидин был рекомендован Минздравом России для лечения АГ у этой категории больных [47].

Фиксированные комбинации

Существует большое количество фиксированных комбинаций, в состав которых входят блокаторы РААС и ан-

тагонисты кальция или диуретики. В большинстве фиксированных комбинаций в качестве антагониста кальция выступает амлодипин, в качестве диуретика – ГХТ, реже индапамид.

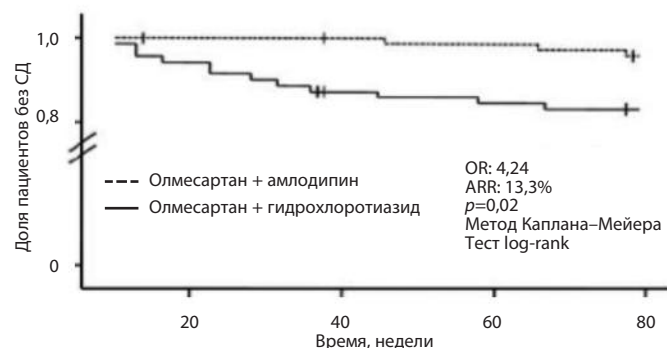
В исследовании ADVANCE использование фиксированной комбинации периндоприла и индапамида (препарат Нолипрел) у пациентов с СД 2 привело к достоверному снижению риска развития макроваскулярных осложнений (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть). По завершении данного исследования наблюдение за пациентами с СД и АГ было продолжено в исследовании ADVANCE-ON (в итоге продолжительность наблюдения составила более 9 лет) [48]. Нолипрел не только обеспечил снижение АД до 137/74 мм рт. ст., но и привел к снижению риска смерти от всех причин на 9% (относительный риск – ОР 0,91; $p=0,03$), сердечно-сосудистой смертности на 12% (ОР 0,88; $p=0,04$) и макрососудистых осложнений ($p=0,06$) в группе, получавшей периндоприл/индапамид, по сравнению с группой стандартного лечения.

Все зарегистрированные в Российской Федерации сартаны существуют в виде фиксированной комбинации с диуретиком ГХТ, и только азилсартан – в виде фиксированной комбинации с хлорталидоном (см. таблицу). Достаточно давно существуют фиксированные комбинации сартанов с антагонистом кальция амлодипином, в том числе появилось большое количество дженериковых комбинаций. Какой из этих комбинаций отдать предпочтение у больных с метаболическим синдромом?

В исследовании OLAS была изучена антигипертензивная эффективность, влияние на маркеры воспаления и углеводный обмен фиксированных комбинаций олмесартана с амлодипином или ГХТ у больных с метаболическим синдромом и АГ I и II стадии [49]. 120 пациентов были рандомизированы на тех, кому предстояло получить олмесартан 20 мг / амлодипин 5 мг или олмесартан 20 мг / ГХТ 12,5 мг. При необходимости (если целевой уровень АД не был достигнут) через 13 нед дозы удваивались, еще через 13–26–39 нед добавлялся α -АБ доксазозин в дозе 4–8–16 мг. По окончании исследования че-

Рис. 3. Анализ Каплана–Мейера. Выживание без СД при использовании олмесартана в комбинации с амлодипином или гидрохлоротиазидом.

Fig. 3. Kaplan–Meier survival analysis. Diabetes-free survival in patients treated with the combination of olmesartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide.



Примечание. ARR – absolute risk reduction (снижение абсолютного риска), OR – odds ratio (отношение шансов).

рез 80 нед в обеих группах около 80% больных достигли целевого уровня АД, у 50% снизилась альбуминурия. Однако лишь в группе олмесартана/амлодипина снизился индекс инсулинорезистентности (на 24%, $p < 0,01$), повысился уровень адипонектина плазмы (на 16%, $p < 0,05$) и значительно снизился уровень изученных маркеров воспаления, за исключением С-реактивного белка, который уменьшился в равной степени в обеих группах. Риск развития СД оказался достоверно ниже при применении олмесартана/амлодипина ($p = 0,02$); рис. 3. Следовательно, комбинация олмесартана и амлодипина у больных с метаболическим синдромом предпочтительна.

Статины

Поскольку при сочетании АГ и СД значительно увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, при лечении данных пациентов необходимо контролировать и другие, помимо АГ, имеющиеся у них факторы риска, включая дислипидемию (рекомендовано назначение гиполипидемической терапии, в первую очередь статинов) [2].

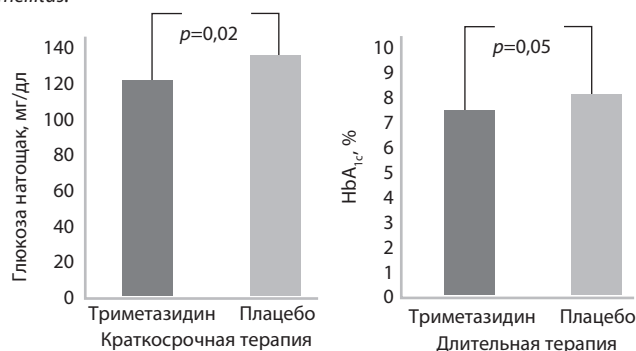
Диабетогенное действие статинов. На протяжении ряда лет считалось, что диабетогенное действие статинов присуще всему классу препаратов, хотя и реализуется главным образом у больных с исходно нарушенной толерантностью к углеводам. Однако оказалось, что этим нежелательным эффектом не обладает сравнительно новый препарат из группы статинов – питавастатин (в России появился около 5 лет назад).

В крупном постмаркетинговом исследовании LIVES было показано, что питавастатин не только не способствует развитию гипергликемии и СД, но, напротив, умеренно (на 0,28%, $p < 0,001$) снижает уровень HbA_{1c} у больных СД, получавших сахароснижающие препараты ($n = 922$) [50].

В рандомизированном проспективном исследовании J-PREDICT (1120 больных с нарушенной толерантностью к глюкозе) всем пациентам рекомендовали изменение

Рис. 4. Улучшение показателей углеводного обмена после назначения триметазидина больным ишемической кардиомиопатией и СД.

Fig. 4. Carbohydrate metabolism indices improvement after prescribing trimetazidine to patients with ischemic cardiomyopathy and diabetes mellitus.



образа жизни, при этом половине больных в дополнение назначали питавастатин в дозе 1–2 мг/сут. Через 6 лет в группе питавастатина отмечено достоверное снижение относительного риска развития СД на 18% ($p = 0,041$) по сравнению с группой, которой было рекомендовано только изменение образа жизни [51]. В одном из недавних исследований 6-месячное лечение больных СД 2 питавастатином привело к снижению уровня HbA_{1c} в том числе у пациентов, у которых предшествующий прием аторвастатина спровоцировал ухудшение гликемического профиля [52].

Y. Wang и соавт. изучали влияние на углеводный обмен интенсивной (4 мг/сут) терапии питавастатином у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и успешным чрескожным коронарным вмешательством в сравнении с терапией аторвастатином в дозе 20 мг/сут [53]. Через 6 мес при сопоставимом снижении уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов, аполипопротеина В достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня глюкозы, индекса инсулинорезистентности и HbA_{1c} произошло только на фоне питавастатина, но не в группе аторвастатина. В настоящее время имеющиеся данные указывают на наименьшую вероятность того, что питавастатин инициирует развитие диабета.

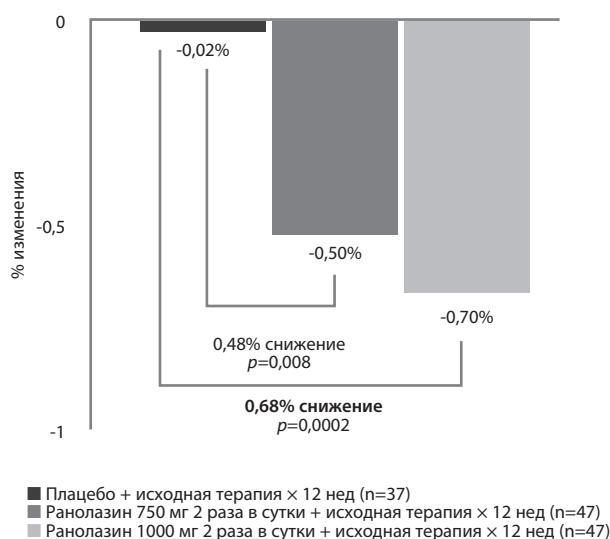
Триметазидин, ранолазин

Из препаратов 2-й линии для лечения стабильной стенокардии с сопутствующим СД привлекают внимание триметазидин и ранолазин. У триметазидина хорошая доказательная база и при стенокардии, и при ишемической кардиомиопатии, причем препарат не только уменьшает частоту приступов стенокардии, но и улучшает сократительную функцию миокарда левого желудочка, улучшает прогноз и оказывает положительное влияние на показатели углеводного обмена (рис. 4) [54].

В исследовании CARISA продемонстрировал свою способность улучшать состояние углеводного обмена ранолазин. У больных СД через 12 нед после добавления ранолазина в дозах 750 и 1000 мг 2 раза в сутки к исходной терапии не только уменьшилась частота приступов сте-

Рис. 5. Влияние ранолозина на уровень HbA_{1c} у пациентов с СД через 12 нед в исследовании CARISA.

Fig. 5. Effects of ranolazine on HbA_{1c} levels in patients with diabetes mellitus 12 weeks later, CARISA study.



нокардии в неделю ($p=0,008$) и количество таблеток сублингвального нитроглицерина [55], но и было обнаружено высокодостоверное дозозависимое снижение уровня HbA_{1c} (рис. 5). Следовательно, применение ранолозина не только эффективно для лечения стенокардии, но и мо-

жет улучшить гликемический контроль у больных СД, что служит его дополнительным преимуществом у пациентов с субоптимальным контролем уровня глюкозы [56, 57]. В рандомизированном исследовании TERISA с участием 949 больных стабильной стенокардией и СД 2, получавших 1–2 антиангинальных препарата, было показано статистически достоверное клиническое улучшение течения стенокардии, уменьшение числа ангинозных приступов и потребности в нитратах, улучшение переносимости физической нагрузки и снижение плазменных концентраций HbA_{1c} . Интересно, что в исследовании TERISA больший терапевтический эффект был отмечен у пациентов с худшим гликемическим контролем [58], что авторы назвали интригующим результатом.

Таким образом, мы обладаем достаточным арсеналом средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, но терапия должна быть индивидуализирована с учетом наличия у пациентов нарушений углеводного и липидного обмена, включая СД. Следует выбирать те антигипертензивные, антиангинальные и гиполипидемические препараты, которые не только не будут усугублять имеющиеся у пациента нарушения метаболизма, но окажут положительное воздействие на них.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (10): 1925–38. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c
- Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых: Клинические рекомендации. 2020. <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf> [Rossiyskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh: Klinicheskie rekomendatsii. 2020. <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf> (in Russian).]
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ* 1998; 317 (7160): 703–13.
- Galletti F, Strazzullo P, Capaldo B et al. Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapril Italian Study (TRIS). *J Hypertens* 1999; 17 (3): 439–45. DOI: 10.1097/00004872-199917030-00018
- Shiuchi T, Cui TX, Wu L et al. ACE inhibitor improves insulin resistance in diabetic mouse via bradykinin and NO. *Hypertension* 2002; 40 (3): 329–34. DOI: 10.1161/01.hyp.0000028979.98877.0c
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE), Yusuf S, Sleight P et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342 (3): 145–53. DOI: 10.1056/NEJM20001203420301
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288 (23): 2981–97. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981
- Niskanen L, Hedner T, Hansson L et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24 (12): 2091–6. DOI: 10.2337/diacare.24.12.2091
- Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362 (9395): 1527–35. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14739-3
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995–1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3
- Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004; 43 (5): 993–1002. DOI: 10.1161/01.HYP.0000123072.34629.57
- Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 6. DOI: 10.1186/1475-2840-4-6
- Takagi H, Umemoto T. Telmisartan improves insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Int J Cardiol* 2012; 156 (1): 92–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.070
- Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004; 27 (7): 457–64. DOI: 10.1291/hyppres.27.457
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 861–9. DOI: 10.1056/NEJMoa011161
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 851–60. DOI: 10.1056/NEJMoa011303

18. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 870–8. DOI: 10.1056/NEJMoa011489
19. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106 (6): 672–8. DOI: 10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a
20. Suzuki K, Souda S, Ikarashi T et al. Renoprotective effects of low-dose valsartan in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57 (3): 179–83. DOI: 10.1016/s0168-8227(02)00098-0
21. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007; 25 (9): 1921–6. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328277596e
22. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351 (19): 1952–61. DOI: 10.1056/NEJMoa042274
23. Makino H, Haneda M, Babazono T et al. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res* 2008; 31 (4): 657–64. DOI: 10.1291/hyres.31.657
24. Schmieder RE, Delles C, Mirran A et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1351–6. DOI: 10.2337/dc06-1551
25. Ikeda H, Hamamoto Y, Honjo S et al. Olmesartan reduced microalbuminuria in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83 (1): 117–8. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.10.013
26. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
27. Wai B, Kearney LG, Hare DL et al. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 14. DOI: 10.1186/1475-2840-11-14
28. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 11): S96–9. DOI: 10.1097/00005344-198511001-00018
29. Jacob S, Balletshofer B, Henriksen EJ et al. Beta-blocking agents in patients with insulin resistance: effects of vasodilating beta-blockers. *Blood Press* 1999; 8 (5–6): 261–8. DOI: 10.1080/080370599439463
30. Giugliano D, Acampora R, Marfella R et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126 (12): 955–9. DOI: 10.7326/0003-4819-126-12-199706150-00004
31. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2227–36. DOI: 10.1001/jama.292.18.2227
32. Cleophas TJ. Experimental evidence of selective antihypertensive action of Nebivolol on β 1-adrenergic receptors. *J Clin Med* 1998; 2: 1–8.
33. Van Nuuten J.M. et al. In vitro pharmacological profile of R065824, a potent and selective β 1-adrenergic antagonist. *JRF Preclinical Research Report R065834/8*. 1985 Nov.
34. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Vasodilator β -blockers: a different class of antihypertensive agents? *Future Cardiol* 2014; 10 (6): 669–71. DOI: 10.2217/fca.14.51
35. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 17–32. DOI: 10.1080/08038020410016548
36. Badar VA, Hiwara SK, Shrivastava MP et al. Comparison of nebivolol and atenolol on blood pressure, blood sugar, and lipid profile in patients of essential hypertension. *Indian J Pharmacol* 2011; 43 (4): 437–40. DOI: 10.4103/0253-7613.83117
37. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Зюзина Н.Е. и др. Эффективность небивола у больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (5): 86–90. [Mychka V.B., Zhernakova Yu.V., Zyuzina N.E. et al. Effektivnost' nebivolola u bol'nykh sakharnym diabetom i metabolicheskim sindromom. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (5): 86–90 (in Russian).]
38. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig* 2007; 27 (12): 841–9. DOI: 10.2165/00044011-200727120-00006
39. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67 (8): 1097–107. DOI: 10.2165/00003495-200767080-00001
40. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of new-onset diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (5): 1167–9. DOI: 10.2337/diacare.2951167
41. Fernández R, Puig JG, Rodríguez-Pérez JC et al. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (12): 849–56. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001279
42. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a non-diuretic dose of torasemide as once-daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients. A randomized and double-blind study. *Prog Pharmacol Clin Pharmacol* 1990; 8 (1): 183–209.
43. Sanjuliani AF, Genelhu de Abreu V, Uelers Braga J et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7: 19–25.
44. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A et al. Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a sequential, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Ther* 2007; 29 (4): 602–10. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.03.015
45. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8 (4): 456–65. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x
46. Мычка В.Б., Тишина Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Значение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Результаты исследования MERSY в России. Системные гипертензии. 2010; 1: 52–6. [Mychka V.B., Tishina E.V., Zhernakova Yu.V. et al. Znachenie agonista imidazolinovykh retseptorov moksonidina v lechenii bol'nykh arterial'noy gipertoniei i metabolicheskim sindromom. Rezul'taty issledovaniya MERSY v Rossii. *Systemic Hypertension*. 2010; 1: 52–6 (in Russian).]
47. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестник. 2014; 9 (1): 3–57. [Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Yu.V. et al. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh arterial'noy gipertoniei s metabolicheskimi narusheniyami. *Russian Cardiology Bulletin*. 2014; 9 (1): 3–57 (in Russian).]
48. Zoungas S, Chalmers J et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2013; 3: 61–6.
49. Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Rosas H, Peiro-Martinez I et al. Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. *J Hum Hypertens* 2011; 25 (6): 346–53. DOI: 10.1038/jhh.2010.104
50. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11 (5): 817–28. DOI: 10.1517/14656561003641990
51. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C et al. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int* 2011; 2: 134–40.
52. Huang CH, Huang YY, Hsu BR. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2016; 7 (5): 769–76. DOI: 10.1111/jdi.12483
53. Wang YB, Fu XH, Gu XS et al. Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiovasc Dis* 2017; 7 (4): 89–96
54. Fraggaso G, Piatti Md PM, Monti L et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146 (5): E18. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00415-0
55. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (3): 309–16. DOI: 10.1001/jama.291.3.309
56. Chisholm JW, Goldfine AB, Dhalla AK et al. Effect of ranolazine on A1C and glucose levels in hyperglycemic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2010; 33 (6): 1163–8. DOI: 10.2337/dc09-2334
57. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006; 27 (1): 42–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi495
58. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (20): 2038–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.011

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Барышникова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. E-mail: bargalan@mail.ru

Galina A. Baryshnikova – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. E-mail: bargalan@mail.ru

Чорбинская Светлана Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Svetlana A. Chorbinskaya – D. Sci. (Med.), Full Prof., Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation

Степанова Ирина Ираклиевна – канд. мед. наук, доцент каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Irina I. Stepanova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation

Блохина Ольга Евгеньевна – ассистент каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Ol'ga E. Blokhina – Assistant, Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation

Кудрявцева Наталья Александровна – ассистент каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Natal'ya A. Kudryavtseva – Assistant, Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.05.2021

Влияние инфузии Реамберина на динамику окислительного стресса и реологические показатели крови при остром инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после операции чрескожной транслюминальной ангиопластики

О.Ш. Ойноткинова^{1,2,3,4}, Е.А.Корниенко⁴

¹Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Москва, Россия

olga-oynotkinova@yandex.ru

Аннотация

Изучено влияние внутривенной инфузии Реамберина на динамику интенсивности окислительного стресса и реологические свойства крови при лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ), осложнившегося острой сердечной недостаточностью (ОСН) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). Обследованы 110 пациентов (76 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 38 до 78 лет (средний возраст 53,1±8,8 года), страдающих ишемической болезнью сердца с клиническими проявлениями ОИМ и сопутствующим СД 2. Показано, что развитие ОИМ у пациентов с СД 2 сопровождается окислительным дистрессом. Нарастание концентраций вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в первые сутки инфаркта миокарда и интенсивности окислительного стресса на фоне стабильно высоких уровней первичных продуктов ПОЛ было характерно для развития ОСН. У пациентов с СД 2, у которых ОИМ осложнился ОСН, обнаружена эффективность инфузии препарата янтарной кислоты Реамберина в восстановлении баланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, Реамберин.

Для цитирования: Ойноткинова О.Ш., Корниенко Е.А. Влияние инфузии Реамберина на динамику окислительного стресса и реологические показатели крови при остром инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после операции чрескожной транслюминальной ангиопластики. FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 31–37. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0022

Effects of Reamberin infusion on dynamic changes in oxidative stress and blood rheological properties in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus after percutaneous transluminal angioplasty

Olga Sh.Oynotkinova^{1,2,3,4}, Ekaterina A. Kornienko⁴

¹Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁴Third Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Moscow, Russia

olga-oynotkinova@yandex.ru

Abstract

The effect of intravenous Reamberin infusion on the dynamics of oxidative stress intensity and rheological properties of blood in the treatment of AMI complicated by OSN in patients with type 2 diabetes was studied. We examined 110 patients (76 men and 34 women) aged 38–78 years (mean age 53.1±8.8 years) suffering from IHD with clinical manifestations of AMI and concomitant type 2 diabetes. It has been shown that the development of AMI in patients with type 2 diabetes is accompanied by oxidative distress syndrome. An increase in the concentrations of secondary POL products on the first day of MI and the intensity of oxidative stress against the background of consistently high levels of primary POL products was characteristic of the development of OSN. In patients with type 2 diabetes, AMI in which OSN was complicated, the effectiveness of the infusion of the succinic acid drug Reamberin in restoring the balance in the Pro-oxidant-antioxidant system was found.

Key words: acute myocardial infarction, diabetes mellitus, lipid peroxidation, antioxidant system, Reamberin.

For citation: Oynotkinova O.Sh., Kornienko E.A. Effects of Reamberin infusion on dynamic changes in oxidative stress and blood rheological properties in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus after percutaneous transluminal angioplasty. FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 31–37. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0022

Введение

При лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) после восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) не всегда достигается адекватная миокардиальная реперфузия вследствие микроваскулярной обструкции или феномена no-reflow. Данный феномен встречается с частотой от 5 до 50% после выполнения ЧКВ у пациентов с ОИМ [1]. У пациентов с сахарным диабетом (СД) предрасположенность к подобным феноменам особенно выражена [2]. С учетом того, что в патогенезе развития ОИМ установлена важная роль совокупности ишемического и реперфузионного синдромов, вызывающих «каскад» метаболических реакций, в том числе активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) с повреждением миокарда [3], остается актуальным поиск эффективных средств медикаментозной защиты ишемизированного жизнеспособного миокарда [4]. В этой связи представляется патогенетически обоснованным рассмотрение применения регуляторов энергетического обмена на основе янтарной кислоты, представителем которых является Реамберин 1,5% [5]. Таргетный механизм обусловлен тем, что переключение процессов окисления от полного цикла Кребса на преимущественное окисление наиболее мощного субстрата в виде янтарной кислоты обеспечивает усиление синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) клетками и повышение их антиоксидантной резистентности [6, 7]. Имеются сообщения о высокой клинической эффективности препаратов янтарной кислоты в терапии ОИМ [8], в то же время данные о применении препаратов янтарной кислоты в комплексном лечении ОИМ у пациентов с СД отсутствуют.

Цель исследования – оценить влияние внутривенной инфузии янтарной кислоты на динамику интенсивности окислительного стресса и реологические свойства крови при лечении ОИМ, осложнившегося острой сердечной недостаточностью (ОСН) у пациентов с СД 2-го типа (СД 2).

Материалы и методы

В исследование включены 110 пациентов (76 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 38 до 78 лет (средний возраст $53,1 \pm 8,8$ года) с ОИМ и сопутствующим СД 2. Всем пациентам выполняли ЧКВ с последующим переводом на двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин, клопидогрел) в сочетании с антикоагулянтной терапией гепарином на фоне базовой терапии, включающей инфузии нитроглицерина, коррекцию гипергликемии и дислипидемии.

Критериями включения в исследование являлись клинические признаки ОИМ с подъемом ST-сегмента, по данным электрокардиографии (ЭКГ), в сроки до 12 ч от начала клинической картины заболевания и ОИМ с подъемом ST-сегмента по ЭКГ в сроки 12–24 ч от начала клинической картины заболевания при сохраняющемся болевом синдроме или наличии объективных признаков ишемии миокарда. Критериями исключения являлись перенесенный Q-образующий инфаркт в бассейне инфаркт-зависимой артерии, наличие в анамнезе перенесенной опера-

ции аорто-коронарного шунтирования, имплантированного электрокардиостимулятора, полная АВ-блокада, клинически и гемодинамически значимые пороки клапанов сердца.

В зависимости от наличия ОСН пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 68 пациентов с неосложненным течением ОИМ и сопутствующим СД 2, во 2-ю группу включены 42 человека, ОИМ у которых осложнился явлениями ОСН (II–IV класса по классификации Т. Killip) на фоне СД 2. По основным антропометрическим, клиническим характеристикам, данным анамнеза, возрасту и полу, лабораторным показателям, кроме наличия ОСН и сниженных показателей сократимости миокарда, пациенты в 1 и 2-й группах были релевантны.

Для оценки влияния внутривенной инфузии янтарной кислоты на динамику показателей ПОЛ, антиоксидантной системы (АОС) и реологические показатели крови после операции ЧКВ пациенты 1-й группы (68 человек) были разделены на две подгруппы. В подгруппу 1А вошли 36 пациентов, которым на протяжении 5 сут осуществлялось внутривенное введение препарата Реамберин 1,5% в суточной дозе по 400 мл ежедневно. В подгруппу 1Б были включены 32 пациента, получавших базовую терапию, но без инфузии Реамберина. Во 2-й группе также выделено две подгруппы: 2А – 24 пациента, 2Б – 18 пациентов.

В контрольную группу вошли 32 человека, у которых также изучались показатели ПОЛ, ферменты АОС и реологические показатели крови.

Состояние ПОЛ, АОС и реологические свойства крови изучали в первые сутки (через $6,7 \pm 0,7$ ч) после поступления в госпиталь – первый этап, на 5-е сутки (через $5,7 \pm 0,3$ сут) – второй этап.

Процессы ПОЛ изучали спектрофотометрическим методом с измерением в сыворотке крови содержания диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и степени окисленности липидов (СО) [9–11]. Показатели АОС оценивали по концентрации α -токоферола [12], активности церулоплазмينا (ЦП) [13] и каталазы. Интенсивность окислительного стресса оценивали по величине коэффициента [14, 15], который рассчитывали по формуле:

$$K = \left(\frac{DK_i}{DK_n} \times \frac{MDA_i}{MDA_n} \times \frac{CO_i}{CO_n} \right) : \left(\frac{TP_i}{TP_n} \times \frac{CP_i}{CP_n} \right),$$

где обозначения с индексом i соответствуют исследуемому образцу, а обозначения с индексом n – среднему значению показателя в норме.

Оценивалась коагулограмма, при этом содержание в крови фибриногена определяли модифицированным методом Клаусса, используя тест-систему «МультиТех-Фибриноген» производства фирмы «Технология-Стандарт». Реологические показатели крови (кажущуюся вязкость крови, деформируемость эритроцитов, предел текучести, агрегация эритроцитов) проводили на лазерном вискозиметре – деформометре.

Результаты исследования обрабатывали с помощью методов вариационной статистики, используя статистические критерии Шапиро–Вилка. Для описания признаков с отличным от нормального распределением

Таблица 1. Показатели ПОЛ и АОС в группах больных с ОИМ в первые сутки при неосложненном (1-я группа) и осложненном течении (2-я группа), Me (25%; 75%)
Table 1. Lipid peroxidation state and antioxidant system in patients with uncomplicated (group 1) and complicated (group 2) acute myocardial infarction during the first 24 hours, Me (25%; 75%)

Показатели	Норма	Значение показателей в группах наблюдения	
		1-я группа (n=68)	2-я группа (n=42)
Диеновые конъюгаты ΔD233/мг-мл	0,62 (0,51; 0,66)	1,64 ¹ (1,68; 2,11)	2,31 ^{1,2} (2,18; 3,02)
Шиффовы основания, у.е.	0,99 (0,49; 1,12)	2,72 ¹ (2,06; 3,66)	3,23 ¹ (2,58; 4,08)
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1,24 (1,08; 1,46)	2,62 ¹ (1,54; 3,38)	2,66 (1,46; 3,69)
Гидроперекиси, нмоль/мг	0,54 (0,28; 0,76)	1,01 ¹ (0,52; 1,28)	1,21 ¹ (0,86; 1,73)
Каталаза плазмы, нмоль/мл	97,9 (77; 112,4)	79,6 ¹ (54,1; 93,1)	71,6 ¹ (49,8; 92,6)
Супероксиддисмутаза, уд. ед.	1605 (1268; 1887)	1078 ¹ (898; 1306)	1019 ¹ (884; 1218)
Термостабильная фракция каталазы, %	39,9 (37,8; 41,2)	31,7 ¹ (28,8; 34,6)	30,2 ¹ (28,1; 32,5)
α-Токоферол, мкг/мл-мг	3,24 (2,66; 3,94)	3,37 (3,01; 4,15)	3,24 (2,61; 4,13)
Церулоплазмин, мг/100-мл	31,8 (30,2; 36,5)	37,1 (34,4; 38,5)	40,9 (33,7; 46,6)
К, у.е.	1,12 (0,90; 1,32)	1,51 (1,21; 1,95)	1,95 ^{1,2} (1,37; 3,11)

¹p<0,05 – достоверность различий по отношению к норме; ²p<0,05 – достоверность различий относительно 1-й группы.

Таблица 2. Влияние Реамберина на показатели ПОЛ и АОС у пациентов 1-й группы с неосложненным течением ОИМ у больных СД 2
Table 2. Effects of Reamberin on lipid peroxidation state and antioxidant system in patients of group 1 with uncomplicated acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus

Показатели	Норма	Подгруппы	Этапы исследования	
			1-й этап	2-й этап
Диеновые конъюгаты ΔD233/мг-мл	0,62 (0,51; 0,66)	Основная 1А (n=36)	1,63 ¹ (1,46; 2,16)	0,86 ² (0,64; 1,12)
		Контрольная 1Б (n=32)	1,64 ¹ (1,42; 2,16)	0,98 ² (0,56; 1,28)
Шиффовы основания, у.е.	0,99 (0,49; 1,12)	Основная 1А (n=36)	2,76 ¹ (2,12; 3,18)	1,22 ^{2,3} (0,86; 1,64)
		Контрольная 1Б (n=32)	2,69 ¹ (2,06; 3,68)	1,88 ² (1,46; 2,18)
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1,24 (1,08; 1,46)	Основная 1А (n=36)	2,58 ¹ (1,46; 3,24)	1,66 ^{2,3} (1,24; 2,02)
		Контрольная 1Б (n=32)	2,64 ¹ (1,52; 3,32)	1,94 ² (1,52; 2,36)
Гидроперекиси, нмоль/мг	0,54 (0,28; 0,76)	Основная 1А (n=36)	1,02 ¹ (0,58; 1,28)	0,68 ² (0,42; 0,88)
		Контрольная 1Б (n=32)	0,98 ¹ (0,54; 1,32)	0,82 ² (0,52; 1,12)
Каталаза плазмы, нмоль/мл	97,9 (77; 112,4)	Основная 1А (n=36)	77,2 ¹ (53,4; 91,8)	92,8 ² (81,2; 104,2)
		Контрольная 1Б (n=32)	80,4 ¹ (55,2; 92,4)	89,1 (69,4; 99,8)
Супероксиддисмутаза, уд. ед.	1605 (1268; 1887)	Основная 1А (n=36)	1062 ¹ (886; 1272)	1566 ² (1264; 1856)
		Контрольная 1Б (n=32)	1096 ¹ (898; 1242)	1368 ² (998; 1712)
Термостабильная фракция каталазы, %	39,9 (37,8; 41,2)	1А Основная (n=36)	31,5 ¹ (29,3; 34,2)	37,8 ^{2,3} (34,4; 40,8)
		Контрольная 1Б (n=32)	32,0 ¹ (30,2; 34,8)	34,4 (31,6; 38,8)
α-токоферол, мкг/мл-мг	3,24 (2,66; 3,94)	Основная 1А (n=36)	3,39 (2,54; 4,24)	3,36 (2,96; 3,84)
		Контрольная 1Б (n=32)	3,35 (2,48; 4,18)	3,28 (2,62; 3,96)
Церулоплазмин, мг/100-мл	31,8 (30,2; 36,5)	Основная 1А (n=36)	37,2 ¹ (35,0; 38,6)	35,2 ¹ (33,4; 37,2)
		Контрольная 1Б (n=32)	36,8 ¹ (34,2; 38,8)	34,8 ¹ (33,6; 36,6)
К, у.е.	1,12 (0,90; 1,32)	Основная 1А (n=36)	1,52 ¹ (1,28; 1,88)	1,24 ^{2,3} (0,98; 1,44)
		Контрольная 1Б (n=32)	1,51 ¹ (1,23; 1,91)	1,40 ¹ (1,16; 1,72)

¹p<0,05 достоверность различий по отношению к норме; ²p<0,05 – достоверность различий относительно предыдущего этапа (по методу Манна-Уитни); ³p<0,05 – достоверность различий по отношению к контрольной группе.

указывали медиану, 25 и 75-й процентиля, и использовали непараметрические методы статистики. Данные представляли в виде средней величины и ошибки средней ($M \pm m$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В результате исследования обнаружено, что развитие ОИМ у больных в первые сутки сопровождалось резким дисбалансом в прооксидантно-антиоксидантной системе, характеризующимся повышением показателей про-

Таблица 3. Влияние Реамберина (основная подгруппа) на показатели ПОЛ и АОС у пациентов с осложненным течением ОИМ (2-я группа исследования, n=42), Me (25%; 75%)
Table 3. Effects of Reamberin (treatment subgroup) on lipid peroxidation state and antioxidant system in patients with complicated acute myocardial infarction (study group 2, n=42), Me (25%; 75%)

Показатели	Норма	Подгруппы	Этапы исследования	
			1-й этап	2-й этап
Диеновые конъюгаты, ΔD233/мг-мл	0,62 (0,51; 0,66)	Основная (n=24)	2,30 ¹ (2,16; 2,54)	1,12 ^{1,2,3} (0,92; 1,36)
		Контрольная (n=18)	2,31 ¹ (2,12; 2,96)	1,46 (1,04; 1,86)
Шиффовы основания, у.е.	0,99 (0,49; 1,12)	Основная (n=24)	3,26 ¹ (2,64; 4,12)	1,82 ^{1,2} (1,34; 2,06)
		Контрольная (n=18)	3,20 ¹ (2,58; 4,24)	2,06 ¹ (1,68; 2,34)
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1,24 (1,08; 1,46)	Основная (n=24)	2,68 ¹ (1,48; 3,42)	1,92 ^{2,3} (1,64; 2,18)
		Контрольная (n=18)	2,62 ¹ (1,06; 3,22)	2,12 ¹ (1,68; 2,52)
Гидроперекиси, нмоль/мг	0,54 (0,28; 0,76)	Основная (n=24)	1,21 ¹ (0,84; 1,68)	0,86 ² (0,58; 1,12)
		Контрольная (n=18)	1,22 ¹ (0,86; 1,72)	1,02 ^{1,2} (0,68; 1,42)
Каталаза плазмы, нмоль/мл	97,9 (77; 112,4)	Основная (n=24)	71,4 ¹ (49,8; 96,4)	89,1 ² (70,2; 106,4)
		Контрольная (n=18)	72,2 ¹ (50,2; 95,8)	80,6 ¹ (52,8; 100,6)
Супероксиддисмутаза, уд. ед.	1605 (1268; 1887)	Основная (n=24)	1028 ¹ (892; 1204)	1398 ² (1206; 1642)
		Контрольная (n=18)	1002 ¹ (866; 1132)	1188 ¹ (866; 1506)
Термостабильная фракция каталазы, %	39,9 (37,8; 41,2)	Основная (n=24)	30,3 ¹ (29,1; 32,6)	36,2 ^{2,3} (32,8; 39,0)
		Контрольная (n=18)	30,6 ¹ (27,8; 33,8)	32,8 ¹ (29,9; 35,4)
α-токоферол, мкг/мл-мг	3,24 (2,66; 3,94)	Основная (n=24)	3,26 (2,48; 3,82)	3,32 (2,98; 4,06)
		Контрольная (n=18)	3,22 (2,42; 4,12)	3,28 (2,58; 4,12)
Церулоплазмин, мг/100-мл	31,8 (30,2; 36,5)	Основная (n=24)	40,1 ¹ (33,9; 46,3)	38,4 ¹ (35,2; 40,8)
		Контрольная (n=18)	41,2 ¹ (36,4; 48,2)	35,6 ¹ (33,2; 38,2)
К, у.е.	1,12 (0,90; 1,32)	Основная (n=24)	1,95 ¹ (1,39; 3,13)	1,30 ^{2,3} (1,06; 1,82)
		Контрольная (n=18)	1,96 ¹ (1,38; 3,02)	1,62 (1,26; 2,06)

¹p<0,05 достоверность различий по отношению к норме; ²p<0,05 – достоверность различий относительно предыдущего этапа (по методу Манна-Уитни); ³p<0,05 – достоверность различий по отношению к контрольной подгруппе.

оксидантного звена, максимально выраженным в 1–2-е сутки заболевания. Также отмечено снижение антиоксидантного потенциала крови с одновременной дискоординацией в работе антиоксидантных ферментов (снижение активности СОД, каталазы на фоне повышения активности церулоплазмينا, при этом не отмечено изменений неферментативного антиоксиданта α-токоферола). Выраженность оксидативного стресса была более выражена в группе больных с ОСН (табл. 1, 2).

У пациентов 1-й группы с СД 2 с неосложненным течением ОИМ без ОСН после операции ЧКВ отмечено восстановление исходно сниженной активности ферментативной составляющей АОС с одновременным снижением активности процессов ПОЛ и интенсивности оксидативного стресса (табл. 2). При этом в подгруппе 1Б больных без применения инфузии янтарной кислоты в лечении снижение оксидативного стресса было менее выражено по сравнению с подгруппой 1А больных, получавших инфузии янтарной кислоты (p<0,05). Полученные результаты свидетельствуют о влиянии янтарной кислоты на скорость восстановления баланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

На фоне проводимой терапии отмечено, что у пациентов с СД 2 и осложненным течением ОИМ с ОСН (2-я группа) наблюдалась более значительная активация ПОЛ вследствие развившегося окислительного стресса на фоне угнетения АОС (табл. 3).

Следует отметить, что раннее выполнение ЧКВ на инфаркт-зависимой артерии не обеспечивало полного восстановления кровотока и адекватной перфузии миокарда и нормализации метаболических нарушений вследствие развившегося реперфузионного синдрома, что требовало комплексной терапии с включением кардиопротективной терапии. Именно у этой категории больных обнаружена наибольшая эффективность применения Реамберина, оказывающего влияние на восстановление баланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

Анализ показателей реологических свойств крови на первом этапе исследования отражал физиологическую стрессовую реакцию при ОИМ, выражающуюся в повышении вязкости крови за счет ее плазменной составляющей, что было обусловлено повышением уровня фибриногена (p<0,05) и гематокрита. Выраженность выявленных изменений была более заметна при развитии ОСН. Накопление продуктов ПОЛ и истощение антиоксидантной защиты приводило к увеличению жесткости мембран эритроцитов, повышению их агрегационной активности (p<0,05) и изменениям вязкости крови. Возникающие вследствие этого расстройства микроциркуляции крови в сочетании с нарушениями центральной гемодинамики при ОСН способствовали развитию тканевой гипоксии и, в свою очередь, усилению дисбаланса в системе ПОЛ–АОС, что могло приводить к формированию патогенетического «порочного круга».

Таблица 4. Влияние Реамберина (основная подгруппа) на показатели реологических свойств крови у пациентов при осложненном течении ОИМ (2-я группа исследования, n=42), Me (25%; 75%)
Table 4. Effects of Reamberin (treatment subgroup) on blood rheological properties in patients with complicated acute myocardial infarction (study group 2, n=42), Me (25%; 75%)

Показатели	Норма	Подгруппы	Этапы исследования	
			1-й этап	2-й этап
Гематокрит, %	43,2 (41,5; 44,4)	2А Основная (n=24)	45,5 (43,6; 46,8)	42,2 (38,8; 43,8)
		2Б Контрольная (n=18)	45,2 (43,2; 46,6)	43,2 (41,8; 44,8)
Кажущаяся вязкость крови, сП. 250 с ⁻¹	4,90 (4,49; 5,01)	2А Основная (n=24)	5,82 (5,14; 6,26)	4,92 ² (4,36; 5,06)
		2Б Контрольная (n=18)	5,86 (5,08; 6,44)	5,24 (4,84; 5,74)
Кажущаяся вязкость крови, сП. 10 с ⁻¹	9,48 (9,28; 9,56)	2А Основная (n=24)	12,62 ¹ (10,0; 14,8)	9,86 ² (8,98; 10,24)
		2Б Контрольная (n=18)	12,52 ¹ (9,88; 14,8)	10,84 (9,24; 12,62)
Удельная вязкость крови, сП. 250 с ⁻¹	0,10 (0,10; 0,11)	2А Основная (n=24)	0,18 (0,14; 0,24)	0,12 (0,10; 0,14)
		2Б Контрольная (n=18)	0,18 (0,12; 0,26)	0,14 (0,09; 0,18)
Удельная вязкость крови, сП. 10 с ⁻¹	0,22 (0,21; 0,23)	2А Основная (n=24)	0,29 ¹ (0,26; 0,31)	0,25 (0,22; 0,28)
		2Б Контрольная (n=18)	0,28 ¹ (0,24; 0,34)	0,26 (0,22; 0,30)
Относительная вязкость крови, мПа·с	5,30 (4,85; 5,80)	2А Основная (n=24)	6,28 (4,88; 8,42)	5,46 (4,82; 5,88)
		2Б Контрольная (n=18)	6,26 (4,46; 8,46)	5,86 (4,64; 6,14)
Предел текучести, дин/см ²	0,029 (0,025; 0,035)	2А Основная (n=24)	0,068 ¹ (0,056; 0,08)	0,036 ² (0,030; 0,042)
		2Б Контрольная (n=18)	0,067 ¹ (0,053; 0,073)	0,042 ² (0,036; 0,048)
Вязкость плазмы, сП	1,80 (1,75; 1,90)	2А Основная (n=24)	2,14 ¹ (2,02; 2,26)	1,88 ² (1,78; 1,98)
		2Б Контрольная (n=18)	2,16 ¹ (2,04; 2,28)	2,02 (1,86; 2,18)
Индекс деформируемости эритроцитов, у.е.	1,06 (1,05; 1,08)	2А Основная (n=24)	0,92 ¹ (0,88; 1,14)	1,18 ^{1,2,3} (1,08; 1,24)
		2Б Контрольная (n=18)	0,92 ¹ (0,86; 1,12)	0,98 (1,02; 1,06)
Агрегация эритроцитов, % оп. пл.	9,96 (9,17; 10,12)	2А Основная (n=24)	16,6 ¹ (13,2; 19,6)	10,02 ² (9,06; 11,6)
		2Б Контрольная (n=18)	16,4 ¹ (12,2; 20,8)	11,68 ² (10,62; 12,86)
Агрегация тромбоцитов, % оп. пл.	29,9 (25,84; 37,57)	2А Основная (n=24)	32,2 (27,6; 37,0)	27,4 (23,4; 32,6)
		2Б Контрольная (n=18)	32,2 (28,2; 36,4)	30,9 (25,4; 36,0)
Время свертываемости крови, мин	6,50 (6,26; 7,39)	2А Основная (n=24)	8,38 ¹ (7,02; 9,66)	8,06 ² (6,84; 9,62)
		2Б Контрольная (n=18)	8,34 ¹ (6,94; 9,82)	8,14 ² (6,38; 10,02)
Фибриноген, г/л	3,20 (2,70; 3,90)	2А Основная (n=24)	5,84 ^{1,3} (4,06; 8,16)	3,82 ² (3,26; 4,42)
		2Б Контрольная (n=18)	5,78 ^{1,3} (3,98; 8,12)	4,12 ² (3,46; 5,34)

¹p<0,05 достоверность различий по отношению к норме; ²p<0,05 – достоверность различий относительно предыдущего этапа (по методу Манна–Уитни); ³p<0,05 – достоверность различий по отношению к контрольной подгруппе.

После восстановления коронарного кровотока по крупным субэпикардиальным артериям после ангиопластики со стентированием у некоторых больных перфузия миокарда пораженной зоны не восстанавливается или восстанавливается не полностью вследствие поражения мелких сосудов и капилляров и «реперфузионного» повреждения миокарда, микроэмболизации периферического сосудистого русла фрагментами разрушенного тромба и содержимым бляшки. В комбинации с локальными спастическими реакциями мелких сосудов, нарушением микроциркуляции возможно образование множественных мелких некрозов миокарда.

У больных с осложненным течением ОИМ полученные данные свидетельствовали о заметном положительном влиянии Реамберина на реологические свойства крови (табл. 4).

Отмечено, что, по сравнению с больными у которых ОИМ протекал без осложнений, у пациентов 1 и 2-й групп исходно были более выражены (p<0,05) гемореологические показатели крови: повышение показателей кажущейся вязкости крови при низких скоростях потока, предела текучести, вязкости плазмы, активация агрегации

эритроцитов и тромбоцитов, а также повышение концентрации фибриногена. На фоне проводимой терапии отмечено снижение показателей кажущейся вязкости крови при низких скоростях в 1А (основной) подгруппе на 21,9% (p<0,05), в 1Б (контрольной) на 13,4% (p>0,05). Наблюдаемая нормализация показателей гемореологии была обусловлена снижением вязкости плазмы и предела текучести. Наиболее заметным оказалась степень изменений индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ) в сравниваемых подгруппах. Так, в подгруппе 1А ИДЭ повысился на 6,5% (p>0,05), в то время как в подгруппе 1Б отмечено увеличение на 28,3% (p<0,05), превысив нормальные значения на 11,3% (p<0,05). Обнаруженное нарушение деформируемости эритроцитов коррелировало с показателями ПОЛ (r=0,67). Развитие ОСН при ОИМ у больных СД 2 сопровождалось активацией ПОЛ за счет поддержания высокого уровня первичных продуктов ПОЛ. Недостаточная активность антиоксидантной защиты была неспособна адекватно ограничить окислительные процессы, что приводило к их дальнейшему нарастанию. Повреждающее действие ПОЛ на клеточные мембраны отражалось в нарушении агрегационных и вяз-

костных показателей крови у больных СД 2 с ОИМ и требовало соответствующей коррекции [16–18].

Полученные результаты позволяют констатировать, что у пациентов с более тяжелым энергетическим дефицитом миокардиофибрилл на фоне СД и ОИМ проведение операции реваскуляризации инфаркт-зависимой артерии не всегда приводит к восстановлению полноценной перфузии миокарда. Наблюдаемое развитие реперфузионного синдрома обусловлено активацией процессов пероксидации и несостоятельностью АОС в условиях острой ишемии «гликированного» миокарда. В основе развития реперфузионных нарушений лежит совокупность взаимодополняющих друг друга и взаимосвязанных процессов в виде дисфункции креатинфосфатного челнока и развития кислородного и кальциевого парадоксов. Проведение реваскуляризации миокарда со стентированием с одной стороны сопровождается быстрым восстановлением кровотока в ишемизированной зоне миокарда, что влечет парадоксальную реакцию в ишемизированной ткани миокарда. Восстановление кровотока в стенозированном сосуде и ишемизированной ткани миокарда сопровождается образованием активных форм кислорода вследствие избыточного поступления катионов кальция из внеклеточного пространства внутрь кардиомиоцита с последующей дисфункцией митохондрий, уменьшением образования АТФ и образованием контрактур кардиомиоцитов, влекущих их гибель.

Ишемия миокарда на клеточном уровне характеризуется снижением окисления глюкозы и повышением использования жирных кислот, поэтому блокада бета-окисления и стимуляция окисления глюкозы является целью проведения кардиопротективной терапии, так как, когда кардиомиоцит утрачивает запасы креатинфосфата, он теряет способность сокращаться, даже если сохраняется до 80% АТФ. В настоящее время доказано, что метаболическая адаптация является наиболее эффективным способом защиты клеток от ишемического повреждения. Дополнительное введение инфузий таргетного кардиопротективного препарата Реамберин позволяет улучшить метаболические процессы в кардиомиоцитах за счет влияния на процессы ПОЛ и активацию АОС, улучшая реологические показатели крови, предотвращая развитие гиперреологического синдрома и тромбообразование.

Наши данные частично согласуются с результатами исследования Н.К. Вознесенского и Е.В. Слобожлининовой (2004 г.), показавших, что комплексная терапия неста-

бильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q с включением препарата янтарной кислоты приводит к существенному снижению интенсивности свободнорадикального окисления липидов, образованию свободных радикалов в сыворотке крови, а также первичных и вторичных продуктов ПОЛ в эритроцитах и тромбоцитах [8]. Вместе с тем у больных с нестабильной стенокардией получавших в составе базовой терапии препарат Реамберин не выявлено активации общей антиоксидантной активности сыворотки, что не согласуется с результатами нашего исследования. Возможно, отмеченные различия связаны с тем, что у пациентов ОИМ протекал на фоне СД и инфузия янтарной кислоты в этих условиях оказывала стимулирующее действие на активность АОС более заметно, что требует дальнейшего изучения и исследования.

Выводы

Развитие ОИМ у пациентов с СД 2 сопровождается окислительным дистресс-синдромом. Нарастание концентраций вторичных продуктов ПОЛ в первые сутки инфаркта миокарда и интенсивности окислительного стресса на фоне стабильно высоких уровней первичных продуктов ПОЛ и выраженного гемореологического синдрома с транскапиллярными нарушениями способствует прогрессированию метаболических нарушений с развитием ОСН.

У пациентов с СД 2, ОИМ, осложненного развитием ОСН, целесообразно в протокол лечения дополнительно вводить кардиопротективную терапию препаратом янтарной кислоты Реамберин с целью восстановления баланса в прооксидантно-антиоксидантной системе, улучшения показателей реологических свойств крови, энергетического, метаболического субстрата на уровне кардиомиоцитов и улучшения сократительной способности миокарда.

Коморбидным пациентам с ОИМ и сопутствующим СД 2 при проведении операции реваскуляризации со стентированием, с целью профилактики возможного развития реперфузионного синдрома и полноценного восстановления перфузии миокарда, целесообразно проведение кардиопротективной терапии как в предоперационном периоде, так и на этапах операции, а также в раннем послеоперационном периоде.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-013-00062.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035–87.
- Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Бузиашвили Ю.И. и др. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования коронарных артерий у больных ИБС и сахарным диабетом 2-го типа. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2009; 3: 36–44.
- Bokeriia L.A., Alekian B.G., Buziashvili Yu.I. et al. *Neposredstvennye i ot-dalennye rezul'taty stentirovaniia koronarnykh arterii u bol'nykh IBS i sakharnym diabetom 2-go tipa. Grudnaia i serdechno-sosudistaia khirurgiia.* 2009; 3: 36–44 (in Russian).]
- Kloner RA, Arimie RB, Kay GL et al. Evidence for stunned myocardium in humans: a 2001 update. *Coron Artery Dis* 2001; 12 (5): 349–56.
- Шахнович Р.М. *Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: руководство для врачей.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Shakhnovich R.M. *Ostryi koronarnyi sindrom s pod'emom segmenta ST:*

- rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
5. Кондрашова М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2002; 1: 7–12.
[Kondrashova M.N. Gormonopodobnoe deistvie iantarnoi kisloty. Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. 2002; 1: 7–12 (in Russian).]
 6. Кондрашова М.Н. Выясненные и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислотой. Терапевтическое действие янтарной кислоты. 1976; 4: 12.
[Kondrashova M.N. Vyiasnennyye i nametivshiesia voprosy na puti issledovaniia reguliatsii fiziologicheskogo sostoianii iantarnoi kislotoi. Terapevticheskoe deistvie iantarnoi kisloty. 1976; 4: 12 (in Russian).]
 7. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина, 1974.
[Gatsura V.V. Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniia biologicheskii aktivnykh veshchestv. Moscow: Meditsina, 1974 (in Russian).]
 8. Вознесенский Н.К., Слободжинова Е.В. Динамика показателей свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной активности при лечении острых коронарных синдромов без подъемов ST с использованием препаратов янтарной кислоты. Нижегородский медицинский журнал. 2004; 3: 60–5.
[Voznesenskii N.K., Slobozhlnova E.V. Dinamika pokazatelei svobodnoradikal'nogo okisleniia lipidov i antioksidantnoi aktivnosti pri lechenii ostrykh koronarnykh sindromov bez pod'emov ST s ispol'zovaniem preparatov iantarnoi kisloty. Nizhegorodskii meditsinskii zhurnal. 2004; 3: 60–5 (in Russian).]
 9. Коган В.Е., Орлов В.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. Биофизика. 1986; 18: 56–7.
[Kogan V.E., Orlov V.N., Prilipko L.L. Problema analiza endogennykh produktov perekisnogo okisleniia lipidov. Biofizika. 1986; 18: 56–7 (in Russian).]
 10. Гаверилов В.Б., Гаверилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Вопросы медицинской химии. 1987; 33 (1): 118–22.
[Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. Analiz metodov opredeleniia produktov perekisnogo okisleniia lipidov v syvorotke krovi po testu s tiobarbiturovoi kislotoi. Voprosy meditsinskoi khimii. 1987; 33 (1): 118–22 (in Russian).]
 11. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения. М.: Медицина, 1989.
[Bilenko M.V. Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniia organov: molekuliarnye mekhanizmy, puti preduprezhdeniia i lecheniia. Moscow: Meditsina, 1989 (in Russian).]
 12. Duggan DE. Spectorofluorometric determination of tocopherols. Arhi Biochem Biophys 1959; 84: 1116–22.
 13. Ravin HA. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. J Lab Med 1961; 58: 161–8.
 14. Давыдов Б.В., Полуминсков В.Ю., Голиков П.П., Голиков А.П. Интегральная оценка баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Клиническая лабораторная диагностика. Тез. докладов 4-го Всесоюзного Съезда специалистов по лабораторной диагностике. М., 1991; с. 48–9.
[Davydov B.V., Poluminskoy V.Iu., Golikov P.P., Golikov A.P. Integral'naia otsenka balansa perekisnogo okisleniia lipidov i antioksidantnoi sistemy. Klinicheskaiia laboratornaia diagnostika. Tez. dokladov 4-go Vsesoiuznogo S'ezda spetsialistov po laboratornoi diagnostike. Moscow, 1991; p. 48–9 (in Russian).]
 15. Ойноткинова О.Ш., Немытин Ю.В. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь. М.: Медицина, 2001.
[Oinotkinova O.Sh., Nemytin Yu.V. Ateroskleroz i abdominal'naia ishemicheskaiia bolezni'. Moscow: Meditsina, 2001 (in Russian).]
 16. Шкловский Б.Л., Хухрев А.Л., Ойноткинова О.Ш. Динамика показателей перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной системы до и на этапах аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с инсулиннезависимым сахарным диабетом. Военно-медицинский журнал. 2011; 4: 73–4.
[Shklovskii B.L., Khukhrev A.L., Oinotkinova O.Sh. Dinamika pokazatelei perekisnogo okisleniia lipidov i fermentov antioksidantnoi sistemy do i na etapakh aortokoronarnogo shuntirovaniia u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa v sochetanii s insulinnezavisimym sakharnym diabetom. Voенно-meditsinskii zhurnal. 2011; 4: 73–4 (in Russian).]
 17. Хухрев А.Л., Ойноткинова О.Ш., Шкловский Б.Л., Никулин А.И. Оценка клинической картины и метаболических характеристик у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с инсулиннезависимым сахарным диабетом, перенесших аортокоронарное шунтирование. Военно-медицинский журнал. 2011; 4: 66–7.
[Khukhrev A.L., Oinotkinova O.Sh., Shklovskii B.L., Nikulin A.I. Otsenka klinicheskoi kartiny i metabolicheskikh kharakteristik u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa v sochetanii s insulinnezavisimym sakharnym diabetom, perenesshikh aortokoronarnoe shuntirovanie. Voенно-meditsinskii zhurnal. 2011; 4: 66–7 (in Russian).]
 18. Ойноткинова О.Ш., Баранов А.П., Цукаева М.Р. и др. Роль гемореологии, перекисного окисления липидов, антиоксидантов и микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца перенесших аорто-коронарное шунтирование. Евразийский кардиологический журнал. 2016; 3: 154.
[Oinotkinova O.Sh., Baranov A.P., Tsukaeva M.R. et al. Rol' gemoreologii, perekisnogo okisleniia lipidov, antioksidantov i mikrotsirkuliatsii u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa perenesshikh aorto-koronarnoe shuntirovanie. Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal. 2016; 3: 154 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Ойноткинова Ольга Шонкоровна – д-р мед. наук, проф., нач. отдела, НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента; проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «МГУ им. Ломоносова»; рук. отдела липидологии ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого». E-mail: olga-oinotkinova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9856-8643; eLibrary SPIN: 399-709; Scopus Author ID: 33156677

Olga Sh. Oynotkinova – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Pirogov Russian National Research Medical University, Lomonosov Moscow State University. E-mail: olga-oinotkinova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9856-8643; eLibrary SPIN: 399-709; Scopus Author ID: 33156677

Корниенко Екатерина Андреевна – врач-кардиолог, центр кардиохирургии, ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого».

E-mail: ankornienk@yandex.ru

Ekaterina A. Kornienko – cardiologist, Third Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky. E-mail: ankornienk@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.05.2021

Инсулинорезистентность как модель преждевременного сосудистого старения

Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия
katharina.gin@gmail.com

Аннотация

Несмотря на рост продолжительности жизни, длительность активного долголетия не стремится к увеличению. Одной из причин и важнейшей проблемой современного мира, помимо старения населения, является увеличение возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет 2-го типа, которые неизбежно рано или поздно приводят к развитию изменений сосудистой стенки и к связанным с ними микро- и макрососудистым осложнениям. Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что нарушения углеводного обмена способствуют ускоренным изменениям сосудистой стенки, но скорость и степень выраженности этих изменений зависит не только от средовых и генетических факторов, но и от индивидуальных особенностей метаболизма. Не исключено, что ключевую роль в изменениях стенки артерий играет не только хроническая гипергликемия, но и инсулинорезистентность, которая индуцирует ускоренные изменения сосудистой стенки, формируя основу для развития ССЗ.

Ключевые слова: старение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, возраст-ассоциированные заболевания.

Для цитирования: Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность как модель преждевременного сосудистого старения. FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 38–44. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0023

Insulin resistance as a model of early vascular aging

Ekaterina N. Dudinskaya, Olga N. Tkacheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Centre, Moscow, Russia
katharina.gin@gmail.com

Abstract

Despite increasing life expectancy, the active aging period duration does not tend to increase. Apart from the population aging, one of the reasons and the major challenges facing the world today is the increasing prevalence of aging-associated diseases, such as cardiovascular diseases (CVDs), and type 2 diabetes mellitus (T2D), which inevitably results in changed vessel wall structure, sooner or later, as well as in related micro- and macrovascular complications. T2D worsens the course and prognosis of CVDs, it ranks high among the causes of death. The results of clinical trials and experimental studies demonstrate that carbohydrate metabolism disorders contribute to accelerated changes in vessel wall structure. However, such changes' rate and degree depend not only on environmental and genetic factors, but also on individual differences in metabolism. It is not impossible that the vital part in arterial wall structural changes is played not only by chronic hyperglycemia, but also by insulin resistance (IR), which induces accelerated changes in vessel wall structure, forming the basis of CVD.

Key words: aging, insulin resistance; diabetes-mellitus; aging-associated diseases.

For citation: Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Insulin resistance as a model of early vascular aging. FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 38–44. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0023

Введение

В современном мире благодаря глобализации человечество в изобилии обеспечивает себя всем необходимым для комфортного существования, в том числе широким ассортиментом продуктов питания. Сегодняшняя пищевая индустрия сделала легкодоступными среди прочего и наиболее высококалорийные продукты. Однако обратной стороной достатка и избыточного питания стало увеличение распространенности заболеваний, связанных с повышенной массой тела, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1–4]. С точки зрения физиологии, этим заболеваниям часто предшествуют группа патофизиологических нарушений, основой которых является инсулинорезистентность (ИР) [5, 6]. В настоящее время не возникает сомнения в том, что ИР является одним из ведущих факторов в патогенезе возраст-ассоциирован-

ных нарушений, обуславливающих ускоренное старение организма [7].

Старение определяется как ряд морфологических и функциональных изменений, которые происходят с течением времени. Термин также относится к ухудшению биологических функций после того, как организм достиг своего максимального репродуктивного потенциала. Мы еще не знаем, начинает ли организм стареть с момента зачатия или после достижения зрелости, или же старение представляет собой процесс эволюции или инволюции. Генетически регулируемые процессы определяют количество энергии, направленной на защиту клеток, поддержание их функционирования и продолжительность их жизни.

Адаптивный потенциал в стареющих клетках снижен и это приводит к неспособности организма справляться с различными стрессорными и неблагоприятными факто-

рами окружающей среды и снижает его способность к выживанию [8].

Процессы старения изменяются или ускоряются при наличии метаболических нарушений и ССЗ, а риск заболеваний увеличивается с возрастом. Многие предрасполагающие состояния, которые увеличивают скорость старения, такие как ожирение, ИР, хроническое воспаление, изменения активности оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, стресс и артериальная гипертензия, также способствуют увеличению распространенности метаболического синдрома [9, 10].

Принято считать, что ИР способствует преждевременному старению, хотя механизмы, объясняющие это, не до конца известны. Становится ясно, что могут быть вовлечены гены долголетия. Эксперименты с чрезмерной активацией или нарушением ключевых путей, определяющих продолжительность жизни, таких как регуляция сиртуинов, p66Shc и mTOR, приводят к развитию метаболического синдрома у мышей. Изменения передачи сигнала инсулина также участвуют в связывании доступности питательных субстратов и приводят к сокращению продолжительности жизни [11–13].

Изменения инсулинорезистентности с возрастом

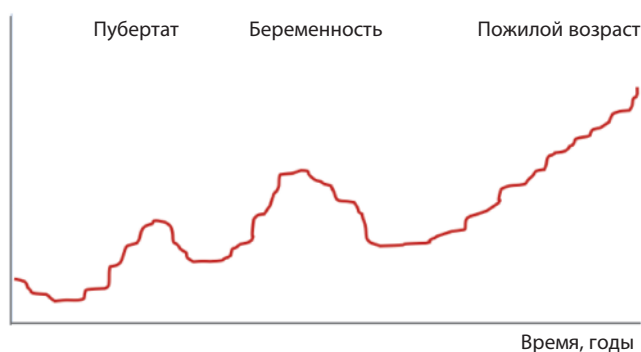
Считается, что с возрастом уровень инсулина постепенно растет, и это связано со снижением его клиренса. Параллельно возрастает и степень выраженности ИР, что сопровождается постепенным увеличением концентрации глюкозы (повышение на 1% каждую декаду жизни после 45–50 лет) [14].

Усиление ИР наблюдается в пубертатный период, во время беременности и в пожилом и старческом возрасте (рис. 1).

Изменения инсулиночувствительности на протяжении жизни человека изучались в нескольких когортных исследованиях. Так, еще более 40 лет назад было установлено, что рост выявления нарушенной толерантности к углеводам увеличивается по мере увеличения возраста [15]. Однако в данном исследовании не учитывались различные возраст-ассоциированные состояния, такие как снижение с возрастом физической активности, изменение питания, развитие ожирения.

Рис. 1. Изменение ИР при различных физиологических состояниях на протяжении жизни.

Fig. 1. Changes in IR with various physiological conditions throughout life.



В последующие годы были опубликованы результаты нескольких исследований с учетом влияния внешних факторов риска развития ИР. Так, в исследовании T. Maneatis и соавт. [16] изучалось повышение глюкозы у здоровых лиц (в возрасте от 47 до 90 лет) в ответ на прием смешанной по составу пищи. Проводились поправки на массу тела и уровень физической активности. В итоге авторы не обнаружили существенной связи между возрастом и повышением глюкозы. И у мужчин, и у женщин колебания глюкозы были не более 6%.

В другом исследовании [17] было выявлено, что не более 10% изменений концентрации глюкозы после проведенного перорального глюкозотолерантного теста было связано с возрастом (при этом наиболее существенные повышения выявляются после 60 лет). Авторы связали изменения углеводного обмена со снижением физической активности и снижением мышечной массы по мере старения.

В работе D. Seals и соавт. [18] показано, что толерантность к глюкозе у пожилых и молодых спортсменов не различалась, и это еще раз доказывает важность влияния физических нагрузок на чувствительность к инсулину, а не возраста.

Таким образом, уровень инсулина в плазме в ответ на стимуляцию глюкозой у пожилых пациентов хоть и выше, чем у молодых людей, но старение самостоятельно не влияет на чувствительность к инсулину и повышение ИР [19, 20], и именно наличие висцерального ожирения, а не возраст влияет на снижение чувствительности к инсулину.

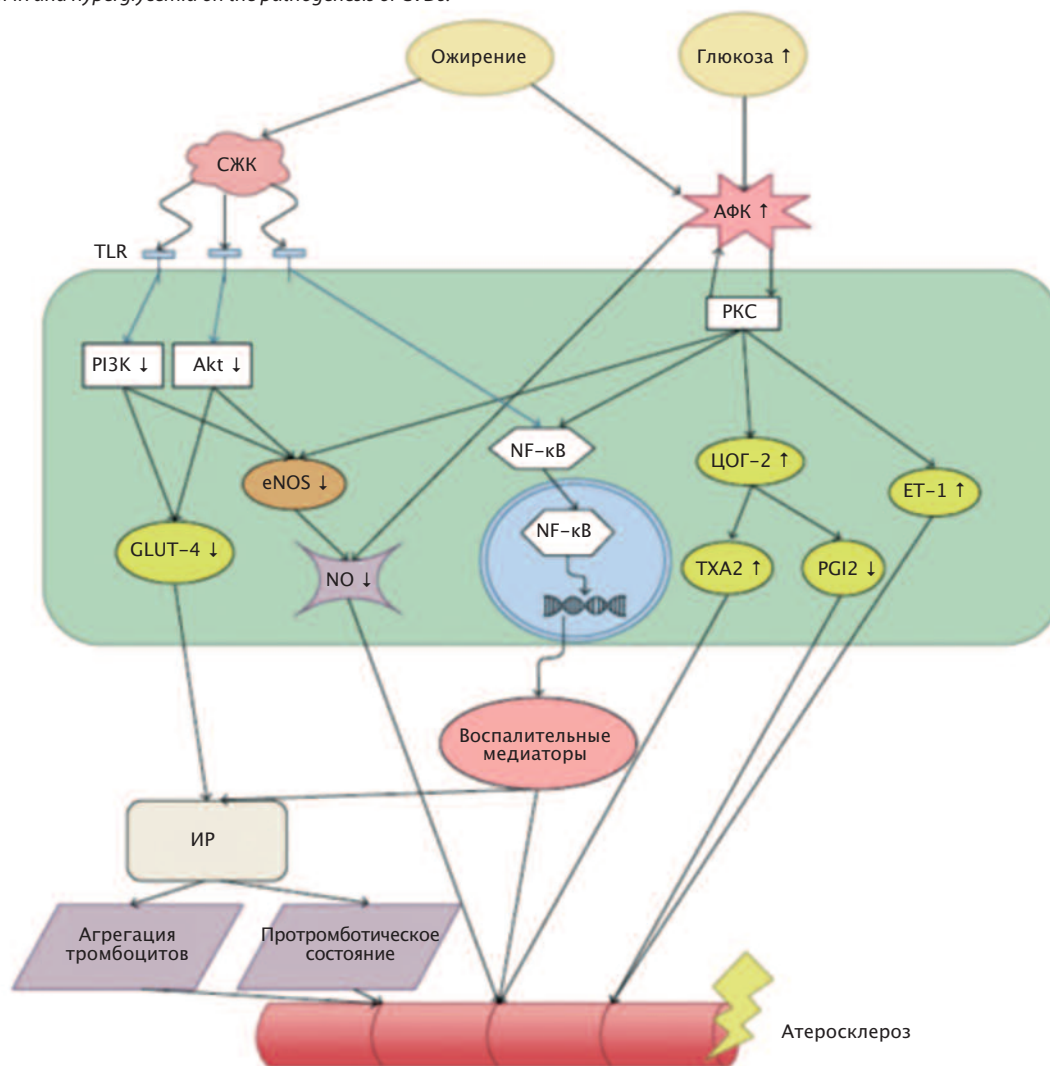
С другой стороны, существуют доказательства, что с возрастом снижается базальная секреция инсулина вне зависимости от концентрации глюкозы, инсулиночувствительности и наличия абдоминального ожирения [21]. Это объясняется тем, что организм пожилых людей не способен адекватно усиливать секрецию инсулина в ответ на дополнительное введение глюкозы.

Подтверждают эти данные и последующие исследования, в которых большинство исследователей выявили существенное снижение первой фазы секреции инсулина у лиц пожилого возраста без избыточной массы тела [22]. Возможно, именно с этим связано столь выраженное повышение постпрандиальной гликемии (на 0,5 ммоль/л) каждое десятилетие после 50-летнего возраста [23]. В этом отношении возраст-ассоциированное снижение функции β -клеток напоминает развитие диабета по типу MODY-диабета с наличием мутации гена глюкокиназы, обеспечивающего чувствительность β -клеток к стимулирующему действию глюкозы [24].

Вероятнее всего взаимоотношения двух процессов – ИР и возраста имеют двунаправленный характер. Этой теорией можно объяснить снижение степени ИР у долгожителей (лица, дожившие до 90–100 лет) [25]. Исследования на долгожителях продемонстрировали, что возрастная ИР не является обязательной находкой у пожилых людей, и что здоровые долгожители обладают сохраненным действием инсулина по сравнению с пожилыми лицами. Почему такое метаболически «успешное

Рис. 2. Влияние ИР и гипергликемии на патогенез ССЗ.

Fig. 2. The impact of IR and hyperglycemia on the pathogenesis of CVDs.



ИР тесно связана с ожирением, которое способствует повышению СЖК и АФК, что приводит к атеросклеротическим изменениям и развитию макрососудистых осложнений. Повышенный уровень глюкозы в плазме также способствует увеличению продукции АФК, которая активирует протеинкиназу и приводит к воспалительным изменениям и атеросклерозу.

Примечание. СЖК – свободные жирные кислоты, TLR – Toll-подобный рецептор, PI3K – PI3-киназа, PKC – протеинкиназа-C, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, NO – оксид азота, ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2 TXA2 – тромбоксан A2, PGI2 – простагландин, ET-1 – эндотелин-1, NF-κB – нуклеарный фактор κB.

старение» выявляется у долгожителей – до сих пор не известно. Согласно теории ремоделирования возраста, сохраняющееся действие инсулина у долгожителей может быть конечным результатом непрерывной адаптации организма к патологическим изменениям, которые происходят с течением времени [26].

Инсулинорезистентность и процессы сосудистого старения

Неоспоримым является тот факт, что у лиц с нарушениями углеводного обмена вследствие ИР сосуды являются более «старыми», чем у лиц того же возраста без ИР. Рассмотрим влияние ИР на стенку артерий в рамках развития ускоренного сосудистого старения.

Структурные морфофункциональные изменения сосудистой стенки, связанные с процессами старения, происходят на трех уровнях – клеточном, тканевом и органном.

Изменения на органном уровне включают увеличение диаметра аорты, утолщение стенки магистральных сосудов (преимущественно за счет утолщения интимы) и увеличение жесткости сосудистой стенки, проявляющееся в увеличении скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [27].

Изменения тканевого уровня характеризуются снижением эластичности сосудистой стенки вследствие отложения кальция и конечных продуктов гликирования (КПГ), развития эндотелиальной дисфункции, изменения функциональной активности стволовых клеток и пр. [27].

Клеточные изменения происходят вследствие нарушения функции митохондрий и активации окислительного стресса, усиления выраженности хронического воспаления, укорочения длины теломер и снижения активности теломеразы, что приводит к укорочению жизни клетки.

Не подвергается сомнению влияние ИР на процессы патологического ремоделирования сосудистой стенки. ИР самостоятельно независимо от других факторов риска ССЗ увеличивает риск развития атеросклероза как путем прямого воздействия на метаболизм глюкозы и гипергликемию, так и опосредованно через действие гиперинсулинемии.

Известно, что гипергликемия усиливает выраженность хронического воспаления, увеличивает образование КПГ, пролиферацию гладкомышечных клеток в стенке сосудов. Кроме того, гипергликемия способствует активации матриксных металлопротеиназ 2 и 9, разрушающих эластин [28], и усилению образования ангиотензина II в стенке сосудов [29].

Гипергликемия также увеличивает выработку активных форм кислорода (АФК), которые инактивируют оксид азота (NO) [30]. При этом известно, что повышенная продукция АФК способствует развитию ССЗ, вызывая активацию протеинкиназы-С. Действуя как группа ферментов, которые могут влиять на функцию других клеточных белков, было показано, что протеинкиназа-С влияет на рост и апоптоз сосудистых клеток, проницаемость, синтез внеклеточного матрикса и продукцию цитокинов [31]. Активация протеинкиназы-С приводит к изменению сосудистого гомеостаза и предрасположенности к сосудистым осложнениям. Протеинкиназа-С, в свою очередь, индуцирует выработку АФК в клетках сосудов [32], замыкая этот «порочный круг», и впоследствии приводит к эндотелиальной дисфункции (рис. 2).

Кроме этого, протеинкиназа-С влияет и на эндотелиальные клетки путем инактивации NO и перепроизводства вазоконстрикторов. Как упоминалось выше, протеинкиназа-С увеличивает выработку АФК, что снижает доступность NO. В то же время протеинкиназа-С напрямую снижает активность эндотелиальной синтазы NO (eNOS), ингибируя экспрессию гена eNOS [33]. Протеинкиназа-С также индуцирует синтез вазоконстрикторов: продуцирование эндотелина-1 (молекулы, участвующей в агрегации и вазоконстрикции тромбоцитов, которая активируется посредством активации протеинкиназы С) [34]; усиливает активность экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которая увеличивает тромбоксан A2 и снижает выработку простаглицлина. Сочетание пониженной биодоступности NO и увеличения выработки вазоконстрикторов способствует развитию атеросклеротических изменений сосудов.

Роль хронической гипергликемии в развитии атеросклероза и других макрососудистых осложнений остается дискуссионной. Несмотря на бесспорные доказательства влияния повышения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% у лиц с СД 2 на увеличение риска развития ССЗ, ишемической болезни сердца, инсульта, атеросклеротического поражения периферических артерий на 17%, 15%, 11% и 29% соответственно [35], результаты таких масштабных исследований как ACCORD и ADVANCE продемонстрировали минимальную важность гипергликемии в развитии макрососудистых осложнений диабета [36]. Кроме того, в результате крупного эпи-

демиологического исследования выявлена большая роль приема статинов, чем нормализация уровня глюкозы у лиц с СД 2, что вероятнее всего обусловлено противовоспалительным эффектом гиполипидемической терапии [37].

В отличие от сравнительно скромной роли гипергликемии в процессах сосудистого старения, гиперинсулинемия на фоне ИР демонстрирует гораздо более существенное влияние.

Так известно, что гиперинсулинемия стимулирует синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ускоряет перенос холестерина в гладкомышечные клетки сосудов, усиливает их пролиферацию и синтез коллагена. Важнейшее ее действие заключается в активации генов, участвующих в воспалении [38].

Физиологическая кратковременная гиперинсулинемия ассоциирована с активацией фосфатидилинозитол-3-киназы в клетках эндотелия. Это приводит к процессу, уже описанному выше (связанному с гипергликемией), – стимуляции экспрессии eNOS и высвобождению эндотелием местного вазодилатора NO, что, в свою очередь, обеспечивает инсулинообусловленную вазодилатацию. Этот процесс лежит в основе сосудистого протективного эффекта инсулина [39]. Именно этот положительный эффект инсулина снижается у больных с хронической гиперинсулинемией вследствие ИР, что приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений посредством снижения нормального ингибиторного влияния оксида азота на пролиферацию гладкомышечных клеток эндотелия, адгезию тромбоцитов и вазоконстрикцию. Кроме того, снижение синтеза оксида азота способствует развитию протромботического состояния вследствие активации естественных механизмов системы свертывания, подавления фибринолитической активности, нарушения функции тромбоцитов путем снижения синтеза простаглицлина и повышения образования тромбомодулина [40].

Также снижение синтеза оксида азота сопровождается усилением образования АФК (стимуляция окислительного стресса) и повышенным высвобождением свободных жирных кислот из адипоцитов, что индуцирует хроническое воспаление и нарушает эндотелиальную функцию [41]. Избыточное количество высвобожденных свободных жирных кислот блокирует транспорт глюкозы, снижает чувствительность к инсулину клеток печени и мышц, а также усиливает продукцию в печени ЛПОНП с последующим повышением содержания в крови триглицеридов, аполипопротеина-В и снижением содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Вследствие этого формируется достаточно типичная дислипидемия (дислипидемия IV типа по классификации Фредриксона), характерная для лиц с ИР даже в отсутствие СД 2 [42]. Данная дислипидемия является высокоатерогенной, приводя к повышению риска ССЗ.

В норме невыраженная гиперинсулинемия оказывает стимулирующее воздействие на митогенез, особенно в условиях гипоксии тканей, стимулируя высвобождения инсулиноподобного фактора роста 1 и других факторов роста и цитокинов, обеспечивающих мобилизацию эндо-

телиальных прогениторных клеток (ЭПК) из костного мозга или тканевых депо [43]. Именно эти клетки обеспечивают репарацию поврежденных или постаревших сосудов за счет эндогенного механизма регенерации.

Однако в условиях продолжительной хронической гиперинсулинемии на фоне ИР количество ЭПК уменьшается в связи с быстрым истощением их резервов. Недостаток ЭПК приводит к неполной репарации поврежденного эндотелия, усугубляя структурные дегенеративные изменения, что и является собственно процессом старения [44].

Митогенное действие инсулина при длительной гиперинсулинемии повышает сенсбилизацию гладкомышечных клеток эндотелия к стимулирующему влиянию различных ростовых факторов, приводя к патологическому ремоделированию сосудистой стенки (гипертрофии гладкомышечных клеток, дисфункции эндотелия, утолщение комплекса интима-медиа) и, как следствие, к развитию артерио- и атеросклероза и ускоренному сосудистому старению [45]. Однако снижение гиперинсулинемии сопровождается уменьшением жесткости сосудов и степени выраженности эндотелиальной дисфункции. Так, в исследовании SAVE (2012 г.) продемонстрировано уменьшение СРПВ у лиц без СД 2, но с избыточной массой тела на фоне снижения веса и/или концентрации инсулина. Примечательно, что уменьшение СРПВ было максимальным при коррекции этих двух факторов одновременно, чем при снижении каждого из них по отдельности [46].

Медикаментозная коррекция инсулинорезистентности

На сегодняшний день основными группами препаратов, позволяющими корректировать ИР, являются бигуаниды и тиазолидиндионы. Представитель бигуанидов – метформин преимущественно влияет на глюконеогенез, устраняя ИР ткани печени [47, 48].

Классическими инсулиносенситайзерами выступают препараты класса тиазолидиндионов. Под влиянием активации PPAR γ -рецепторов изменяется регуляция углеводного обмена, повышается чувствительность к инсулину жировой, мышечной и печеночной тканей [49]. Тем не менее использование тиазолидиндионов ограничено в связи с нежелательными реакциями, которые были доказаны в

результате исследования RECORD, проявляющиеся задержкой жидкости и усилением хронической сердечной недостаточности [50]. Лекарственный препарат Субетта может рассматриваться в качестве препарата увеличивающего чувствительность тканей к инсулину [51]. Субетта активирует рецептор инсулина [52], увеличивает инсулинзависимый метаболизм глюкозы, повышая захват глюкозы миоцитами на 43% [53]. Второй компонент препарата позволяет корректировать эндотелиальную дисфункцию за счет стимулирования синтеза оксида азота [54], что приводит к снижению реактивности сосудов, уменьшению сосудистого спазма, нормализации уровня артериального давления и улучшению периферической микроциркуляции [55]. Сосудистые эффекты препарата позволяют профилактировать развитие осложнений СД.

В наблюдательной программе «ВИТА», включившей данные 2826 пациентов, было показано, что добавление препарата Субетта в комплексную терапию СД 2 способствует достоверному снижению HbA_{1c} на 0,6% у пациентов с недостаточным гликемическим контролем вне зависимости от возраста, пола, наличия или отсутствия макрососудистых осложнений. Вместе с тем следует отметить значимое снижение уровня креатинина и микроальбуминурии в течение 3 мес лечения Субеттой, что, вероятно, связано с позитивным эффектом препарата на эндотелий [56].

Заключение

Подводя итог, следует отметить, что дальнейшее изучение патогенеза ИР, механизмов ее взаимосвязи с процессами старения клеток и тканей не только будут способствовать пониманию патофизиологии ИР, но и откроют новые перспективы предупреждения и лечения возраст-ассоциированных метаболических и ССЗ. При этом нужно помнить, что ИР – лишь одно из последствий метаболических нарушений. Изолированное снижение ИР вряд ли существенно повлияет на другие метаболические заболевания, и лишь комплексный взгляд на проблему позволит, если не остановить эпидемию ожирения и СД 2, то хотя бы предупредить их разрушительные последствия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Humphreys MH. The brain splits obesity and hypertension. *Nat Med* 2011; 17: 782–3.
- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444: 840–6.
- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875–80.
- Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2006; 116: 1813–22.
- Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome – an ongoing story. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (Suppl. 7): 19–24.
- Gaddam KK, Ventura HO, Lavie CJ. Metabolic syndrome and heart failure – the risk, paradox, and treatment. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 142–8.
- Brunner EJ, Shipley MJ, Ahmadi-Abhari S et al. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort. *Hypertension* 2015; 66 (2): 294–300.
- Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11 (4): 93–100. [Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Starenie sodudov: osnovnye priznaki i mekhanizmy. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2012; 11 (4): 93–100 (in Russian).]
- Baños G, El Hafidi M, Pérez-Torres I, Guarner V. Insulin resistance and the metabolic syndrome. In: Yao EB, editor. *Insulin Resistance: New Research*. USA: Nova Biomedical Books Publishers 2009; pp. 49–97.

10. Guarner V, Rubio-Ruiz ME, Perez-Torres I, Baños de McCarthy. Relation of aging and sex hormones to metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Exp Gerontol* 2011; 46: 517–23.
11. Fadini GP, Ceolotto G, Pagnin E et al. At the crossroads of longevity and metabolism: the metabolic syndrome and lifespan determinant pathways. *Aging Cell* 2011; 10: 10–7.
12. Ren J, Pulakat L, Whaley-Connell A, Sowers JR. Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Mol Med* 2010; 88: 993–1001.
13. Szosland K, Lewinski A. Insulin resistance – “the good or the bad and ugly”. *Neuro Endocrinol Lett* 2018; 39 (5): 355–62.
14. Ахундова Х.Р., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Гериатрические аспекты сахарного диабета. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 250–9. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-250-259 [Akhundova Kh.R., Dudinskaia E.N., Tkacheva O.N. Geriatricheskie aspekty sakharnogo diabeta. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*. 2020; 3: 250–9. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-250-259 (in Russian).]
15. Andres R. Aging and diabetes. *Med Clin North Am* 1971; 55: 835–46.
16. Maneatis T, Condie R, Reaven GM. Effect of age on plasma glucose and insulin responses to a test mixed meal. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30:178–82.
17. Shimokata H, Muller DC, Fleg JL et al. Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 1991; 40: 44–51.
18. Seals DR, Hagberg JM, Allen WK. Glucose tolerance in young and older athletes and sedentary men. *J Appl Physiol* 1984; 56: 1521–5.
19. Szoke MZ, Messing S. Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2008; 31 (3): 539–43.
20. Imbeault P, Prins JB, Stolic M et al. Aging per se does not influence glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2003; 26: 480–4.
21. Iozzo P, Beck-Nielsen H, Laasko M, Smith U. Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans: European Group for the Study of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 863–8.
22. *Diabetes in old age*. Ed. by A.J. Sinclair and P. Finucane. 2nd ed. J. Wiley & Sons Ltd, 2001.
23. Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: особенности клиники, диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (10). [Shestakova M.V. Sakharnyi diabet v pozhilom vozraste: osobennosti kliniki, diagnostiki i lecheniia. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (10) (in Russian).]
24. Paolisso G, Barbieri M, Rizzo MR. Low insulin resistance and preserved beta-cell function contribute to human longevity but are not associated with TH-INS genes. *Exp Gerontol* 2001; 37 (1): 149–56.
25. Ерусланова К.А., Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н. и др. Состояние липидного и углеводного обмена у столетних пациентов: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и синдрома старческой астении. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 4: 294–304. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2020-294-304 [Eruslanova K.A., Machekhina L.V., Dudinskaia E.N. et al. Sostoianie lipidnogo i uglevodnogo obmena u stoletnikh patsientov: faktor riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy i sindroma starcheskoi astenii. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*. 2020; 4: 294–304. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2020-294-304 (in Russian).]
26. Barbieri M, Rizzo MR, Manzella D, Paolisso G. Age-related insulin resistance: is it an obligatory finding? The lesson from healthy centenarians. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17 (1): 19–26.
27. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU et al. Atorvastatin Therapy Modulates Telomerase Activity in Patients Free of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol* 2016; 7: 347. DOI: 10.3389/fphar.2016.00347
28. Death AK, Fisher EJ, McGrath KC, Yue DK. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis* 2003; 168: 263–9.
29. Deen WM. What determines glomerular permeability? *J Clin Invest* 2004; 114: 1412–4.
30. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013; 34 (31): 2436–43.
31. Geraldine P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circulation Research* 2010; 106 (8): 1319–31.
32. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Investigation* 2001; 108 (9): 1341–8.
33. De Fronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *Diabetologia* 2010; 53: 1270–87.
34. Бойцов С.А., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12 (4): 91–7. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-4-91-97 [Boitsov S.A., Dudinskaia E.N., Tkacheva O.N. Insulinorezistentnost': blago ili zlo? Mekhanizmy razvitiia i svyaz' s vozrast-assotsirovannymi izmeneniyami sosudov. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2013; 12 (4): 91–7. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-4-91-97 (in Russian).]
35. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: 42551.
36. Dluhy RG, McHannon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630–3.
37. Yudkin JS, Richter B. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes. *Lancet* 2009; 374: 522–6.
38. Coletta D, Balas B, Chavez AO et al. Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol Endo Metab* 2008; 294: 910–7.
39. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 888–904.
40. Аметов А.С. Нарушения в системе гемостаза при сахарном диабете и пути их коррекции при назначении комбинированной терапии Диабетом МВ и метформином. *Сахарный диабет*. 2007; 33–9. [Ametov A.C. Narusheniia v sisteme gemostaza pri sakharnom diabete i puti ikh korrektsii pri naznachenii kombinirovannoi terapii Diabetonom MB i metforminom. *Sakharnyi diabet*. 2007; 33–9 (in Russian).]
41. Barazzoni R, Zanetti M, Gortan Cappellari G et al. Fatty acids acutely enhance insulin-induced oxidative stress and cause insulin resistance by increasing mitochondrial reactive oxygen species (ROS) generation and nuclear factor-kappaB inhibitor (IkappaB)-nuclear factor-kappaB (NFkappaB) activation in rat muscle, in the absence of mitochondrial dysfunction. *Diabetologia* 2012; 55: 773–82.
42. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 423–36.
43. Кочегура Т.Н., Акоюн Ж.А., Шаронов Г.В. Влияние сопутствующего сахарного диабета 2-го типа на количество циркулирующих прогениторных клеток у больных с ишемической кардиомиопатией. *Сахарный диабет*. 2011; 3: 36–43. [Kochegura T.N., Akopian Zh.A., Sharonov G.V. Vliianie soputstvuiushchego sakharnogo diabeta 2-go tipa na kolichestvo tsirkuliruiushchikh progenitornykh kletok u bol'nykh s ishemicheskoi kardiomiopatiei. *Sakharnyi diabet*. 2011; 3: 36–43 (in Russian).]
44. Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1305–13.
45. Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Стражеско И.Д. и др. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения (обзор литературы). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (2): 163–70. [Dudinskaia E.N., Brailova N.V., Strazhesko I.D. et al. Rol' insulinorezistentnosti v protsessakh sosudistogo stareniiia (obzor literatury). *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2013; 9 (2): 163–70 (in Russian).]
46. Hughes TM, Althouse AD, Niemczyk NA et al. Effects of weight loss and insulin reduction on arterial stiffness in the SAVE trial. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 114. DOI: 10.1186/1475-2840-11-114
47. Scianimanico S, Grimaldi F, Vescini F et al. Metformin: Up to Date. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020; 20 (2): 172–81.
48. Zhang HJ, Tan X, Wang NJ. National trends in insulin resistance and β -cell dysfunction among adults with prediabetes: NHANES 2001–2016. *Chronic Dis Transl Med* 2021; 7 (2): 125–34.
49. Greenfield JR, Chisholm DJ, Endocrinology DO. Thiazolidinediones – mechanisms of action. *Aust Prescr* 2004; 27: 67–70.
50. Home PD, Jones NP, Pocock SJ et al.; RECORD Study Group. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet Med* 2007; 24 (6): 626–34.
51. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Субетта ЛП-Н (000028)-(РГ-РУ)-181219. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Subetta LP-N (000028)-(RG-RU)-181219 (in Russian).]

52. Gorbunov EA, Nicoll J, Kachaeva EV et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr Diabetes* 2015; 5 (7): e169.
53. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159 (4): 454–6. [Gorbunov E.A., Nicoll J., Myslivets A.A. et al. Subetta povyshayet chuvstvitel'nost' myshechnykh kletok cheloveka k insulinu. *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2015; 159 (4): 454–6 (in Russian)].
54. Мартюшев-Поклад А.В., Эпштейн О.И. Импаза – новое лекарственное средство для лечения эректильной дисфункции. *Поликлиника*. 2003; 1: 8–9. [Martiushev-Poklad A.V., Epshtein O.I. Impaza – novoe lekarstvennoe sredstvo dlia lecheniia erektil'noi disfunktsii. *Poliklinika*. 2003; 1: 8–9 (in Russian).]
55. Арустамова А.А. Противоишемическое и эндотелиопротективное действие потенцированных антител к эндотелиальному фактору роста сосудов. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Белгород, 2011. 21 с. [Arustamova A.A. Protivoishemicheskoe i endotelioprotektivnoe deistvie potentsirovannykh antitel k endotelial'nomu faktoru rosta sosudov. *Avtoref. diss. ... kand. biol. nauk. Belgorod*, 2011. 21 p. (in Russian)].
56. Мкртумян А.М. Результаты всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы эффективности и безопасности препарата Субетта в составе комплексной терапии СД 2 у амбулаторных пациентов (ВИТА). *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2020; 16 (2): 12–7. [Mkrtumian A.M. Rezul'taty vserossiiskoi neinterventsionnoi nabliudatel'noi programmy effektivnosti i bezopasnosti preparata Subetta v sostave kompleksnoi terapii SD 2 u ambulatornykh patsientov (VITA). *Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologiya*. 2020; 16 (2): 12–7 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Дудинская Екатерина Наильевна – канд. мед. наук, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: katarina.gin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7891-6850; eLibrary SPIN: 4985-6315

Ekaterina N. Dudinskaya – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Center. E-mail: katarina.gin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7891-6850; eLibrary SPIN: 4985-6315

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП РГНКЦ, зав каф. болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X; eLibrary SPIN: 677476

Olga N. Tkacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Center. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X; eLibrary SPIN: 677476

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 01.07.2021

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ



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

Добавление Субетты в комбинированную терапию
сахарного диабета 2 типа способствует:

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

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

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

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

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

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»
127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9 | Тел./факс: 8 (495) 684 43 33
Информация для специалистов здравоохранения



www.materiamedica.ru

Сахароснижающие и метаболические эффекты канаглифлозина: о чем важно помнить практикующему врачу?

Т.Ю. Демидова

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

Аннотация

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера (НГЛТ) – глифлозины являются важнейшим классом препаратов, минимизирующим риск гипогликемии у коморбидных пациентов. Особого внимания заслуживает представитель этого класса канаглифлозин за счет дополнительного влияния на НГЛТ не только 2, но и 1-го типа, что позволяет достигнуть дополнительных дозозависимых эффектов терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, целевые значения, гипогликемия, канаглифлозин.

Для цитирования: Демидова Т.Ю. Сахароснижающие и метаболические эффекты канаглифлозина: о чем важно помнить практикующему врачу? FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 46–50. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0024

Glucose-lowering and metabolic effects of canagliflozin: what should medical practitioners be aware of?

Tatiana Yu. Demidova

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

Abstract

Members of the class of sodium–glucose cotransporter (SGLT) inhibitors are a major class, which minimizes the risk of hypoglycemia in patients with comorbidities. Canagliflozin, being the representative of the class, deserves special attention due to additional impact not only on type 2, but also on type 1 SGLT, which makes it possible to achieve additional dose-dependent therapeutic effects.

Key words: diabetes mellitus, target range, hypoglycemia, canagliflozin.

For citation: Demidova T.Yu. Glucose-lowering and metabolic effects of canagliflozin: what should medical practitioners be aware of? FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 46–50. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0024

Американская диабетическая ассоциация (The American Diabetes Association, 2021) подтвердила, что сахароснижающая терапия является важной не только для снижения уровня глюкозы крови, но и в плане сердечно-сосудистых рисков (атеросклеротических заболеваний, сердечной недостаточности, хронической болезни почек). При этом иНГЛТ-2 становятся важнейшим классом, минимизирующим риск гипогликемии у коморбидных пациентов. Эти препараты весьма востребованы клиницистами и с точки зрения положительного метаболического эффекта. В консенсусном документе Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinology, AACE, 2020) указано, что иНГЛТ-2 имеют самую широкую доказательную базу профиля их эффективности и безопасности как в формате монотерапии, так и в составе комбинированных схем даже у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

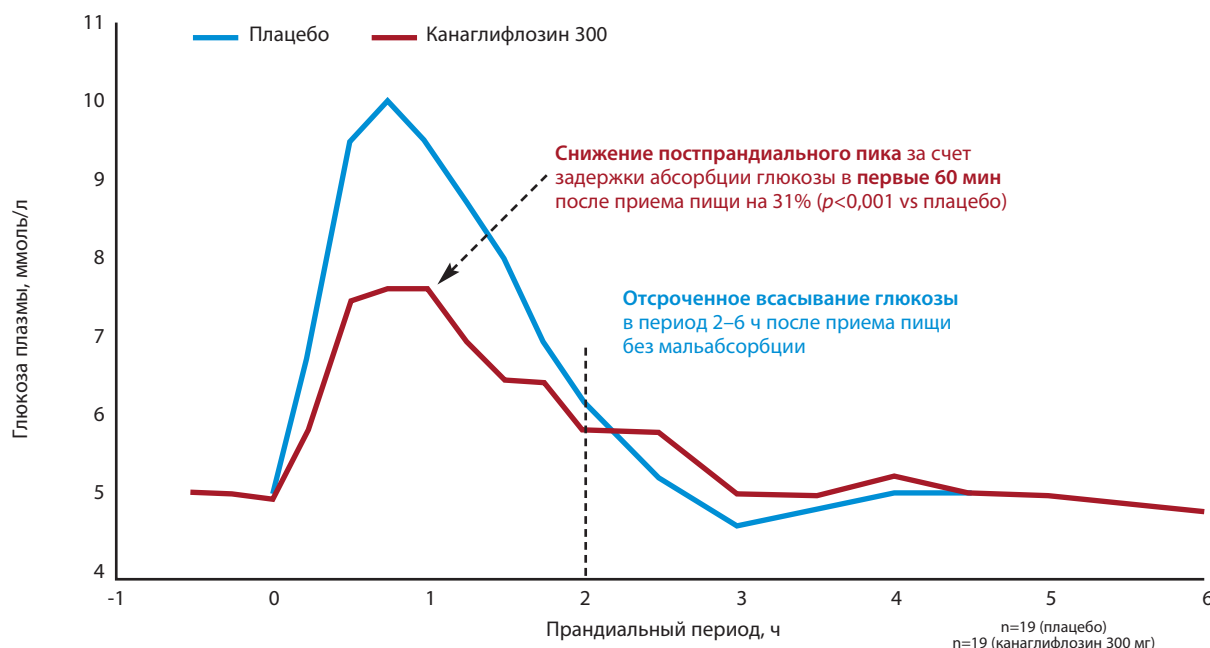
Татьяна Юльевна отметила, что молекула канаглифлозина (Инвокана) всегда выделялась среди представителей своего класса. Эксклюзивность молекулы определяет возможность препарата в большей клинической дозировке, зарегистрированной к применению (300 мг), влиять на белки-переносчики – Na⁺-глюкозные ко-транс-

портеры. Так, канаглифлозин является ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа, что приводит к уменьшению реабсорбции прошедшей фильтрацию глюкозы в сегментах S1 и S2 проксимальных канальцев и снижению почечного порога для глюкозы. Повышается выведение глюкозы почками (глюкозурический эффект), что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови при помощи инсулиннезависимого механизма у пациентов с СД 2-го типа (СД 2). Учитывая, что канаглифлозин также является иНГЛТ-1 с низкой активностью, дозировка 300 мг приводит к более выраженному снижению постпрандиального повышения концентрации глюкозы, чем доза 100 мг. Клинические исследования показали, что ингибирование НГЛТ-2 в S1 и S2-сегментах проксимальных почечных канальцев увеличивает содержание глюкозы в сегменте S3 и повышает ее реабсорбцию через НГЛТ-1. Комплексное действие препарата на НГЛТ-1 и НГЛТ-2 способствует снижению гликированного гемоглобина HbA_{1c}, массы тела, артериального давления (АД).

Помимо обозначенных выше эффектов, канаглифлозин (Инвокана) в дозе 300 мг временно блокирует НГЛТ-1 в кишечнике. В первые 2 ч после приема создается высокая концентрация препарата в просвете кишечника;

Рис. 1. Влияние канаглифлозина на возникновение постпрандиального пика глюкозы.

Fig. 1. Effects of canagliflozin on the peak postprandial glucose levels.



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.

глюкоза всасывается в кровь плавно, что приводит к снижению постпрандиальных пиков. Это дает возможность уменьшить потребность в инсулине, что может предотвратить гиперинсулинемию (важный фактор сердечно-сосудистого риска), и замедлить прогрессирование СД. Лектор подчеркнула, что внутри класса для эмпаглифлозина и дапаглифлозина характерна только одна мишень воздействия (НГЛТ-2), поэтому клиницисты не ожидают от этих веществ дополнительных эффектов и дозозависимых преимуществ – в отличие от канаглифлозина (Инвокана).

Еще одной важной особенностью Инвоканы стало новое показание, зарегистрированное Министерством здравоохранения РФ в мае 2021 г.: снижение риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности, двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с СД 2 и диабетической нефропатией с альбуминурией > 300 мг/сут. Интересно, что Инвокана стала первым в России препаратом из группы иНГЛТ-2 с таким официально одобренным показанием. Это чрезвычайно важное известие для всего медицинского сообщества, поскольку, по данным российского регистра сахарного диабета, каждый 4-й больной с СД 2 страдает от хронической болезни почек, и такие пациенты, особенно при наличии альбуминурии, имеют очень высокий сердечно-сосудистый риск, а также вероятность дальнейшего стремительного прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии. Согласно инструкции по применению препарата, терапия канаглифлозином у пациентов с СД 2 может

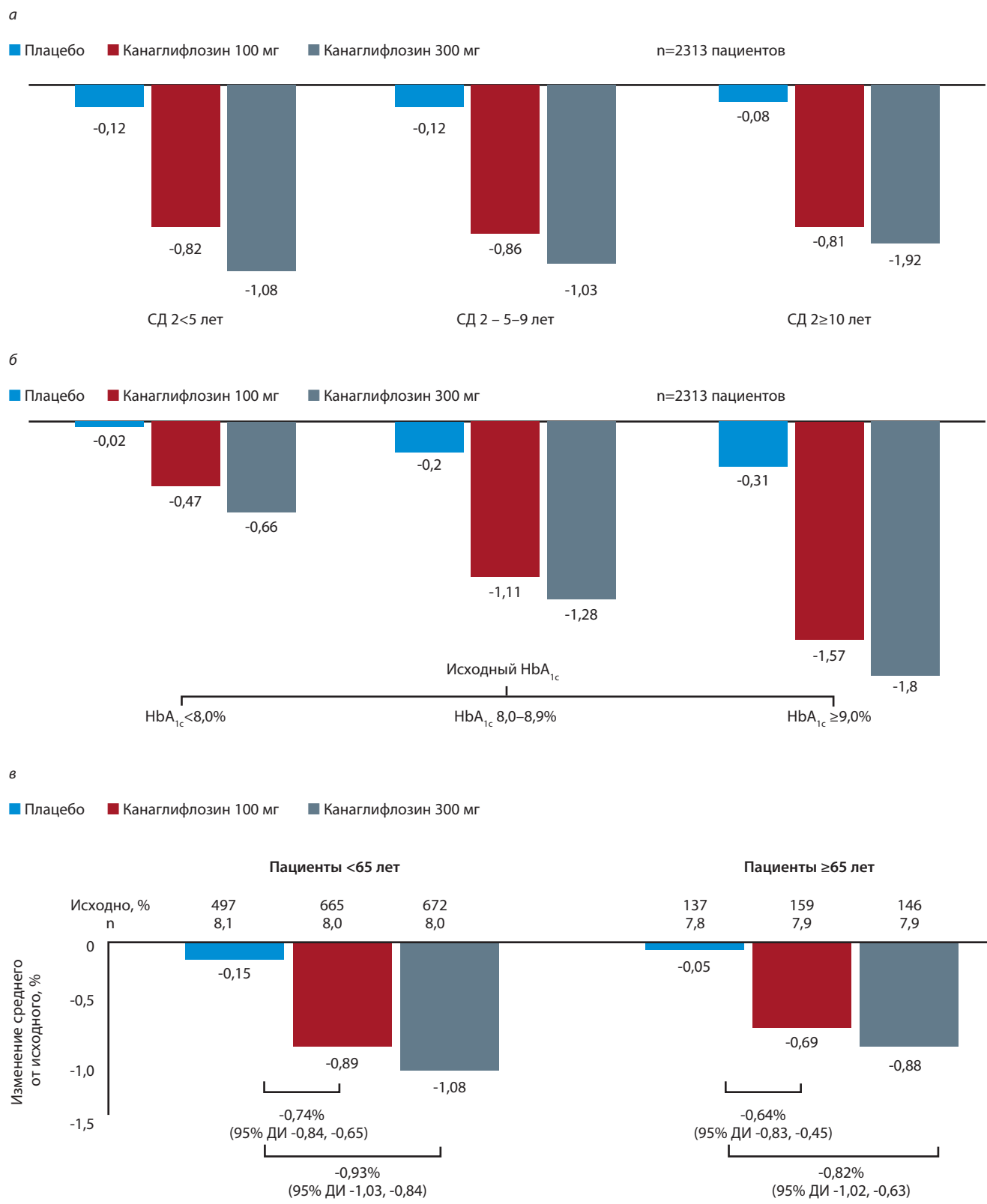
быть инициирована при снижении скорости клубочковой фильтрации вплоть до 30 мл/мин/ $1,73$ м² и продолжена до стадии диализа или трансплантации почки.

Были представлены результаты перекрестного исследования по оценке влияния канаглифлозина на всасывание глюкозы в кишечнике у 19 здоровых людей. Плацебо или канаглифлозин 300 мг принимали за 20 мин до приема пищи, содержащей 600 ккал. Показано, что в отличие от плацебо канаглифлозин снижал пики постпрандиальной гликемии на 31% за счет задержки абсорбции глюкозы в кишечнике в первые 2 ч после приема пищи (рис. 1).

Похожие результаты получены в 26-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы. Канаглифлозин в дозировках 100 и 300 мг обеспечивал значимое снижение постпрандиальной глюкозы у пациентов с СД 2. В другой работе было отмечено, что это свойство было достоверно сильнее выражено у канаглифлозина по сравнению с дапаглифлозином. 300 мг канаглифлозина позволяют увеличить на 26% уровень суточной экскреции глюкозы с мочой по сравнению с дапаглифлозином.

На фоне канаглифлозина доказан дозозависимый эффект в достижении важнейших целей: контроль гликированного гемоглобина, массы тела и АД. Так, в плацебо-контролируемом РКИ показана эффективность в снижении HbA_{1c} у пациентов с разной длительностью СД 2, разными исходными уровнями гликированного гемоглобина и разными возрастными критериями (рис. 2). Целесообразно назначать препарат как можно раньше после постановки клинического диагноза.

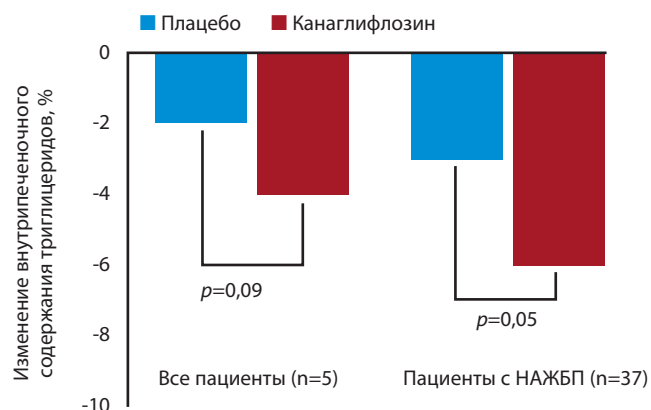
Рис. 2. Снижение гликированного гемоглобина на фоне 26-недельного приема канаглифлозина в зависимости от длительности заболевания (а), исходного уровня HbA_{1c} (б) и возраста (в).
 Fig. 2 (a, b, c). Decrease in glycated hemoglobin under 26-week canagliflozin treatment in accordance with baseline glycated hemoglobin levels, duration of disease, and age.



Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Рис. 3. Изменение внутрипеченочного содержания триглицеридов на фоне приема плацебо и канаглифлозина.

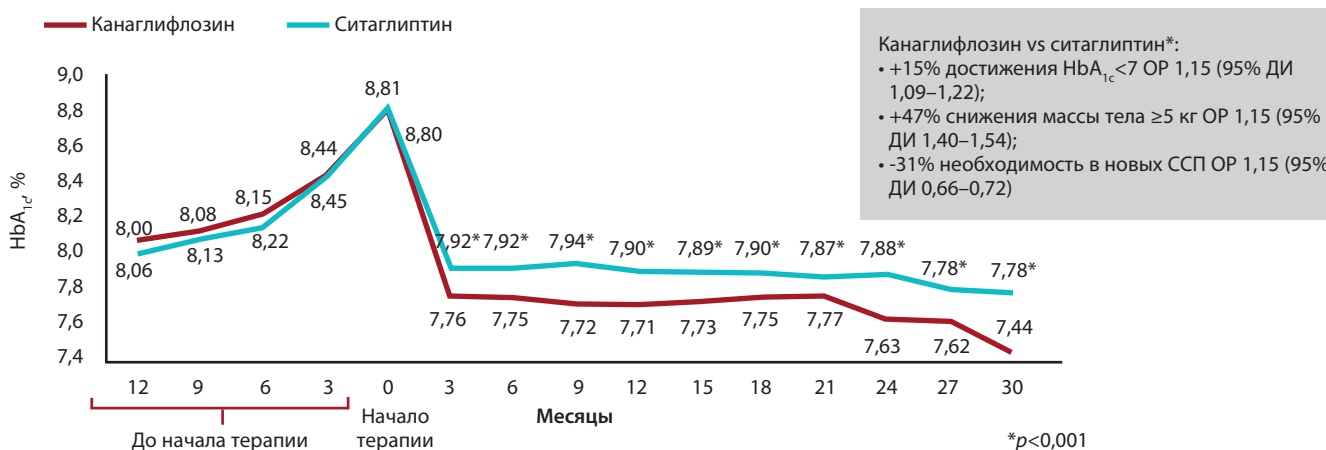
Fig. 3. Changes in intrahepatic triglyceride content under placebo administration and canagliflozin treatment.



Примечание. Канаглифлозин не показан для лечения НАЖБП. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

Рис. 4. Сравнение эффективности канаглифлозина и ситаглиптина.
Fig. 4. Efficacy of canagliflozin versus sitagliptin.

Исследование реальной клинической практики, ретроспективный анализ сопоставленных когорт пациентов с СД 2 на канаглифлозине (n=12 068) и ситаглиптине (n=12 525)



Примечание. ССП – сахароснижающий препарат, ОР – относительный риск.

Канаглифлозин эффективен в снижении массы тела без увеличения частоты гипогликемических реакций, а также в снижении систолического АД как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Кроме того, двойное слепое плацебо-контролируемое 24-недельное исследование показало способность канаглифлозина снижать внутрипеченочное содержание триглицеридов (рис. 3) и улучшать чувствительность к инсулину.

Важным дополнением к «портрету» канаглифлозина становится его самая выраженная (внутри класса) способность снижать уровень мочевой кислоты и риск развития подагры. Что касается сравнения канаглифлозина с другими сахароснижающими препаратами, то его преимущества оказались весьма достоверными.

Так, рандомизированное двойное слепое исследование пациентов с СД 2 по оценке длительности гликемического контроля, снижения массы тела и безопасности терапии канаглифлозином и глимепиридом показало пре-

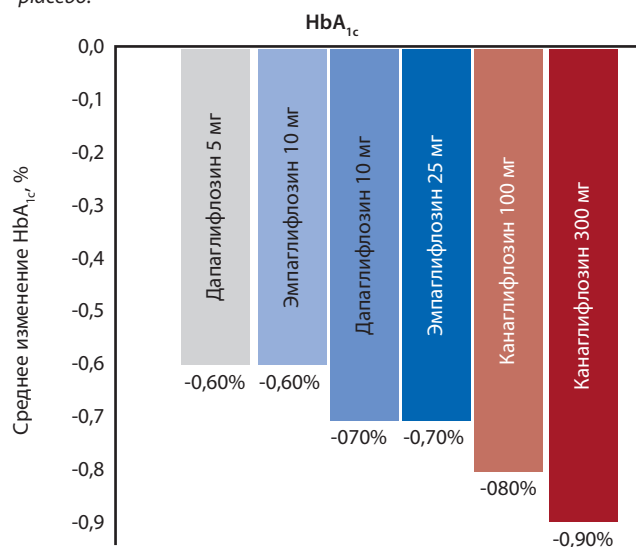
имущество канаглифлозина в дозировке 100 и 300 мг в снижении HbA_{1c} (через 104 нед), риска развития гипогликемий. В другой работе показано, что канаглифлозин по сравнению с ситаглиптином обеспечивал лучший и более длительный контроль гликемии, большее снижение массы тела и меньшую необходимость в интенсификации терапии (рис. 4).

Канаглифлозин показывает максимальные эффекты в своем классе по снижению гликированного гемоглобина – об этом свидетельствуют данные частотного сетевого метаанализа (38 работ, 23 997 больных, сроки наблюдения 24–208 нед); рис. 5. Такие же данные получены и в реальной клинической практике – по сравнению с дапаглифлозином. В этом же метаанализе показаны максимальные эффекты канаглифлозина в отношении снижения массы тела и систолического АД.

Резюмируя свое выступление, Татьяна Юльевна отметила, что канаглифлозин заметно выделяется среди

Рис. 5. Изменение HbA_{1c} по сравнению с плацебо на фоне приема различных иНГЛТ-2.

Fig. 5. Changes in HbA_{1c} under treatment with various SGLT2 compared to placebo.



препаратов своего класса за счет ингибирования НГЛТ как 2, так и 1-го типов. Канаглифлозин в обеих дозировках (100 и 300 мг) имеет сопоставимый профиль безопасности и хорошо переносится пациентами, пока-

зывает максимальные эффекты и может иметь преимущества перед эмпа- и дапаглифлозином в отношении гликемических и негликемических эффектов (АД, масса тела).

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

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.07.2021

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 диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями 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

Сахароснижающие препараты и риск развития лекарственно-индуцированного острого панкреатита

А.В. Филиппова, А.И. Кочетков, Д.Г. Гусенбекова, О.Д. Остроумова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – одно из самых распространенных заболеваний во всем мире. Только в России на 2020 г. насчитывается около 5 млн людей с СД. В связи с этим остро стоит вопрос о безопасной и рациональной медикаментозной терапии. Но, как и большинство лекарственных средств (ЛС), препараты для лечения СД имеют ряд нежелательных реакций, к которым относится развитие острого панкреатита (ОП). Цель данного обзора – анализ литературных данных о ЛС, предназначенных для лечения больных СД 2, которые могут приводить к развитию лекарственно-индуцированного острого панкреатита (ЛИОП), и механизмах развития данной патологии на фоне приема конкретных ЛС. С развитием ЛИОП ассоциирован прием бигуанидов (метформин), производных сульфонилмочевины (глибенкламид, глимепирид, гликлазид), инкретин-направленной терапии (эксенатид, ситаглиптин и др.). Литературные данные о развитии ЛИОП представлены в большинстве публикаций описанием отдельных клинических случаев / серии случаев, однако в случае ЛИОП, ассоциированного с приемом производных сульфонилмочевины и инкретин-направленной терапии, имеются данные когортных ретроспективных наблюдательных, проспективных наблюдательных по типу «случай–контроль», рандомизированных контролируемых исследований, мета-анализов и субанализов.

Ключевые слова: острый панкреатит, лекарственно-индуцированный панкреатит, лекарственное поражение поджелудочной железы, нежелательные лекарственные реакции, сахарный диабет 2-го типа, пероральные сахароснижающие препараты, ингибиторы дипептидил-пептидазы 4-го типа.

Для цитирования: Филиппова А.В., Кочетков А.И., Гусенбекова Д.Г., Остроумова О.Д. Сахароснижающие препараты и риск развития лекарственно-индуцированного острого панкреатита. FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 52–58. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0025

Antidiabetic drugs and the risk of developing drug-induced acute pancreatitis

Anastasia V. Filippova, Alexey I. Kochetkov, Dinara G. Gusenbekova, Olga D. Ostroumova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is one of the most common diseases in the world. In Russia, in 2020, the number of people with diabetes mellitus is about 5 million. In this regard, there is an acute issue of safe and rational drug therapy. But, like most drugs, drugs for the treatment of diabetes mellitus have a number of adverse reactions, which include the development of acute pancreatitis. The purpose of this review is to analyze the literature data on drugs intended for the treatment of patients with diabetes mellitus, which can lead to the development of drug-induced acute pancreatitis (DIAP) and the mechanisms of development of this pathology while taking specific drugs. The development of DIAP is associated with taking biguanides (metformin), sulfonylurea derivatives (glibenclamide, glimepiride, gliclazide), incretin-targeted therapy (exenatide, sitagliptin et al.). Literary data on the development of DIAP are presented in most publications by the description of individual clinical cases / series of cases, however, in the case of DIAP associated with the intake of sulfonylurea and incretin-targeted therapy, there are data from cohort retrospective observational, prospective observational, case-control, randomized controlled studies, meta-analyses and sub-analyses.

Key words: acute pancreatitis, drug-induced pancreatitis, drug-induced pancreas injury, adverse drug reactions, type 2 diabetes mellitus, oral antidiabetic drugs, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

For citation: Filippova A.V., Kochetkov A.I., Gusenbekova D.G., Ostroumova O.D. Antidiabetic drugs and the risk of developing drug-induced acute pancreatitis. FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 52–58. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0025

Заблеваемость острым панкреатитом (ОП) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, а в возрастной группе молодых пациентов (до 45 лет) риск развития ОП в 5 раз выше, чем у лиц той же возрастной группы без диагностированного СД [1]. Хотя точные патофизиологические механизмы развития ОП на фоне СД окончательно не установлены, но, по мнению многих исследователей, центральную роль играют множественные метаболиче-

ские изменения, в частности гипергликемия, в сочетании с другими факторами риска, влияющими на резистентность к инсулину (фактор некроза опухоли- α , ядерный фактор κB , амилин). Поскольку все они способствуют увеличению генерации активных форм кислорода в ацинарных клетках, предполагают, что тем самым они способствуют развитию ОП при СД [1]. Кроме того, определенную роль играет частое наличие у больных СД 2 сопутствующей патологии желчевыводящих путей, ожирения и

гипертриглицеридемии, эти заболевания/состояния расценивают как факторы риска возникновения ОП у всех пациентов, в том числе и у больных СД 2 [1].

Наконец, имеются данные, что развитие ОП у пациентов с СД 2 могут провоцировать некоторые сахароснижающие лекарственные средства (ЛС). ОП, развитие которого ассоциировано с приемом ЛС, принято называть лекарственно-индуцированным (ЛИ) [2]. В настоящей статье мы суммировали литературные данные о развитии ОП на фоне приема пероральных сахароснижающих ЛС.

Метформин. В литературе имеется несколько сообщений о случаях развития ЛИОП на фоне лечения метформином у пациентов с СД и почечной недостаточностью [3–7]. На фоне лечения метформином в рекомендованных дозах и у пациентов с нормальной функцией почек подобные случаи не зарегистрированы. Метформин имеет свойство накапливаться при почечной недостаточности, когда скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин, и в таком случае могут возникнуть нежелательные реакции, в основном лактоацидоз, поэтому некоторые авторы считают и ЛИОП возможной побочной реакцией метформина у пациентов с сопутствующей хронической болезнью почек IIIb–V стадий. Но у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку ОП может возникнуть сам по себе [8], требуются дополнительные исследования для доказательства причинно-следственной взаимосвязи между приемом метформина и развитием ОП у пациентов с хронической болезнью почек. Терапия метформином также ассоциирована с повышенным риском развития ОП у пациентов, носителей редкого полиморфизма S573C гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) [9].

Производные сульфонилмочевины. А. Gonzalez-Perez и соавт. [10] в течение почти 4 лет наблюдали большую когорту пациентов (85 525 человек) и установили, что терапия препаратами из класса производных сульфонилмочевины была ассоциирована со статистически значимо большим риском развития ОП по сравнению с пациентами, получавшими другие сахароснижающие препараты (отношение шансов – ОШ 2,58, 95% доверительный интервал – ДИ 1,34–4,96). К.В. Blomgren и соавт. [11] провели популяционное исследование по типу «случай–контроль» (1,4 млн пациентов) и обнаружили, что прием глибенкламида (в США известен как глибурид) ассоциирован с повышенным риском развития ОП (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,5–5,9); при проведении множественного логистического регрессионного анализа с поправкой на наличие других факторов риска повышенный риск развития ОП на фоне приема глибенкламида сохранялся (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,1–5,9). При этом риск развития ОП был выше у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Также имеются описания клинических случаев развития ОП, ассоциированных с приемом глимепирида и гликлазида [1].

Инкретин-направленная терапия. К инкретин-направленной терапии относят ЛС, действие которых основано на «эффектах инкретин» – глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, они принадлежат к двум классам – агонисты

рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (идПП-4). Хотя имеются многочисленные сообщения о ЛИОП, ассоциированном с инкретин-направленной терапией, эта взаимосвязь вызывает сомнения из-за противоречивости имеющейся информации [12].

В литературе имеется около 20 публикаций клинических случаев ОП ассоциированного с инкретин-направленной терапией [13–29]. В 2007 и 2008 гг. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) выпустило сообщение о 30 случаях ОП и 6 случаях геморрагического или некротического панкреатита у пациентов, принимающих **эксенатид** [30]. В 2009 г. FDA опубликовало сообщение о 88 случаях ОП, включая 2 случая геморрагического и некротического панкреатита у пациентов, принимающих **ситаглиптин** [31–33].

В одном из анализов компьютеризированной информационной базы данных FDA о нежелательных явлениях (The FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) было показано, что у пациентов, получавших эксенатид или ситаглиптин, ОП развивался в 6 и более раз чаще, чем у больных, лечившихся другими сахароснижающими препаратами (ОР 10,68, 95% ДИ 7,75–15,1, $p < 10^{-16}$ и ОР 6,74, 95% ДИ 4,61–10,0, $p < 10^{-16}$) [34]. В другом исследовании, где также были проанализированы данные из той же информационной базы данных FAERS [35] и в исследовании итальянских авторов с использованием базы данных Italian Spontaneous ADR (adverse drug reaction) database [36] обнаружено, что инкретин-направленная терапия ассоциирована с повышенной частотой случаев развития ОП по сравнению с другими схемами сахароснижающей терапии [35]. В популяционном исследовании типа «случай–контроль» с использованием большой базы данных США показано, что у пациентов на терапии эксенатидом или ситаглиптином в настоящее время или в недавнем прошлом повышен риск госпитализации в связи с развитием ОП по сравнению с пациентами, получавшими другие сахароснижающие препараты [37].

В 3 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) оценивали частоту ОП в рамках оценки безопасности на фоне приема разных представителей класса идПП (саксаглиптина, алоглиптина и ситаглиптина), в общей сложности в них принимали участие более 18 тыс. пациентов [38–40]. Частота случаев ОП была низкой, и статистически значимых различий между группами пациентов, получавших идПП-4 и другую сахароснижающую терапию, выявлено не было. Так, в исследовании Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI 53) trial [41] частота ОП составила 0,21% в группе **саксаглиптина** и 0,1% в группе плацебо. В каждой группе зафиксировано по одному случаю развития тяжелого панкреатита, кроме того, в группе плацебо был один случай ОП со смертельным исходом, тогда как подобных случаев в группе саксаглиптина не зарегистрировано. Риск развития ОП на фоне терапии саксаглиптином не отличался от такового на фоне

терапии плацебо (ОШ 1,88, 95% ДИ 0,84–4,21, $p=0,128$). В исследовании Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care (EXAMINE) [39] частота ОП составляла 0,44% в группе **алоглиптина** и 0,30% в группе плацебо, смертельных случаев не отмечено. Риск развития ОП на фоне лечения алоглиптином не отличался от такового в группе плацебо (ОШ 1,49, 95% ДИ 0,61–3,65, $p=0,383$). В исследовании Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) [40] лечение ситаглиптином также статистически значимо не приводило к увеличению риска развития ОП, хотя определенная тенденция все-таки прослеживалась (ОШ 1,92, 95% ДИ 0,96–3,87, $p=0,067$). Частота развития ОП составляла 0,32% и 0,17% в группах ситаглиптина и плацебо, соответственно, при этом в группе плацебо не было зафиксировано тяжелых случаев ОП, тогда как в группе ситаглиптина таких случаев было 4, два из них закончились летальным исходом [42]. Однако в 2017 г. I. Tkáč и I. Raz [42] опубликовали метанаанализ данных этих 3 исследований, результаты которого свидетельствуют о том, что у пациентов, получающих инкретин-направленную терапию, по сравнению с пациентами групп контроля риск развития ОП был статистически значимо выше (ОШ 1,79, 95% ДИ 1,13–2,82, $p=0,013$), но разница в абсолютных рисках его развития была минимальна (0,13%).

В литературе имеется описание нескольких клинических случаев развития ОП на фоне терапии вилдаглиптином [1].

В 2018 г. были опубликованы результаты 2 исследований, в которых авторы сравнивали частоту развития ОП на фоне лечения иДПП-4 и препаратами сульфонилмочевины [43]. Авторы одного из них проанализировали данные базы данных U.S.Medicare beneficiaries за 2007–2014 гг. [43]. Они включили в исследование пациентов пожилого и старческого возраста (в возрасте 66 лет и старше) без заболеваний поджелудочной железы или алкоголь-ассоциированных болезней, которым были назначены либо иДПП-4, либо тиазолидиндионы или препараты сульфонилмочевины, которые в течение 90 дней после инициации терапии были госпитализированы в связи с развитием ОП [43]. Авторы отмечают, что риск развития ОП на фоне терапии иДПП-4 не отличался от такового на фоне лечения производными сульфонилмочевины (скорректированное отношение рисков – сОР 1,01; 95% ДИ 0,83–1,24) и тиазолидиндионами (1,11; 95% ДИ 0,76–1,62) [43]. Поправки на возраст и пол пациентов не изменили результатов. Среди пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в группах иДПП-4 и производных сульфонилмочевины частота ОП была выше (2,3 и 2,4 на 1 тыс. пациенто-лет соответственно), чем в группе тиазолидиндионов (1,5 на 1 тыс. пациенто-лет) [43]. Риск развития ОП среди пациентов с СД 2 и ССЗ, у которых была начата терапия иДПП-4, был выше, чем у больных, лечившихся тиазолидиндионами (сОР 1,84; 95% ДИ 1,02–3,35) и сопоставим с таковым у пациентов, получавших препараты производных сульфонилмочевины [43].

В другом исследовании (популяционное когортное исследование с использованием национальной базы данных Korean National Health Insurance Service-National Sample Cohort data, 33 395 пациентов, которым впервые были назначены препараты сульфонилмочевины и иДПП-4 соответственно) риск госпитализаций в связи с развитием ОП в группе иДПП-4 был даже ниже, чем в группе производных сульфонилмочевины (ОШ 0,642; 95% ДИ 0,535–0,771), в том числе среди больных СД 2 без сопутствующих ССЗ (0,591; 95% ДИ 0,476–0,735) [44]. У пациентов с СД 2 и наличием сопутствующих ССЗ риски госпитализаций по поводу ОП были сопоставимы (ОШ 0,727; 95% ДИ 0,527–1,003) [44].

В исследовании, в котором принимали участие 3 731 пациент без СД 2 (период наблюдения 56 нед) частота развития ОП на фоне приема лираглутида, составила 0,4 на 100 пациенто-лет [45], однако у многих пациентов имелись и другие факторы риска развития ОП, в частности, в 55% случаев было констатировано наличие камней в желчном пузыре.

W.M. Steinberg и соавт. [46] провели вторичный анализ данных 4 РКИ за фазы, входящих в программу исследования Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes (SCALE) clinical development program [46] по изучению эффективности и безопасности лираглутида в дозе 3,0 мг для снижения массы тела (5 358 пациентов с ИМТ \geq 30 или от 27 до <30 кг/м² как минимум с одним коморбидным заболеванием/состоянием). Среди включенных пациентов 1 723 человека не имели нарушений углеводного обмена, у 2 789 имел место предиабет и 846 страдали СД 2 [46]. Участники были рандомизированы в группу лираглутида в дозе 3,0 мг ($n=3302$), лираглутида в дозе 1,8 мг ($n=211$, все с СД 2) или плацебо ($n=1,845$) [46]. В данную программу не включали больных с хроническим панкреатитом и с наличием ОП неизвестной этиологии в анамнезе. Авторы анализировали взаимосвязь уровней амилазы/липазы в сыворотке крови на визите включения и в процессе наблюдения в программе со случаями развития ОП. За период наблюдения (около 56 нед) лечение лираглутидом в дозе 3,0 мг по сравнению с плацебо ассоциировалось с повышением среднего уровня амилазы на 7%, а липазы – на 31% [46]. Сходные данные были получены и на фоне терапии лираглутидом в дозе 1,8 мг. Однако у нескольких пациентов на фоне лечения лираглутидом в дозе 3,0 мг зафиксировано повышение уровня амилазы и липазы до 3 верхних границ нормы – <0,1% и <2,9% для амилазы и липазы соответственно, после отмены лираглутида уровни панкреатических ферментов вернулись к исходному уровню. ОП развился у 12 пациентов: у 9 во время лечения лираглутидом в дозе 3,0 мг (0,3%), у 3 – уже после прекращения лечения (0,1%) по сравнению с единственным подобным случаем в группе плацебо (0,1%). Все 12 пациентов были участниками исследования SCALE Trial 1 [46]. При этом 5 из 12 пациентов, у которых на фоне лечения лираглутидом в дозе 3,0 мг развился ОП, имели желчекаменную болезнь. До развития ОП увеличение уровней амилазы и липазы в сыворотке

крови было выражено минимально. Авторы сделали вывод об очень низкой прогностической значимости повышения активности панкреатических ферментов в плане прогнозирования развития лираглутид-ассоциированного ОП (<1%) [46].

Кроме того, имеются результаты субанализа исследования Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) [47], в котором также оценивалась взаимосвязь между уровнями амилазы/липазы и развитием ОП у пациентов с СД 2, получавшими лечение лираглутидом в дозе 1,8 мг. Всего в исследовании LEADER приняли участие 9 340 больных СД 2 высокого сердечно-сосудистого риска, они были рандомизированы в группы лираглутида или плацебо, медиана периода наблюдения – 3,84 года. Всего в ходе исследования зафиксировано 18 (0,4%) случаев ОП в группе лираглутида и 23 (0,5%) – в группе плацебо. Наличие в анамнезе ОП не повышало риск развития данного заболевания за время наблюдения в исследовании LEADER. Уровень амилазы и липазы у больных, получавших терапию лираглутидом, был выше, по сравнению с таковыми у пациентов из группы плацебо, на 7,0% и 28,0% соответственно. Так же как и при анализе данных исследования SCALE, повышение уровня амилазы и липазы не коррелировало с риском развития ОП в будущем.

В обоих исследованиях повышение уровней амилазы/липазы наблюдалось примерно через 4 нед после инициации терапии лираглутидом и после отмены препарата возвращались к исходному уровню [47].

Приведенные данные позволяют с достаточной долей достоверности сделать следующий вывод: лечение лираглутидом, независимо от дозы препарата и наличия СД, ассоциируется с повышением активности амилазы и липазы в сыворотке крови примерно на 7% и 30% соответственно, но это повышение не оказывает влияния на риск развития ОП.

В метаанализе 3 РКИ (арГПП1 против плацебо) не было выявлено увеличения риска развития ОП на фоне применения арГПП1 [48]. Учитывая результаты цитируемого выше метаанализа 3 РКИ иДПП-4 [42], можно предположить, что риски развития ЛИОП на фоне терапии арГПП1 и иДПП-4 различны.

В то же время, напротив, как минимум в 12 крупных наблюдательных исследованиях, основанных в том числе и на данных национальных регистров, не обнаружено повышенного риска развития панкреатита на фоне инкретин-направленной терапии по сравнению с плацебо и с другими сахароснижающими препаратами [12, 49–68].

Патофизиологические механизмы развития ЛИОП, индуцированного инкретин-направленной терапией, неизвестны. Рецепторы ГПП1 в незначительной степени экспрессируются в панкреатических ацинарных клетках, и в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных (грызуны) показана способность ГПП1 интенсифицировать секрецию амилазы этими структурными элементами поджелудочной железы [69]. ГПП1 также стимулирует синтез белка в ацинарных клетках, включая потенциально образование амилазы и липазы, и при-

водит, тем самым, к росту массы поджелудочной железы, не влияя при этом на β -клетки [70]. Вместе с тем такие эффекты ГПП1 на экзокринную функцию поджелудочной железы и белково-синтетические процессы в ней не были верифицированы у людей и приматов [71–75]. Существует и другая гипотеза возможного патогенеза развития ОП под действием ГПП1 и препаратов, обладающих подобным влиянием (арГПП1) [76]: предполагается, что ГПП1 может повышать проницаемость базолатеральной мембраны ацинарных клеток и, тем самым, усиливать высвобождение панкреатических ферментов в системное сосудистое русло, но данный механизм требует дальнейшего изучения.

Есть мнение, что ОП на фоне инкретин-направленной терапии может возникать ассоциировано с формированием камней в желчном пузыре и протоках [76]. Повышение частоты нежелательных лекарственных реакций со стороны билиарной системы (в частности, холелитиаза и холецистита) на фоне терапии арГПП1 зафиксировано в исследованиях LEADER (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) [77] и SCALE (Effect of Liraglutide on Body Weight in Non-diabetic Obese Subjects or Overweight Subjects With Co-morbidities) [45]. Причиной холелитиаза при применении арГПП1 способен служить тот факт, что данные препараты угнетают моторику желудочно-кишечного тракта, в том числе и желчного пузыря, способствуя стазу желчи. Дополнительными факторами формирования желчных конкрементов на фоне такой терапии является снижение массы тела (один из дополнительных эффектов арГПП1) и изменение пищевых пристрастий пациентов. В пользу гипотезы холелитиаз-ассоциированного генеза ОП при использовании арГПП1 свидетельствует наличие относительно продолжительного временного промежутка между инициацией такой терапии и манифестацией ОП. Возможно, разграничение во времени данных событий как раз и связано с постепенным и довольно медленным образованием желчных конкрементов.

В отличие от арГПП1 иДПП-4 обычно не влияют на моторику желудочно-кишечного тракта, на массу тела пациентов, поэтому развитие ОП на фоне их приема не может быть объяснено нарушением функционирования гепатобилиарной системы [76]. Кроме того, не получено убедительных данных и об увеличении уровня в крови амилазы/липазы при использовании иДПП-4 [76]. В контексте патогенеза ОП как нежелательной лекарственной реакции на фоне терапии иДПП-4 рассматривается влияние данной группы препаратов не только на уровень ГПП1, но и на содержание других биологически активных веществ и медиаторов воспаления (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, цитокины, факторы роста и нейропептиды) [76]. Так, известно, что дипептидилпептидаза 4-го типа (ДПП-4) среди прочего экспрессируется на поверхности мембраны Т-клеток [78] и благодаря этому иДПП-4 могут затрагивать функционирование иммунной системы и влиять на процессы тканевого воспаления. Подтверждением этого, в частности, служит описание случаев развития буллезного пемфигоида –

аутоиммунного заболевания из группы пузырчатки, на фоне терапии данными препаратами [79]. Считается, что развитие такого осложнения связано с генетически детерминированной предрасположенностью [80]. Аналогичным образом высказывается предположение о взаимосвязи повышенного риска ОП при применении иДПП-4 с воспалительным ответом тканей поджелудочной железы, который, в свою очередь, обусловлен индивидуальными генетическими особенностями [76].

В дополнение к этому предполагается, что иДПП-4, как и аргПП1, могут стимулировать процессы обновления тканей поджелудочной железы посредством потенцирования эффектов ГПП1 на фоне блокады ДПП-4 и способствовать тем самым избыточному росту и делению структурных элементов протоков и ацинарных клеток, приводя к окклюзии мелких протоков, в результате чего и развивается ОП [44].

Таким образом, анализ литературных данных позволяет сделать точно такой же вывод, который был сформулирован экспертами FDA еще в 2014 г. [81]: имеющиеся в настоящее время данные, несмотря на продолжающиеся исследования, посвященные данной проблеме, не позволяют убедительно констатировать наличие причинно-следственной связи между инкретин-направленной терапией и повышенным риском развития ОП. Однако пациенты, получающие подобную сахароснижающую

терапию, особенно при наличии факторов риска развития ОП, должны находиться под тщательным наблюдением лечащего врача.

Обсуждая вопрос о развитии ЛИОП у пациентов с СД 2, следует иметь в виду, что в связи с частым наличием сопутствующих ССЗ они получают большое количество различных ЛС для их лечения. В свою очередь, прием ряда препаратов, очень часто назначаемых для терапии ССЗ, ассоциирован с повышенным риском развития ЛИОП, среди них диуретики, как петлевые (фуросемид, этакриновая кислота, буметамид), так и тиазидные или тиазидоподобные (гидрохлоротиазид, хлорталидон), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину II, статины, антиаритмические препараты (амиодарон, прокаинамид) [82, 83].

Заключение

Хотя данные о развитии ОП на фоне приема сахароснижающих препаратов неоднозначны, не стоит исключать возможность данного класса ЛС вызывать такой тип осложнений. Именно поэтому пациенты с диагнозом «сахарный диабет», получающие медикаментозную терапию, должны быть под строгим наблюдением врача.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Giorda CB, Nada E, Tartaglino B et al. A systematic review of acute pancreatitis as an adverse event of type 2 diabetes drugs: from hard facts to a balanced position. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (11): 1041–7. DOI: 10.1111/dom.12297
- Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. American Society of Health-System Pharmacists, 2018; p. 877–904.
- Inzucchi SE. Metformin and heart failure: innocent until proven guilty. *Diabetes Care* 2005; 28 (10): 2585–7. DOI: 10.2337/diacare.28.10.2585
- Mallick S. Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure. *Postgrad Med* 2004; 80 (942): 239–40. DOI: 10.1136/pgmj.2003.011957
- Fimognari FL, Corsonello A, Pastorell R et al. Metformin-induced pancreatitis: A possible adverse drug effect during acute renal failure. *Diabetes Care* 2006; 29 (5): 1183. DOI: 10.2337/diacare.2951183
- Infante JM, Bermejo AB, Gallardo BP et al. Pancreatitis aguda tóxica por metformina sin insuficiencia renal. *Med Clin (Barc)* 2008; 131 (13): 519. DOI: 10.1157/13127282
- Audia P, Feinfeld DA, Dubrow A, Winchester JF. Metformin-induced lactic acidosis and acute pancreatitis precipitated by diuretic, celecoxib, and candesartan-associated acute kidney dysfunction. *Clin Toxicology* 2008; 46 (2): 164–66. DOI: 10.1080/15563650701355314/
- Golay V, Roychowdhary A. Acute pancreatitis in chronic kidney disease – a common but often misunderstood combination. *Ren Fail* 2012; 34 (10): 1338–40. DOI: 10.3109/0886022x.2012.718951
- Kongsuphol P, Cassidy D, Romeiras F et al. Metformin treatment of diabetes mellitus increases the risk for pancreatitis in patients bearing the CFTR-mutation S573C. *Cell Physiol Biochem* 2010; 25 (4–5): 389–96. DOI: 10.1159/000303043
- Gonzalez-Perez A, Schlienger RG, Rodríguez LA. Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2010; 33 (12): 2580–5. DOI: 10.2337/dc10-0842
- Blomgren KB, Sundström A, Steineck G, Wiholm BE. Obesity and treatment of diabetes with glyburide may both be risk factors for acute pancreatitis. *Diabetes Care* 2002; 25 (2): 298–302. DOI: 10.2337/diacare.25.2.298
- Wang T, Wang F, Gou Z et al. Using real-world data to evaluate the association of incretin-based therapies with risk of acute pancreatitis: a meta-analysis of 1,324,515 patients from observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17 (1): 32–41. DOI: 10.1111/dom.12386
- Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exenidin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care* 2006; 29 (2): 471. DOI: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-2043
- Cure P, Pileggi A, Alejandro R. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1969–72. DOI: 10.1056/NEJMc0707137
- Tripathy NR, Basha S, Jain R, Shetty S, Ramachandran A. Exenatide and acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India* 2008; 56: 987–8.
- Ayoub WA, Kumar AA, Naguib HS, Taylor HC. Exenatide-induced acute pancreatitis. *Endocr Pract* 2010; 16 (1): 80–3. DOI: 10.4158/EP09104.CRR
- Iyer SN, Drake AJ, West RL et al. Case report of acute necrotizing pancreatitis associated with combination treatment of sitagliptin and exenatide. *Endocr Pract* 2012; 18 (1): 10–3. DOI: 10.4158/EP11264.CR
- Lee PH, Stockton MD, Franks AS. Acute pancreatitis associated with liraglutide. *Ann Pharmacother* 2011; 45 (4): 22. DOI: 10.1345/aph.1P714
- Knezevich E, Crnic T, Kershaw S, Drincic A. Liraglutide-associated acute pancreatitis. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69 (5): 386–9. DOI: 10.2146/ajhp110221
- Famularo G, Gasbarrone L, Minisola G. Pancreatitis during treatment with liraglutide. *JOP* 2012; 13 (5): 540–1. DOI: 10.6092/1590-8577/1107
- Bourezane H, Kastler B, Kantelip JP. Late and severe acute necrotizing pancreatitis in a patient with liraglutide. *Therapie* 2012; 67 (6): 539–43. DOI: 10.2515/therapie/2012076
- Nakata H, Sugitani S, Yamaji S et al. Pancreatitis with pancreatic tail swelling associated with incretin-based therapies detected radiologically in two cases of diabetic patients with end-stage renal disease. *Intern Med* 2012; 51 (21): 3045–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7876
- Artero A, Bourguet M, Lorente RI, Real JT. Acute pancreatitis in a patient treated with liraglutide. *Med Clin (Barc)* 2013; 141 (8): 368–9. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.01.022
- Jeyaraj S, Shetty AS, Kumar CR et al. Liraglutide-induced acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India* 2014; 62 (1): 64–6.

25. Garg R, Hussey C, Ibrahim S. Pancreatitis associated with the use of sitagliptin and orlistat combination: a case report. *Diabet Med* 2010; 27 (4): 485–6. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.02950.x
26. Sue M, Yoshihara A, Kuboki K et al. A case of severe acute necrotizing pancreatitis after administration of sitagliptin. *Clin Med Insights Case Rep* 2013; 6: 23–7. DOI: 10.4137/CCRep.S10856
27. Lee CF, Sun MS, Tai YK. Saxagliptin-induced recurrent acute pancreatitis. *Intern Med* 2014; 53 (12): 1351–4. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1913
28. Girgis CM, Champion BL. Vildagliptin-induced acute pancreatitis. *Endocr Pract* 2011; 17 (3): 48–50. DOI: 10.4158/EP10383.CR
29. Saraogi R, Mallik R, Ghosh S. Mild acute pancreatitis with vildagliptin use. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 (2): 480–2. DOI: 10.4103/2230-8210.104138
30. US Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Exenatide (marketed as Byetta) – 8/2008 Update. 2008. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety. Date of access: 20.06.2021.
31. Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application. 2018. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/0219195000sumr. Date of access: 20.06.2021.
32. Neumiller JJ. Incretin-based therapies. *Med Clin North Am* 2015; 99 (1): 107–29. DOI: 10.1016/j.mcna.2014.08.013
33. de Heer J, Göke B. Are incretin mimetics and enhancers linked to pancreatitis and malignant transformations in pancreas? *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13 (11): 1469–81. DOI: 10.1517/14740338.2014.955013
34. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141 (1): 150–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018
35. Cohen D. Reports of pancreatitis are 20–30 times more likely with GLP-1 drugs, analysis finds. *BMJ* 2013; 23 (346): 2607. DOI: 10.1136/bmj.f2607
36. Delfino M, Motola D, Benini A et al. Incretin-mimetics associated pancreatitis: evidence from the spontaneous adverse drug reactions reporting in Italy. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13 (2): 151–6. DOI: 10.1517/14740338.2014.853036
37. Singh S, Chang HY, Richards TM et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173 (7): 534–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2720
38. Raz I, Bhatt DL, Hirshberg B et al. Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin. *Diabetes Care* 2014; 37 (9): 2435–41. DOI: 10.2337/dc13-2546
39. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1327–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889
40. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (3): 232–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
41. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1317–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684
42. Tkáč I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40 (2): 284–6. DOI: 10.2337/dc15-1707
43. Hong J, Buse JB, Funk MJ et al. The Risk of Acute Pancreatitis After Initiation of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Testing a Hypothesis of Subgroup Differences in Older U.S. Adults. *Diabetes Care* 2018; 41 (6): 1196–3. DOI: 10.2337/dc17-2212
44. Kim YG, Kim S, Han SJ et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Risk of Pancreatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study. *J Diabetes Res* 2018. ID-5246976. DOI: 10.1155/2018/5246976
45. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373 (1): 11–22. DOI: 10.1056/nejmoa1411892
46. Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA et al. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants With Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data from the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care* 2017; 40 (7): 839–48. DOI: 10.2337/dc16-2684
47. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care* 2017; 40 (7): 966–72. DOI: 10.2337/dc16-2747
48. Nauck MA, Meier JJ, Schmidt WE. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and/or pancreatic cancer: Reassuring data from cardio-vascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19 (9): 1327–8. DOI: 10.1111/dom.12981
49. Li X, Zhang Z, Duke J. Glucagon-like peptide 1-based therapies and risk of pancreatitis: a self-controlled case series analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23 (3): 234–9. DOI: 10.1002/pds.3542
50. Giorda CB, Picariello R, Nada E et al. Incretin therapies and risk of hospital admission for acute pancreatitis in an unselected population of European patients with type 2 diabetes: a case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (2): 111–5. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70147-5
51. Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V et al. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ* 2014; 348 (24): 2780. DOI: 10.1136/bmj.g2780
52. Chou HC, Chen WW, Hsiao FY. Acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a population-based nested case-control study. *Drug Saf* 2014; 37 (7): 521–8. DOI: 10.1007/s40264-014-0171-x
53. Funch D, Gydesen H, Tornøe K et al. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (3): 273–5. DOI: 10.1111/dom.12230
54. Eurich DT, Simpson S, Senthilvelan A et al. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. *BMJ* 2013; 346 (25): 2267. DOI: 10.1136/bmj.f2267
55. Dore DD, Hussein M, Hoffman C et al. A pooled analysis of exenatide use and risk of acute pancreatitis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (12): 1577–86. DOI: 10.1185/03007995.2013.838550
56. Wenten M, Gaebler JA, Hussein M et al. Relative risk of acute pancreatitis in initiators of exenatide twice daily compared with other anti-diabetic medication: a follow-up study. *Diabet Med* 2012; 29 (11): 1412–8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03652.x
57. Romley JA, Goldman DP, Solomon M et al. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14 (10): 904–11. DOI: 10.1089/dia.2012.0075
58. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (6): 559–66. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01376.x
59. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 2010; 33 (11): 2349–54. DOI: 10.2337/dc10-0482
60. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (4): 1019–27. DOI: 10.1185/03007990902820519
61. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (1): 48–56. DOI: 10.1111/dom.12176
62. Li L, Shen J, Bala MM et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014; 348 (2): 2366. DOI: 10.1136/bmj.g2366
63. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98 (2): 271–84. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.008
64. Meier JJ, Nauck MA. Risk of pancreatitis in patients treated with incretin-based therapies. *Diabetologia* 2014; 57 (7): 1320–4. DOI: 10.1007/s00125-014-3231-y
65. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT et al. Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (7): 984–90. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02382.x
66. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal

- function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12 (6): 495–9. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01214.x
67. MacConell L, Brown C, Gurney K, Han J. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5: 29–41. DOI: 10.2147/DMSO.S28387
 68. MacConell L, Gurney K, Malloy J et al. Safety and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes: an integrated analysis of 4,328 patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8: 241–53. DOI: 10.2147/DMSO.S77290
 69. Hou Y, Ernst SA, Heidenreich K, Williams JA. Glucagon-like peptide-1 receptor is present in pancreatic acinar cells and regulates amylase secretion through cAMP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310 (1): 26–33. DOI: 10.1152/ajpgi.00293.2015
 70. Koehler JA, Baggio LL, Cao X et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists increase pancreatic mass by induction of protein synthesis. *Diabetes* 2015; 64 (3): 1046–56. DOI: 10.2337/db14-0883
 71. Gotfredsen CF, Mølck AM, Thorup I et al. The human GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide: absence of histopathological effects on the pancreas in nonhuman primates. *Diabetes* 2014; 63 (7): 2486–97. DOI: 10.2337/db13-1087
 72. Bonner-Weir S, In't Veld PA, Weir GC. Reanalysis of study of pancreatic effects of incretin therapy: methodological deficiencies. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (7): 661–6. DOI: 10.1111/dom.12257
 73. Ueberberg S, Jütte H, Uhl W et al. Histological changes in endocrine and exocrine pancreatic tissue from patients exposed to incretin-based therapies. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18 (12): 1253–62. DOI: 10.1111/dom.12766
 74. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MH et al. Pancreatic Effects of Liraglutide or Sitagliptin in Overweight Patients With Type 2 Diabetes: A 12-Week Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* 2017; 40 (3): 301–8. DOI: 10.2337/dc16-0836
 75. Tanaka K, Saisho Y, Manesso E et al. Effects of Liraglutide Monotherapy on Beta Cell Function and Pancreatic Enzymes Compared with Metformin in Japanese Overweight/Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Subpopulation Analysis of the KIND-LM Randomized Trial. *Clin Drug Investig* 2015; 35 (10): 675–84. DOI: 10.1007/s40261-015-0331-5
 76. Saisho Y. Incretin-based therapy and pancreatitis: accumulating evidence and unresolved questions. *Ann Transl Med* 2018; 6 (7): 131. DOI: 10.21037/atm.2018.02.24
 77. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375 (4): 311–22. DOI: 10.21037/atm.2018.02.24.10.1056/NEJMoa1603827
 78. Yazbeck R, Howarth GS, Abbott CA. Dipeptidyl peptidase inhibitors, an emerging drug class for inflammatory disease? *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30 (11): 600–7. DOI: 10.1016/j.tips.2009.08.003
 79. Attaway A, Mersfelder TL, Vaishnav S, Baker JK. Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. A case report and review of literature. *J Dermatol Case Rep* 2014; 8 (1): 24–8. DOI: 10.3315/jidcr.2014.1166
 80. Ujiie H, Muramatsu K, Mushiroda T et al. HLA-DQB1*03:01 as a Biomarker for Genetic Susceptibility to Bullous Pemphigoid Induced by DPP-4 Inhibitors. *J Invest Dermatol* 2018; 138 (5): 1201–4. DOI: 10.1016/j.jid.2017.11.023
 81. Egan AG, Blind E, Dunder K et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*—2014; 370 (9): 794–7. DOI: 10.1056/NEJMp1314078
 82. Филиппова А.В., Остроумова О.Д. Лекарственно-индуцированный панкреатит: фокус на препараты, применяющиеся для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Медицинский алфавит*. 2021; 7: 42–7. [Filippova A.V., Ostroumova O.D. Drug-induced pancreatitis: focus on drugs used to treat diseases of the cardiovascular system. *Medical Alphabet*. 2021; 7: 42–7 (in Russian).]
 83. Остроумова О.Д., Качан В.О. Лекарственно-индуцированный панкреатит. *Лечебное дело*. 2020; 3: 14–25. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12251 [Ostroumova O.D., Kachan V.O. Drug-induced pancreatitis. *Medical Business*. 2020; 3: 14–24. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12251 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Филиппова Анастасия Витальевна – ординатор каф. терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: filippova.96@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3081-602X

Anastasia V. Filippova – Medical Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: filippova.96@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3081-602X

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, доцент каф. терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; eLibrary SPIN: 9212-6010

Alexey I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; eLibrary SPIN: 9212-6010

Гусенбекова Динара Гаджимагомедовна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: drdinara@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5332-2890

Dinara G. Gusenbekova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: drdinara@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5332-2890

Остроумова Ольга Дмитриевна – проф., д-р мед. наук, зав. каф. терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.07.2021

Синдром эутиреоидной патологии у больных с терминальной почечной недостаточностью на гемодиализе: обзор литературы

А.Р. Волкова, Г.Г. Алламова, И.М. Абрамова, С.В. Дора, О.Д. Дыгун

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
volkova@mail.ru

Аннотация

В статье представлен обзор литературы по проблеме дисфункции щитовидной железы у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), находящихся на гемодиализе. Статья раскрывает понятие синдрома эутиреоидной патологии (СЭП) у больных с ТПН, находящихся на гемодиализе. Подробно описаны механизмы формирования дисфункции щитовидной железы у больных с ТПН. Приведены данные отечественных и зарубежных исследований тиреоидного статуса у больных, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, эффективность заместительной терапии левотироксином у больных с ТПН и гипотиреозом.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, гемодиализ, синдром эутиреоидной патологии, скорость клубочковой фильтрации.

Для цитирования: Волкова А.Р., Алламова Г.Г., Абрамова И.М., Дора С.В., Дыгун О.Д. Синдром эутиреоидной патологии у больных с терминальной почечной недостаточностью на гемодиализе: обзор литературы. FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 59–64. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0026

Euthyroid sick syndrome in patients with end-stage renal failure on hemodialysis: review

Anna R. Volkova, Gulbahar G. Allamova, Inna M. Abramova, Svetlana V. Dora, Olga D. Dygun

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia
volkova@mail.ru

Abstract

The article presents a review of the literature on the problem of thyroid dysfunction in patients with end-stage renal failure (ESRD) undergoing on hemodialysis (HD). The article reveals the concept of euthyroid pathology syndrome in patients with ESRD undergoing on HD. The mechanisms of the formation of thyroid dysfunction in patients with ESRD are described in detail. The data of domestic and foreign studies of thyroid status in patients receiving renal replacement therapy with hemodialysis, the effectiveness of replacement therapy with levothyroxine in patients with ESRD and hypothyroidism are presented.

Key words: thyroid gland, hypothyroidism, hemodialysis, euthyroid pathology syndrome, glomerular filtration rate.

For citation: Volkova A.R., Allamova G.G., Abramova I.M., Dora S.V., Dygun O.D. Euthyroid sick syndrome in patients with end-stage renal failure on hemodialysis: review. FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 59–64. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0026

Введение

У больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), находящихся на гемодиализе (ГД), часто выявляют нарушения функционального состояния щитовидной железы (ЩЖ). В условиях развивающейся хронической болезни почек (ХБП) нарушается выведение йода с мочой, что постепенно приводит к нарушению синтеза, секреции и периферического метаболизма тиреоидных гормонов. Для обобщения изменений в тиреоидном статусе у больных с тяжелой соматической патологией используется термин «синдром эутиреоидной патологии» (СЭП). Чаще всего изменения показателей тиреоидного статуса являются следствием метаболических изменений в условиях ТПН. Однако это не исключает возможность заболеваний ЩЖ у больных с ТПН. Дифференциальная диагностика этих состояний сложна, какие-либо алгоритмы по выявлению и лечению дисфункции ЩЖ у больных с ТПН на ГД в настоящее время не разработаны. Часть авторов считает СЭП вариантом

адаптивной реакции организма в условиях ТПН, что подразумевает необходимость пересмотра нормативов показателей функции ЩЖ у больных с ТПН на ГД. Однако ряд крупных исследований демонстрируют взаимосвязь изменений показателей функции ЩЖ с ухудшением качества жизни, неблагоприятным прогнозом и увеличением смертности от всех причин у пациентов с ТПН на ГД. Возможно, изменения показателей функции ЩЖ являются проявлением заболевания ЩЖ в условиях ХБП или отражают срыв адаптивных процессов. В таком случае представляется важным формирование рекомендаций по выявлению и лечению дисфункции ЩЖ в условиях ТПН.

Механизмы формирования нарушений тиреоидного статуса у больных с терминальной почечной недостаточностью

Повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в популяции, как правило, ассоциировано с женским полом и старшим возрастом [1]. Основной причиной первичного

гипотиреоза является исход аутоиммунного тиреоидита. Однако для больных с продвинутыми стадиями ХБП такие взаимосвязи не характерны. Известно, что механизмы формирования гипотиреоза в условиях ТПН несколько иные [1]. При тяжело протекающих соматических заболеваниях нередко возникают изменения уровней общих и/или свободных фракций тиреоидных гормонов. Как правило, эти сдвиги в концентрациях тиреоидных гормонов не сопровождаются соответствующей клинической симптоматикой (тиреотоксикоз, гипотиреоз) и имеют четкую зависимость от тяжести основного заболевания [2]. ХБП влияет на ось гипоталамус – гипофиз – ЩЖ и периферический обмен гормонов ЩЖ. У пациентов с ТПН самым распространенным нарушением тиреоидного статуса является субклинический гипотиреоз с формированием СЭП. Самым частым проявлением СЭП является «синдром низкого трийодтиронина (T_3)» [2]. Основной причиной дисфункции ЩЖ в условиях ТПН является нарушение выведения йода из организма [3]. У людей с нормальной функцией почек экскреция йода в основном происходит с мочой (до 90%) [4]. У лиц с ТПН концентрация неорганического йода в сыворотке увеличена в 4–9 раз по сравнению с лицами с нормальной функцией почек [3]. Известно, что неорганический йод частично удаляется при всех видах диализного лечения [3]. Однако концентрация неорганического йода в сыворотке крови была увеличена у 84% больных, получающих постоянный ГД, и у 92% больных, получающих перитонеальный диализ [4]. При нарушении выведения неорганического йода у больных с ХБП в организме формируется большое депо йода. В основном накопление йода происходит в жировой ткани, слизистой оболочке желудка, слюнных железах, молочных железах. В физиологиче-

ских условиях, возможно, это является механизмом адаптации организма к дефициту йода. Однако в условиях заболевания, в частности при ТПН, это может иметь негативные последствия и поддерживать патологический процесс [5].

Поглощение йода ЩЖ в определенной степени зависит от потребления йода в популяции [5]. В норме йод поступает в организм с водой и пищей в виде солей [5]. Впоследствии происходит активный транспорт неорганического йода (I^-) в клетки тиреоидного эпителия (тироциты). Далее под воздействием тиреоидной пероксидазы происходит органификация йода, йодирование молекулы тиреоглобулина и образование готовых к секреции T_3 и T_4 . Все этапы синтеза и выделения тиреоидных гормонов регулируются ТТГ гипофиза по принципу отрицательной обратной связи. В дальнейшем в периферических тканях при помощи ферментов дейодиназ происходит конверсия T_4 в T_3 . Дейодиназа 1-го типа осуществляет свои эффекты в периферических тканях, дейодиназа 2-го типа опосредует дейодирование T_4 с образованием свободного T_3 (svT_3) в гипофизе, дейодиназа 3-го типа способствует образованию реверсивного (неактивного) T_3 [5]. Известно, что рецепторы к T_3 находятся в ядре клетки, и, соответственно, все ядерные клетки имеют рецепторы к тиреоидным гормонам.

В условиях высоких концентраций неорганического йода (например, при ХБП) формируется эффект Вольфа–Чайкова: происходит подавление органификации йода в ЩЖ, нарушение синтеза и выделения тиреоидных гормонов. Поэтому у больных с ХБП часто выявляют гипотиреоз. Также изменяется периферический метаболизм гормонов ЩЖ, а именно подавляется активность дейодиназы 1-го типа и угнетается периферическая конвер-

Патогенез дисфункции ЩЖ при патологии почек <i>The pathogenesis of thyroid dysfunction in kidney disease</i>	
Механизмы	Показатели тиреоидного статуса
Эффект Вольфа–Чайкова	
• Подавление органификации йода в ЩЖ	• Снижение svT_3 , svT_4
• Нарушение синтеза гормонов ЩЖ	• Повышение svT_4 , ТТГ
• Подавление активности дейодиназы	
Блокада активности дейодиназы 1-го типа	
• Нарушение периферического метаболизма тиреоидных гормонов (угнетение периферической конверсии T_4 в T_3)	• Снижение T_3 • Повышение svT_4
Блокада активности дейодиназы 2-го типа	
• Угнетение конверсии T_4 в T_3 в гипофизе, нарушение системы отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси	• Повышение уровня ТТГ
Системный ацидоз	
• Нарушение активности дейодиназы 1 и 2-го типов	• Повышение уровня ТТГ
• Нарушение периферического метаболизма тиреоидных гормонов	• Снижение T_3
• Нарушение супрессии ТТГ	• Повышение svT_4
Повышение секреции адренокортикотропного гормона и кортизола у больных с ХБП	
• Прямое подавление секреции ТТГ	• Снижение уровня ТТГ
Повышение свободных жирных кислот в сыворотке у больных с ТПН, находящихся на ГД	
• Вытеснение тироксина из связи с белками	• Повышение svT_4
Программный ГД	
• Гепарин ингибирует связывание T_4 с белками	• Повышение svT_4

сия T_4 в T_3 (так называемый «синдром низкого T_3 ») [6]. У пациентов в условиях ХБП возникает пролонгированный эффект Вольфа–Чайкова. Как правило, больные с ТПН имеют низкий уровень гормонов ЩЖ и повышенный уровень ТТГ. Кратковременное повышение T_4 обычно наблюдается сразу после ГД. Известно, что гепарин подавляет поглощение T_4 клетками [7], а также ингибирует связывание T_4 с белком, увеличивая при этом фракцию свободного T_4 (св T_4) у пациентов с ТПН после диализа [8].

Функциональное состояние ЩЖ у больных, находящихся на ГД, изучено недостаточно [9]. Метаболические нарушения в условиях ТПН оказывают сложные разнонаправленные эффекты на показатели функционального состояния ЩЖ (см. таблицу).

Известно, что манифестация заболеваний ЩЖ в определенной степени зависит от уровня потребления йода в регионе. Так, Япония традиционно является регионом с высоким потреблением йода [10]. В исследовании T. Sanaï и соавт. (Япония), изучали распространенность гипотиреоза (ТТГ $\geq 4,83$ мЕд/л) при различных стадиях ХБП (ХБП С1-2, ХБП С3-4 и ХБП С5), которая составила 9%, 20% и 56% соответственно ($p < 0,05$). Уровень ТТГ в сыворотке крови снизился после начала лечения ГД и ограничения потребления йода без назначения заместительной гормональной терапии [10].

В исследовании S. Kutlay и соавт. (Турция) изучалась распространенность нарушений функции ЩЖ у пациентов с ТПН, проживающих в йододефицитных районах [11]. Были обследованы 87 пациентов на ГД (40 женщин и 47 мужчин). Выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, определяли уровень ТТГ, св T_4 и св T_3 в крови. По результатам обследования гипотиреоз выявлен у 3,4% пациентов с ТПН (у 0,6% в группе контроля), у 32,2% пациентов на ГД выявлено наличие зоба.

Синдром эутиреоидной патологии у больных с терминальной почечной недостаточностью на гемодиализе

При тяжело протекающих соматических заболеваниях нередко возникают изменения уровней общих и/или свободных фракций тиреоидных гормонов в крови в отсутствие органического поражения самой ЩЖ. СЭП – отклонения в содержании сывороточных тиреоидных гормонов у лиц с эутиреоидным статусом в результате периферических изменений их метаболизма и транспорта у больных с нетиреоидными заболеваниями [7, 12]. Согласно существующим на сегодня подходам к регламентации основных патогенетических вариантов СЭП, выделяют следующие его типы [7]:

- тип 1 – характеризуется изолированным снижением T_3 – «синдром низкого T_3 »;
- тип 2 – сопровождается снижением уровней T_3 и T_4 – «синдром низкого T_4 »;
- тип 3 – вариант с высоким содержанием T_4 и/или T_3 – «синдром высокого T_4 »;
- тип 4 – изолированное снижение уровня ТТГ – «синдром низкого ТТГ»;

- тип 5 – изолированное повышение ТТГ – «синдром высокого ТТГ».

Изменения показателей тиреоидного статуса в отсутствие заболеваний ЩЖ могут наблюдаться в различных ситуациях: воспалительном и инфекционном процессах, травме, неопластических и прочих соматических расстройствах, в том числе в условиях ХБП. При различных стадиях ХБП частота СЭП у больных достигает 50% и более [7, 13].

В исследовании М.П. Иноземцевой [12] было показано, что у больных с ТПН, находящихся на ГД, наблюдаются нарушения в обмене тиреоидных гормонов. В исследование были включены 335 больных с ТПН, находившихся на ГД в период с 1998 по 2008 г. Были выделены наиболее часто встречающиеся варианты СЭП у больных с ТПН на программном ГД: снижение общего и св T_4 (у 20,3% больных); снижение общего, св T_4 и снижение общего T_3 (у 14,5% больных); снижение только св T_4 (у 13% больных).

Большинство специалистов считают, что развитие СЭП при ТПН является адаптивной реакцией. Однако в ходе исследования М.П. Иноземцевой были выделены прогностически неблагоприятные варианты СЭП, которые характеризовались максимальным количеством узловых образований в ЩЖ, низким количеством эритроцитов, высоким уровнем мочевины, низким уровнем гемоглобина, высоким уровнем паратгормона, креатинина, холестерина, низкими показателями качества жизни [12].

Как указывалось ранее, самым частым и наиболее изученным вариантом СЭП является «синдром низкого T_3 ». Известно, что низкие концентрации сывороточного T_3 являются независимым предиктором смертности у пациентов с тяжелой соматической патологией [14, 15]. У больных с ТПН ассоциация синдрома низкого T_3 и смертностью больных изучена недостаточно. Так, S. Frigidis и соавт. [15] изучали прогностическую ценность низкого св T_3 , его влияние на выживаемость пациентов с ТПН, получающих ГД. Установлено, что низкий T_3 являлся предиктором смертности от всех причин у пациентов на ГД. Однако другие авторы показали, что низкие уровни св T_3 не являются прогностически важными для оценки риска смертности у пациентов на ГД [16]. В ретроспективном исследовании М. J. Fernandez-Reyes и соавт. [16] проанализировали взаимосвязь между исходным уровнем св T_3 и смертностью от всех причин у 89 больных на ГД. За среднее время наблюдения $33,6 \pm 14,9$ мес (12–62 мес) умер 41 пациент. Значимых различий в концентрации св T_3 у пациентов, которые умерли, и у пациентов, которые выжили, выявлено не было ($2,6 \pm 0,5$ против $2,7 \pm 0,4$ пг/мл). Анализ Каплана–Мейера не показал значительных различий в средней выживаемости по уровням св T_3 . В многомерном регрессионном анализе Кокса низкий уровень св T_3 также не был предиктором смертности (относительный риск 0,001; 95% доверительный интервал 0,000–1,73).

Имеется мало данных о распространенности синдрома низкого T_3 у пациентов с додиализной стадией ХБП. В Шанхае ретроспективно изучили 279 пациентов,

у которых была диагностирована ХБП: у 145 (52%) пациентов скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин на 1,73 м²; из них 47 (16,8%) пациентов имели СКФ от 30 до 59 мл/мин на 1,73 м², а 98 (35,1%) пациентов имели СКФ <30 мл/мин на 1,73 м². Среди всех включенных в исследование больных 4,7% (n=13) имели субклинический гипотиреоз, 5,4% (n=15) – синдром низкого Т₄, а у 47% (n=131) был выявлен синдром низкого Т₃. У 114 пациентов с ХБП на стадиях 3–5 (ХБП С3-5) уровень Т₃ имел прямую корреляционную связь с показателями метаболизма белка (альбумин) и показателями анемии (гемоглобин и количество эритроцитов), а также отрицательно коррелировал с показателями воспалительного статуса (С-реактивный белок и интерлейкин-6). Таким образом, у пациентов с ХБП С3-5 наблюдалась высокая распространенность синдрома низкого Т₃, который, возможно, является предиктором прогрессирования ХБП [17].

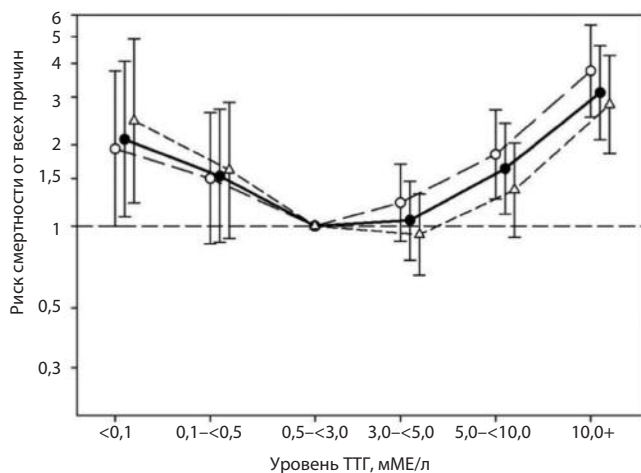
Снижение функциональной активности щитовидной железы и смертность у пациентов с терминальной почечной недостаточностью на гемодиализе

Известно, что у пациентов с ТПН выявляемость дисфункции ЩЖ выше, чем у пациентов без заболеваний почек [18]. Дисфункция ЩЖ связана с более высоким риском смерти среди населения в целом. Однако имеется недостаточно данных о влиянии дисфункции ЩЖ на смертность у пациентов на ГД. Так, в исследовании С.М. Rhee и соавт. (Калифорния) была проанализирована связь гипотиреоза (ТТГ >5,0 мЕд/л) со смертностью у 8840 пациентов на ГД. Было выявлено, что гипотиреоз, а также высококонормальный уровень ТТГ, ассоциированы с более высокой смертностью среди пациентов, находящихся на ГД [18]. В проспективном исследовании NuCARDS наблюдали 541 пациента, находящихся на ГД, из 17 диализных центров в южной Калифорнии. Пациентам измеряли уровень ТТГ в сыворотке каждые 6 мес с 2013 по 2015 г. Связи между тертилями ТТГ (до 1,28; от 1,28 до 2,14; 2,14–86,7 мЕд/л) и смертностью оценивали с использованием модели Кокса с зависящими от времени ковариатами. Из анализа были исключены пациенты, получавшие заместительную терапию гормонами ЩЖ. По сравнению с самым низким тертилем ТТГ, самый высокий тертиль ТТГ был ассоциирован с повышенным риском смертности в 2,2–2,5 раза [19].

В исследовании, включающем 1484 пациента из базы данных крупной национальной диализной организации на территории США, изучали связь тиреоидного статуса, оцениваемого по уровню ТТГ, с общей смертностью среди пациентов на перитонеальном диализе [20]. Уровень ТТГ оценивался несколько раз в течение 5 лет с января 2007 г. по декабрь 2011 г. Тиреоидный статус был классифицирован на основании уровня ТТГ: гипертиреоз (ТТГ менее 0,1 мЕд/л), субклинический гипертиреоз (0,1–0,5 мЕд/л), низконормальный ТТГ (0,5–2,9 мЕд/л), высококонормальный ТТГ (3,0–5,0 мЕд/л), субклинический гипотиреоз (5,0–10,0 мЕд/л) и манифестный гипо-

Связь между ТТГ и смертностью от всех причин у пациентов на программном ГД (адаптировано из [20]).

The relationship between thyroid-stimulating hormone and all-cause mortality in hemodialysis patients (adapted from [20]).



- Модель с минимальными поправками на момент включения в исследование
- Модель с поправками на пол, возраст, расу и факт наличия диабета
- △— Модель с поправками на данные анамнеза и лабораторные показатели
- Minimally-adjusted model adjusted for patient's calendar quarter of entry into the cohort
- Model adjusted for age, sex, race/ethnicity, and baseline diabetes status
- △— Model adjusted for age, sex, race/ethnicity, baseline diabetes status, and laboratory data

тиреоз (более 10,0 мЕд/л). У 7% больных был выявлен гипертиреоз и у 18% больных – гипотиреоз. Было показано, что как низкие, так и высокие уровни ТТГ были ассоциированы с высокой смертностью [20] (см. рисунок).

Вероятно, необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального целевого диапазона ТТГ у пациентов с ТПН, находящихся на ГД.

Заместительная терапия тироксином у пациентов с терминальной почечной недостаточностью не гемодиализе

Целесообразность заместительной терапии левотироксином у больных с ТПН, находящихся на ГД, остается неясной. Так, среди 2715 взрослых диализных пациентов изучалась связь между гипотиреозом и смертностью от всех причин с учетом исходных уровней ТТГ (г. Бостон) [21]. Уровень ТТГ оценивали в период с апреля 2005 г. по апрель 2011 г. Среди 350 (12,9%) пациентов с гипотиреозом и 2365 (87,1%) пациентов с эутиреозом наблюдалось 917 смертей в течение 6 лет наблюдения. У пациентов с гипотиреозом риск смертности был выше на 35% по сравнению с больными с нормальной функцией ЩЖ [21]. У больных с гипотиреозом, находящихся на ПГД, получавших адекватную заместительную терапию левотироксином, смертность была значительно ниже, чем у больных с гипотиреозом без заместительной терапии ($p=0,007$).

Для изучения влияния гипотиреоза и заместительной терапии гипотиреоза на риск смертности от всех причин

у больных на ГД было проведено сопоставление пациентов с гипотиреозом и без гипотиреоза с использованием базы данных Тайваньского медицинского страхования с 2000 по 2010 г. [22]. Были проанализированы данные 908 пациентов на ГД с гипотиреозом и 3632 пациентов на ГД без гипотиреоза соответствующего пола и возраста. Наличие гипотиреоза у пациентов на ГД было ассоциировано с повышенной смертностью от всех причин (1,22 [1,10–1,36]; $p < 0,001$). Сочетание сахарного диабета и гипотиреоза также увеличивало риск смерти у больных на ГД ($p = 0,04$). Использование заместительной терапии левотироксином у больных с гипотиреозом на ГД приводило к уменьшению смертности ($p < 0,001$).

Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что гипотиреоз ассоциирован с более высокой смертностью у пациентов, находящихся на диализе, и назначение заместительной терапии тиреоидными гормонами может повлиять на исходы. Поэтому необходимость заместительной терапии тиреоидными гормонами у больных с ТПН на ГД требует дальнейшего изучения.

Функциональные нарушения и узловые образования щитовидной железы у пациентов с терминальной почечной недостаточностью

Известно, что гипотиреоз и субклинический гипотиреоз чаще встречаются у пациентов с ТПН по сравнению с общей популяцией. Кроме того, у этих пациентов чаще встречаются доброкачественные и злокачественные узловые образования [23].

В ретроспективном исследовании в Болонском университете [23] обследованы 2147 пациентов с ТПН, находившихся в листе ожидания трансплантации в период с 2000 по 2015 г. Гипотиреоз был выявлен у 437 из 2147 (20,3%) больных, из них 289 имели субклиническую форму. Вероятность сердечно-сосудистых событий была ассоциирована с гипотиреозом, особенно у пациентов пожилого возраста ($p < 0,001$). У больных с аутосомно-поликистозной болезнью почек (как причины ТПН) значимо чаще выявляли гипотиреоз с узловым зобом ($p < 0,001$).

В проспективном исследовании по изучению распространенности структурно-функциональных нарушений ЩЖ у больных на ГД в Боснии и Герцеговине обследованы 80 человек (40 пациентов на ГД и 40 человек группы контроля) [24]. Пациенты группы ГД были разделены на две подгруппы в зависимости от длительности ГД: менее

и более 72 мес (6 лет). В группе ГД выявлены более низкие средние значения T_3 ($1,36 \pm 0,451$, $p < 0,0001$), T_4 ($80,33 \pm 19,167$, $p = 0,0001$), более высокие средние значения ТТГ ($3,16 \pm 3,168$, $p = 0,01$), более высокая частота синдрома низкого T_3 у 12,5% ($n = 5$; $p = 0,01$) и субклинический гипотиреоз у 17,5% ($n = 7$; $p = 0,021$) по сравнению с группой контроля. В подгруппе пациентов, находящихся на ГД менее 6 лет, значимо чаще выявляли синдром низкого T_3 (19,23%, $n = 5$; $p = 0,01$). А в подгруппе пациентов, находящихся на ГД более 6 лет, чаще встречался субклинический гипотиреоз – у 35,71% ($n = 5$; $p = 0,04$). Также проводили оценку структурных изменений ЩЖ. Диффузный зоб был обнаружен у 35% ($n = 14$) пациентов на ГД ($p = 0,01$). В подгруппе пациентов с длительностью ГД менее 6 лет чаще выявляли узловой зоб (15,38%, $n = 4$; $p = 0,03$). Отмечено, что взаимосвязи между длительностью диализа, объемом ЩЖ ($r = -0,05$, $p > 0,05$) и уровнями ТТГ ($r = 0,14$, $p > 0,05$) выявлено не было [24].

По данным исследования пациентов, находящихся на ГД в Иране, показана высокая распространенность заболеваемости узловым зобом и гипотиреозом среди больных (зоб выявлен по данным УЗИ у 27,9%, повышение ТТГ – у 18,6%) [25].

По предварительным результатам изучения базы пациентов ($n = 116$) с ТПН на ГД в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова выявлено, что распространенность субклинического гипотиреоза составляет 14,6% среди обследованных, у 32% выявлены диффузные изменения ЩЖ, у 49% – диффузный узловой зоб.

Заключение

Изменения тиреоидного статуса у больных, находящихся на ГД, выявляются часто. Эти изменения предполагают неблагоприятный прогноз в отношении риска смерти от всех причин у больных с ТПН на ГД. Однако в настоящее время не существует отечественных и зарубежных рекомендаций и алгоритмов по выявлению и лечению дисфункции ЩЖ у больных, находящихся на ГД. Представляется важным проведение отечественных научных исследований по изучению дисфункции ЩЖ у больных с ТПН на ГД для своевременного выявления нарушений и оптимизации лечебной тактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Волкова А.Р., Красильникова Е.И., Беркович О.А. и др. Функциональное состояние щитовидной железы, курение и сердечно-сосудистый риск у больных ишемической болезнью сердца. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2010; 17 (2): 17–21. [Volkova A.R., Krasilnikova E.I., Berkovich O.A. et al. Thyroid gland function, smoking, and cardiovascular risk in heart ischemic disease patients. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2010; 17 (2): 17–21 (in Russian).]
2. Basu G, Mohapatra A. Interaction between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 (2): 204–13. DOI: 10.4103/2230-8210.93737
3. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012; 8 (3): 9–16. [Fadeev V.V. Based on the clinical recommendations of the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association for Diagnosis and Treatment of Hypothyroidism in Adults. *Clinical and experimental thyroidology*. 2012; 8 (3): 9–16 (in Russian).]
4. Gardner DF, Mars DR, Thomas RG et al. Iodine retention and thyroid dysfunction in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1986; 7 (6): 471–6. DOI: 10.1016/S0272-6386(86)80187-1
5. Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Лукичев Б.Г. и др. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек: состояние проблемы и пути решения. *Нефрология*. 2018; 22 (4): 40–9. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49 [Volkova A.R., Dygun O.D., Lukichev B.G. et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease: the state of the problem and the ways of solving.

- Nephrology* 2018; 22 (4): 40–9. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49 (in Russian).]
6. *Shu-Lan Q, Chun-Yan H, Qi H et al. Investigation of the oxidative stress and DIO1 expression in CRF patients accompanied with and without euthyroid sick syndrome. Kidney Blood Press Res* 2018; 43: 924–30. DOI: 10.1159/000490471
 7. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. Синдром эутиреоидной патологии. *Проблемы эндокринологии*. 2001; 47 (6): 34–6. [Troshina E.A., Abdulkhabirova F.M. Euthyroidsicksyndrome. *Problems of Endocrinology* 2001; 47 (6): 34–6 (in Russian).]
 8. Silverberg DS, Ulan RA, Fawcett DM et al. Effects of chronic hemodialysis on thyroid function in chronic renal failure. *Can Med Assoc J* 1973; 109 (4): 282–6.
 9. Iglesias P, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2009; 160 (4): 503–15. doi: 10.1530/eje-08-0837
 10. Sanai T, Okamura K, Rikitake S et al. The high prevalence of reversible subclinical hypothyroidism with elevated serum thyroglobulin levels in chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol* 2017; 87 (5): 237–44. DOI: 10.5414/CN109008
 11. Kutlay S, Atli T, Koseogullari O et al. Thyroid disorders in hemodialysis patients in an iodine-deficient community. *Artif Organs* 2005; 29 (4): 329–32. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2005.29055.x
 12. Иноземцева М.П., Иноземцев П.В., Панова Т.Н. Оценка тиреоидного статуса у больных с хронической почечной недостаточностью. *Астраханский медицинский журнал*. 2011; 6 (3): 83–5. [Inozemsteva M.P., Inozemstev P.V., Panova T.N. The estimation of thyroid status in patients with chronic renal insufficiency. *Astrakhan Medical Journal*. 2011; 6 (3): 83–5. (in Russian).]
 13. Николаева Л.Г., Поздняк А.О., Мадьянов И.В., Кичигин В.А. Оценка тиреоидного статуса у пациентов, получающих программный гемодиализ. *Практическая медицина*. 2011; 54 (6): 160–8. [Nikolaeva L.G., Pozdnyak A.O., Madyanov I.V., Kichigin V.A. Evaluation of thyroid status in patients receiving program hemodialysis. *Pract Med* 2011; 54 (6): 160–8. (in Russian).]
 14. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: an update. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18 (1): 131–44. DOI: 10.1007/s11154-016-9395-7
 15. Fragidis S, Sombolos K, Thodis E et al. Low T3 syndrome and long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *World J Nephro* 2015; 4 (3): 415–22. DOI: 10.5527/wjn.v4.i3.415
 16. Fernandez-Reyes MJ, Diez JJ, Collado A et al. Are low concentrations of serum triiodothyronine a good marker for long-term mortality in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 2010; 73 (3): 238–40. DOI: 10.5414/cnp73238
 17. Fan J, Yan P, Wang Y et al. Prevalence and clinical significance of low T3 syndrome in non-dialysis patients with chronic kidney disease. *Med Sci Monit* 2016; 22: 1171–79. DOI: 10.12659/MSM.895953
 18. Rhee CM, Kim S, Gillen DL et al. Association of thyroid functional disease with mortality in a national cohort of incident hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (4): 1386–95. DOI: 10.1210/jc.2014-4311
 19. Rhee CM, You AS, Nguyen DV et al. thyroid status and mortality in a prospective hemodialysis cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (5): 1568–77. DOI: 10.1210/jc.2016-3616
 20. Rhee CM, Ravel VA, Streja E et al. Thyroid functional disease and mortality in a National Peritoneal Dialysis Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (11): 4054–61. DOI: 10.1210/jc.2016-1691
 21. Rhee CM, Alexander EK, Bhan I, Brunelli SM. hypothyroidism and mortality among dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (4): 593–601. DOI: 10.2215/cjn.06920712
 22. Lin HJ, Lin CC, Lin HM et al. Hypothyroidism is associated with all-cause mortality in a national cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2018; 23 (6): 559–64. DOI: 10.1111/nep.13049
 23. Cuna V, Menghi V, Comai G et al. Functional abnormalities and thyroid nodules in patients with end-stage renal disease. *In Vivo* 2017; 31 (6): 1203–8. DOI: 10.21873/invivo.11191
 24. Jusufovic S, Hodzic E. Functional thyroid disorders are more common in patients on chronic hemodialysis compared with the general population. *Mater Sociomed* 2011; 23 (4): 206–9. DOI: 10.5455/msm.2011.23.206-209
 25. Pakfetrat M, Dabbaghmanesh MH, Karimi Z et al. Prevalence of hypothyroidism and thyroid nodule in chronic hemodialysis Iranian patients. *Hemodial Int* 2017; 21 (1): 84–9. DOI: 10.1111/hdi.12453

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Волкова Анна Ральфовна – д-р мед наук, проф. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: volkova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5189-9365; eLibrary SPIN: 4007-1288

Anna R. Volkova – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: volkova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5189-9365; eLibrary SPIN: 4007-1288

Алламова Гулбахар Гурбанбаевна – аспирант каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: gulbahara1991@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6965-684X

Gulbahar G. Allamova – Graduate Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: gulbahara1991@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6965-684X

Абрамова Инна Михайловна – аспирант каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: vortexgin7@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7508-6561

Inna M. Abramova – Graduate Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: vortexgin7@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7508-6561

Дора Светлана Владимировна – канд. мед наук, доц. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: doras2001@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8249-6075; eLibrary SPIN: 9845-0065

Svetlana V. Dora – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: doras2001@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8249-6075; eLibrary SPIN: 9845-0065

Дыгун Ольга Дмитриевна – канд. мед наук, ассистент каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: dod.90@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8991-0323

Olga D. Dyugin – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: dod.90@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8991-0323

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

Современные потребности и возможности гликемического контроля при сахарном диабете 2-го типа. Фокус на гипогликемию

Т.Ю. Демидова¹, О.Д. Остроумова²

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

18 июня 2021 г. прошел вебинар «Современные потребности и возможности гликемического контроля при сахарном диабете 2-го типа. Фокус на гипогликемию». В настоящее время не вызывает сомнения, что сосудистые поражения при сахарном диабете (СД) зависят от качества контроля гликемии. Наряду с разработкой инновационных сахароснижающих препаратов именно совершенствование способов контроля гликемии и поиск информативных маркеров развития макро- и микрососудистых осложнений являются важнейшими ключевыми моментами эффективного управления СД. При поддержке компании Ascensia Diabetes Care были представлены два доклада, посвященных этой актуальной теме.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемия, глюкометрия, сердечно-сосудистые осложнения.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Остроумова О.Д. Современные потребности и возможности гликемического контроля при сахарном диабете 2-го типа. Фокус на гипогликемию. FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 65–70. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0027

Contemporary needs and possibilities for glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Focus on hypoglycemia

Tatiana Yu. Demidova¹, Olga D. Ostroumova²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
t.y.demidova@gmail.com

Abstract

The webinar “Contemporary Needs and Possibilities for Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. Focus on Hypoglycemia” was held on June 18, 2021. Currently, there is no doubt that vascular lesions associated with diabetes mellitus (DM) depend on the quality of glycemic control. Along with the development of innovative antihyperglycemic drugs, precisely the improvement of glycemic control methods together with the search for informative markers of macro- and microvascular complications are the keys to efficient management of DM. Two reports focused on this crucial issue were presented in partnership with Ascensia company.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemia, glucometry, cardiovascular complications.

For citation: Demidova T.Yu., Ostroumova O.D. Contemporary needs and possibilities for glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Focus on hypoglycemia. FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 65–70. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0027

«Роль гипогликемических событий в прогнозе диабетолога. Взгляд эндокринолога»

Свой доклад доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России **Т.Ю. Демидова** начала с определения гипогликемии. Гипогликемия – состояние, при котором уровень глюкозы плазмы <2,8 ммоль/л, сопровождающийся клинической

симптоматикой, или <2,2 ммоль/л, независимо от симптомов (рис. 1). Гипогликемия приводит к значительному снижению качества жизни, как вследствие непосредственно симптомов гипогликемии, так и по причине страха развития этого состояния. Именно поэтому основная цель контроля гликемии при СД – достижение близких к нормальным показателей уровня глюкозы без гипогликемии.

Рис. 1. Значимые уровни гипогликемии.

Fig. 1. Significant hypoglycemia levels.

	Угрожающее значение концентрации глюкозы (ADA, IHSG, IDF, AACE). Гипогликемия (NICE)	Клинически значимая гипогликемия	Тяжелая гипогликемия
ADA	ГК ≤ 3,9 ммоль/л (≤ 70 мг/дл). Уровень 1	ГК < 3,0 ммоль/л (< 54 мг/дл). Уровень 2	Нет специфического порогового значения глюкозы. Уровень 3
IHSG	ГК ≤ 3,9 ммоль/л (≤ 70 мг/дл). Уровень 1	ГК < 3,0 ммоль/л (< 54 мг/дл). Уровень 2	Нет специфического порогового значения глюкозы. Уровень 3
IDF	ГК 3,0–3,9 ммоль/л (54–70 мг/дл)	ГК ≤ 3,0 ммоль/л (≤ 54 мг/дл)	Н/П
AACE	ГК < 3,9 ммоль/л (< 70 мг/дл) с клиническими проявлениями или без них	Н/П	Требуется помощь другого человека
NICE	Н/П	Н/П	Н/П

По определению **Американской диабетической ассоциации**, гипогликемия – это состояние, характеризующееся:

- нейрогликопеническими и/или нейрогенными симптомами;
- низкой концентрацией глюкозы в плазме;
- облегчением симптомов после введения углеводов.

Гипогликемия присутствует при любых эпизодах, сопровождающихся патологическим снижением концентрации глюкозы в плазме, которые подвергают пациента потенциальному риску. Критическим уровнем глюкозы, который может вызвать симптомы гипогликемии у пациентов, получающих инсулин или препараты, стимулирующие секрецию инсулина, является $\leq 3,9$ ммоль/л (≤ 70 мг/дл).

Классификация гипогликемий при СД:

- тяжелая – требуется помощь другого лица; с потерей сознания или без; независимо от уровня глюкозы крови;
- симптоматическая – типичные симптомы, низкий уровень глюкозы крови; не требуется помощь другого лица;
- бессимптомная – нет типичных симптомов, но уровень глюкозы крови низкий;
- ложная – типичные симптомы гипогликемии, уровень глюкозы крови выше 3,9 ммоль/л;
- возможно симптоматическая – типичные симптомы гипогликемии, измерение глюкозы крови не проводилось.

Очень часто гипогликемии проходят бессимптомно. Согласно данным CGM-мониторинга, бессимптомные гипогликемии характерны для пациентов на инсулинотерапии:

- 63% пациентов при СД 1-го типа и 47% при СД 2-го типа имели бессимптомные гипогликемии по данным CGM (n=70); большинство (74%) произошло в ночное время.

- 83% эпизодов гипогликемии, по данным CGM, не были распознаны пациентами с СД 2-го типа (n=31); 54% эпизодов гипогликемии были ночными, ни один из которых не был распознан.

Гипогликемия и механизмы защиты (рис. 2). Основной блок происходит на уровне активации симпатической нервной системы, что приводит к нарушению распознавания пациентом гипогликемий. Этапность развития и прогрессирования гипогликемии:

- 4,4 ммоль/л – снижение секреции инсулина;
- 3,9 ммоль/л – увеличение секреции глюкагона, кортизола, эпинефрина;
- 2,8 ммоль/л – сердцебиение, потливость;
- 2,2 ммоль/л – нарушение когнитивных функций, спутанность сознания;
- 1,1 ммоль/л – гибель нервных клеток.

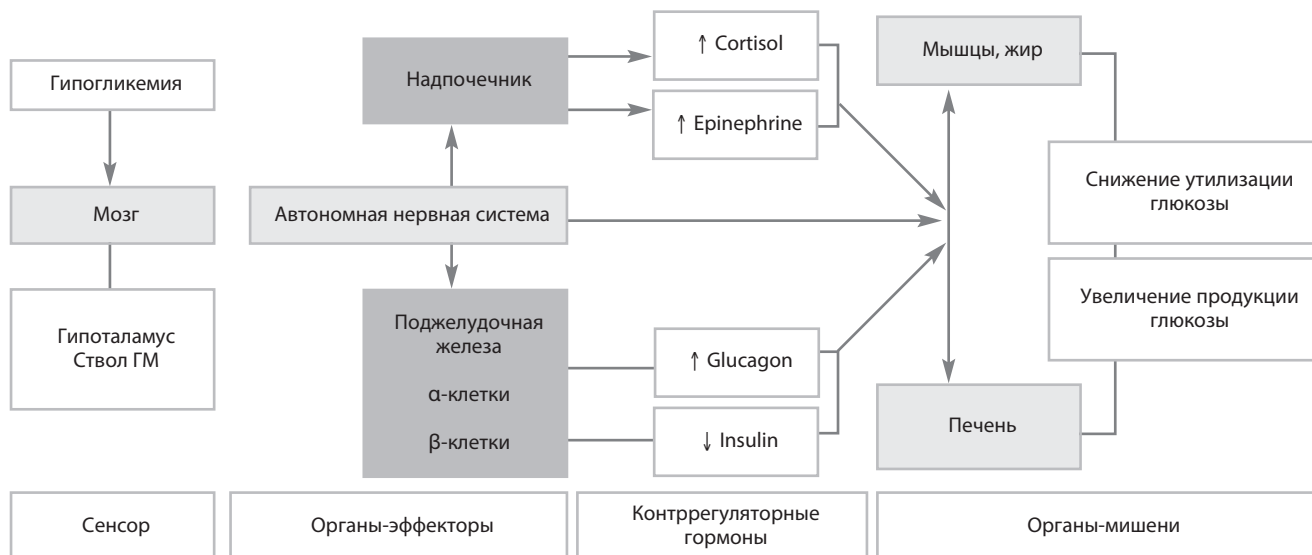
Частые гипогликемии приводят к адаптации клеток и развитию недостаточности ответа автономной нервной системы. Нераспознанные гипогликемии встречаются у 8–9% пациентов с СД 2-го типа, в основном у пациентов с хорошим контролем, и приводят к 9-кратному увеличению тяжелых гипогликемий. В исследованиях, применявших метод непрерывного мониторинга гликемии, асимптоматические гипогликемии встречались у 47–56% пациентов. Это говорит о том, что нераспознанные гипогликемии встречаются у пациентов с СД 2-го типа гораздо чаще, чем принято считать.

Гипогликемии и качество жизни:

- краткосрочные последствия: неприятные симптомы (и потенциально опасные ситуации), связанные с эпизодами гипогликемии, комплаентность, компенсация;
- долгосрочные последствия: модель «страха гипогликемий» с отрицательными последствиями на качество жизни пациента.

Пациенты, подверженные гипогликемиям, склонны к развитию беспокойства и панических атак. Во избежание

Рис. 2. Гипогликемия и механизмы защиты.
Fig. 2. Hypoglycemia and protective mechanisms.



этого состояния некоторые пациенты не принимают терапию, другие – переадают.

Гипогликемия и когнитивные функции. Когнитивные функции ухудшаются при уровне глюкозы в крови <3,0 ммоль/л:

– постепенно нарушается решение комплексных задач:

- память и внимание;
- концентрация/абстрактное мышление;
- быстрое принятие решений;
- координация движений глаз и рук;
- когнитивная функция не полностью восстанавливается в течение некоторого времени после гипогликемии.

Социально-экономические последствия нетяжелой симптоматической гипогликемии при СД 2-го типа (Франция, Германия, Великобритания, США):

– *прямые затраты* – увеличение стоимости лечения:

- на 5,6 больше тест-полосок в течение 7 дней после перенесенного эпизода;
- риск введения неоптимальной дозы инсулина (25% пациентов сокращают дозу);
- 25% обращаются за медицинской помощью после перенесенного эпизода;
- дополнительные расходы, связанные со специальными продуктами, дополнительными тест-полосками и транспортом: £16,42/мес;

– *косвенные затраты* – снижение производительности:

- снижение производительности труда: £10–60 – за перенесенный период;
- после перенесенной дневной гипогликемии 18% теряют в среднем 10 ч рабочего времени, 24% пропускают совещание/не укладываются в установленные часы;
- после перенесенной ночной гипогликемии 23% опаздывают/не приходят на работу, 32% пропускают совещание/не укладываются в установленные сроки, теряют 15 ч рабочего времени.

К факторам, **приводящим к развитию лекарственной гипогликемии**, следует отнести:

- возраст: пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями (нарушение функции почек или печени, надпочечниковая недостаточность, желудочно-кишечные заболевания, недостаточное обучение пациента);
- образ жизни: прием алкоголя без соответствующего приема пищи, физическая нагрузка, пропуски или запаздывание еды;
- препараты: салицилаты (>4 г в сут), сульфаниламидные антибиотики, трициклические антидепрессанты, фенилбутазон, варфарин, фибраты, ингибиторы оксидазы моноамина, пентамидин, ацетаминофен, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β-адреноблокаторы.

Эдинбургская шкала гипогликемии включает 11 наиболее часто описываемых **симптомов гипогликемии**:

- вегетативные: повышенная потливость, ощущение сердцебиения, дрожь, чувство голода;

- нейрогликопенические: спутанность сознания, необычное поведение, затрудненная речь, нарушение координации движений;
- общее недомогание: головная боль, тошнота.

К **осложнениям и последствиям тяжелой гипогликемии** следует отнести повышение риска нарушения ритма сердца (патологическое удлинение сердечной реполяризации, внезапная смерть) и прогрессирующую нейрогликопению (когнитивные нарушения, необычное поведение, судороги, кома, смерть мозга).

Исходя из всего вышесказанного, важно отметить, что для **управления СД** необходим строгий контроль глюкозы и HbA_{1c}. Это единственный путь оценки качества лечения. Также очень важно активно выявлять гипогликемии, так как они лежат в основе декомпенсации СД, недостижения целевых параметров и формирования многочисленных осложнений. Возможность оперативно измерить уровень глюкозы зачастую является вопросом жизни и смерти, и благодаря персональным глюкометрам, появившимся в конце 1980-х годов, этот вопрос успешно решается в пользу жизни.

Как раз, говоря о глюкометрах, профессор Т.Ю. Демидова выделила современный умный прибор Контур Плюс Уан (Contour Plus One, Ascensia Diabetes Care). Он интегрируется с бесплатным мобильным приложением Contour Diabetes, которое содержит интуитивно понятные функции, помогающие взять под контроль СД. Оно позволяет просматривать результаты измерения уровня глюкозы, редактировать метки приема пищи и типа еды, при этом изменить результат, время и дату невозможно. Также пациенты могут просматривать необходимую дозу инсулина и/или потребление углеводов вместе с показателями глюкозы, чтобы оценить их взаимосвязь в одном простом представлении. Все отчеты можно отправить на электронную почту или распечатать. А для просмотра результатов удаленно, например для родителей, следящих за здоровьем своего ребенка, или, наоборот, для людей, беспокоящихся за состоянием своих пожилых родителей, есть удобная функция «Удаленный контроль». Также Контур Плюс Уан имеет новую технологию взятия образца «Второй шанс» (Second Chance), что позволяет добавить кровь на ту же полоску, если первого образца крови было недостаточно. Для этого время нанесения крови продлено до 60 с. А функция «Умная подсветка» мгновенно сообщает, что показание уровня глюкозы в крови находится в пределах диапазона целевого значения (зеленый цвет), выше диапазона (желтый цвет) или ниже (красный цвет). В лабораторных и клинических условиях прибор продемонстрировал высокую точность*.

В **заключение** своего доклада профессор Т.Ю. Демидова отметила, что сегодняшние возможности ликвидации гипогликемических состояний с помощью современной глюкометрии существенно облегчаются и расширяются. Очень важно, чтобы врачи-специалисты об этом знали и своевременно доносили эту информацию до своих пациентов.

*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. J Diabetes Sci Technol 2017; 11 (4): 736–43.

«Значение методов самоконтроля в управлении рисками у пациентов с сахарным диабетом. Фокус на гипогликемию и сердечно-сосудистый риск»

Тему методов самоконтроля, а именно в управлении рисками у пациентов с СД, продолжила доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России **О.Д. Остроумова**. А начала она свой доклад с фразы: **«Важно не то, что Ваш пациент делает при Вас. Важно то, что он будет делать, когда Вас рядом нет»**. Для этого с пациентом очень важно выстроить хорошие партнерские отношения. Есть 2 варианта общения «врач-пациент»:

• Назидание:

– Я знаю, что делать. Слушайте внимательно меня. Вы должны принимать...

• Отношение на равных:

– Вам предстоит серьезное и длительное лечение. Вы готовы к этому?

– Давайте согласуем план лечения. Вы согласны с таким планом?

– Дальше все будет зависеть от Вас, от Вашего настроения и самодисциплины. Что Вы готовы изменить в первую очередь?

Чтобы пойти по второму варианту отношений следует выделить несколько моделей:

• Коллегиальная модель.

– *Путь №1*. Вы продолжаете пропускать приемы препарата, принимаете курсы, ждете симптомы. Результат: осложнения и ухудшение самочувствия. Возможна госпитализация с разными исходами.

– *Путь №2*. Вы начинаете ежедневно принимать препараты, измерять уровень глюкозы в крови и артериального давления (АД), контролировать свое питание и двигательную активность. Результат: снижаются риски развития осложнений. То есть пациент принимает решение вместе с врачом.

• Контрактная модель. При этом заключается устный контракт: «Врачи сделали свой вклад в Ваше здоровье (реанимация, операция, подпор терапии), но это только 50% и все это абсолютно бесполезно, если не принимать лекарства, действующие на причины заболевания и улучшающие прогноз. Остальная ответственность – принимать лекарства и контролировать состояние здоровья – Ваша!».

Также для повышения осознанности и ответственности пациента выделяют **«волшебные слова»**:

– Почему необходимо контролировать уровень глюкозы, АД, липидный профиль..?

– Для чего принимать этот препарат..?

– Это нужно не только для того, чтобы сейчас.., а и для того, чтобы завтра...

– Вы готовы..?

– Вы согласны, что..?

– Я готов помочь Вам подобрать самое лучшее и подходящее...

– Индивидуальный подход к пациенту...

– Дальше все в Ваших руках...

Маркеры успешной коммуникации:

– Односторонняя коммуникация. Врач дает пациенту исчерпывающую информацию – пациент показывает, что все понял (кивает, соглашается) – врач уверен, что качественно выполнил свою работу, уверен, что пациент все понял.

– Двусторонняя коммуникация. Врач проверяет и убеждается, что пациент его понял и готов выполнять рекомендации.

Запрос обратной связи от пациента:

– Что самое главное вы поняли из нашей встречи?

– Какой результат лечения мы хотим получить?

– Что лично вы будете делать для этого?

– Какие первые шаги сделаете уже сегодня?

Так, что важно для самих пациентов? Что говорят наши пациенты?

• Что хотят... (приобрести, сохранить):

– жить, а не выживать;

– принимать минимум лекарств;

– продолжать работать;

– сохранить активность – ездить с семьей в отпуск, хобби и пр.

– чувствовать себя здоровым;

– сделать все возможное для..;

– сохранить эмоциональный комфорт;

– воспитывать (поднимать) детей, внуков;

– сохранить умственные способности;

– сохранить красоту.

• Чего НЕ хотят... (потерять, получить):

– умереть раньше времени;

– стать обузой для семьи, потерять независимость;

– долго находиться на больничном, потерять заработок/работу;

– чувствовать себя больным;

– потерять уверенность в завтрашнем дне, потерять возможность выбора;

– испытывать неудобства от побочных эффектов лекарств;

– ограничивать себя в привычном образе жизни, питании, хобби;

– чтобы заболевание контролировало их жизнь;

– стать зависимым от обследований и врача, часто ходить в поликлинику;

– потерять семью.

Также пациентам с СД важно напомнить основные цели терапии, к которым относятся (рис. 3):

– увеличение продолжительности жизни (снижение смерти, прежде всего от сердечно-сосудистых осложнений);

– улучшение качества жизни (снижение инвалидизации).

Фокус на гипогликемию и сердечно-сосудистый риск нашел свое отражение в современных рекомендациях, опубликованных совместно кардиологами (European Society of Cardiology) и эндокринологами (European Association for the Study of Diabetes) в 2019 г. (рис. 4).

Изменение образа жизни: контроль гликемии, АД, липидного профиля, оценка сердечно-сосудистого риска.

Рис. 3. Сценарий разборов вопросов пациента на школе пациентов.
Fig. 3. Scenario of patient questions review for patient education programs.

Почему именно этот препарат (метод лечения, метод контроля)?		
Вопросы или сомнения пациента		Ответы врачей. 5 причин
1. А это поможет?	→	1. «Эффективность»
2. Не навредит?	→	2. Безопасность
3. Удобно?	→	3. Удобство
4. Экономно?	→	4. Экономика
5. Кто-то уже пробовал?	→	5. Опыт применения

Такая структура может стать сценарием разборов вопросов от пациентов на школе пациентов.

Рис. 4. Гипогликемия и сердечно-сосудистые события.
Fig. 4. Hypoglycemia and cardiovascular events.



- Использование антиагрегантов:
 - аспирин (75–100 мг/сут). Для первичной профилактики может рассматриваться у пациентов с СД с очень высоким / высоким риском при отсутствии явных противопоказаний;
 - рекомендовать сопутствующий ингибитор протонной помпы при назначении аспирина;
 - следует продолжать двойную антиагрегантную терапию после 12 мес приема в течение 3 лет у больных СД и очень высоким риском при отсутствии риска кровотечений;
 - новые оральные антикоагулянты в настоящее время предпочтительнее варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий;
 - **избегать гипогликемий** (могут вызвать аритмии).
- Очень важно также выделить **факторы риска развития лекарственно-индуцированной гипогликемии**. К ним относятся:
 - пожилой и старческий возраст;
 - снижение скорости клубочковой фильтрации;
 - печеночная недостаточность (снижение глюконеогенеза);
 - снижение потребления пищи (недостаточное потребление глюкозы), чрезмерное потребление алкоголя (снижение глюконеогенеза, недостаточное потребление пищи);
 - одновременный прием нескольких лекарственных средств, которые могут привести к гипогликемии (препараты сульфонилмочевины и инсулины);

– для пациентов с СД 1-го типа к описанным выше факторам риска добавляются потребление кофеина, нарушение сна, чрезмерные физические нагрузки.

Группы лекарственных средств, наиболее часто вызывающие гипогликемию:

- Хинолоны (32 публикации, 826 пациентов). Больше всего сообщений о развитии гипогликемии на фоне лечения гатифлоксацином. Механизм его гипогликемического действия связан с повышением уровня инсулина и снижением уровня глюкозы крови, которые возникают гораздо чаще, чем при использовании других хинолонов. Другие фторхинолоны вызывают гипогликемию косвенно, через АТФ-блокаду в калий-зависимых каналах в β-клетках поджелудочной железы, которые регулируют приток кальция, что повышает высвобождение инсулина. Данный эффект является дозозависимым. Кроме увеличения секреции инсулина из поджелудочной железы, фторхинолоны также способны потенцировать действие различных сахароснижающих средств, например препаратов сульфонилмочевины. Данный побочный эффект не зависит от дозы и проявляется обычно в течение первых 3 дней терапии, провоцируя малосимптомные эпизоды гипогликемии.
- Пентамидин (29 публикаций, 330 пациентов) – степень достоверности была средней.
- Хинин (30 публикаций, 326 пациентов) – степень достоверности была средней.
- β-Адреноблокаторы (49 публикаций, 131 пациент) – доказательность связи была низкая. Лечение неселек-

Рис. 5. Функция «Мои тенденции» в мобильном приложении Contour Diabetes.

Fig. 5. "My Trends" option of the Contour Diabetes mobile application.

Предусмотрены 4 группы тенденций и 14 тенденций

Последние	Последние высокие
	Последние низкие
Время приема пищи	Высокие натошак
	Низкие натошак
	Высокие перед обедом
	Низкие перед обедом
	Высокие перед ужином
	Низкие перед ужином
	Высокие после ужина
	Низкие после ужина
День недели	Высокие по дням недели
	Низкие по дням недели
Критические	Критически высокие
	Критически низкие

тивными β-адреноблокаторами в большей степени ассоциировано с возникновением гипогликемии как у больных СД, так и у пациентов без него. У больных, получающих β-адреноблокаторы, единственным признаком гипогликемии может оказаться повышенное потоотделение. Прямое потенцирование эффектов инсулина, что выражается увеличением использования глюкозы на периферии и ингибированием липолиза.

– Ингибиторы АПФ (11 публикаций, 129 пациентов) – доказательность связи была низкая. Механизм гипогликемии: увеличение чувствительности тканей к инсулину. Под воздействием ингибиторов АПФ увеличивается концентрация циркулирующих кининов. Особенно важно увеличение брадикининов, что также повышает чувствительность тканей к инсулину. В 11 публикациях выявлена взаимосвязь приема ингибиторов АПФ с развитием гипогликемии, в большинстве из них использовался каптоприл. Первый случай индуцированной каптоприлом гипогликемии был зафиксирован в 1985 г. Так как терапия ингибиторами АПФ улучшает прогноз при ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и при СД, на сегодняшний день не рекомендуется прекращать терапию ингибиторами АПФ при развитии гипогликемии у пациентов с факторами риска ее возникновения.

- Инсулиноподобный фактор роста (6 публикаций, 65 пациентов) – доказательность связи была очень низкая.
- Цибензолин – степень достоверности была средней.
- Индометацин – степень достоверности была средней.
- Артесунат – доказательность связи была низкая.
- Литий – доказательность связи была низкая.
- Пропоксифен и декстропропоксифен – доказательность связи была низкая.
- Этанол.
- Сульфаметоксазол.

Общие принципы профилактики. Представляется крайне важной задачей повышение уровня информированности врачей, среднего медицинского персонала, пациентов и членов их семей о проблеме лекарственно-индуцированной гипогликемии. Врачам необходимо постоянно совершенствовать свои знания о фармакогенетике, фармакодинамике и потенциальных лекарственных взаимодействиях. Выбор препаратов должен осуществляться с учетом возможных рисков развития неблагоприятных побочных реакций, предпочтение следует отдавать тем препаратам, которые имеют наименьший риск их развития. Необходим также мониторинг уровня глюкозы в плазме крови до начала лечения и с определенной периодичностью на фоне проводимой терапии!

Для повышения приверженности терапии и самоконтроля в настоящее время используются новые различные технологии и приборы. К таковым относится умная система Контур Плюс Уан (Contour Plus One, Ascensia Diabetes Care). Состоит она из 4 компонентов: тест-полосок, самого глюкометра, приложения на телефоне и Cloud (Облако Контур, где хранится вся собираемая информация). Как говорила ранее профессор Т.Ю. Демидова, это устройство интегрировано с удобным и совершенно бесплатным мобильным приложением Contour Diabetes. Функция «Мои тенденции» (рис. 5) позволяет определить тренды уровня глюкозы крови в крови и уведомляет пациентов о возможных причинах, благодаря чему пациенты лучше понимают свое состояние. Определение тенденций позволяет пациентам принимать более осознанные решения о питании, физических нагрузках и других аспектах образа жизни.

В заключение всей темы профессор О.Д. Остроумова еще раз отметила, что самоконтроль уровня гликемии крайне важен для повышения приверженности пациента лечению, улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности за счет снижения сердечно-сосудистых осложнений СД.

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: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X

Остроумова Ольга Дмитриевна – проф., д-р мед. наук, зав. каф. терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2021



IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов

«ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

- **ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:**
22–25 сентября 2021 года
- **МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:**
г. Москва,
Здание Российской академии наук
(Ленинский проспект, дом 32А)
- **Конгресс будет заявлен
к аккредитации в системе НМО**

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

1. Эпидемиология эндокринных заболеваний.
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в медицинской науке и практике врача-эндокринолога. Вопросы медико-социальной реабилитации больных с эндокринными заболеваниями.
3. Эндокринология будущего – превентивная, предсказательная, персонализированная медицина в XXI веке.
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику.
5. Орфанные заболевания в России.
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета.
7. Помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт.
8. Специализированная медицинская помощь детям и подросткам с сахарным диабетом в Российской Федерации. Структурированные программы обучения.
9. Сердечно-сосудистые риски и безопасность сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом. Эндоваскулярные технологии в диагностике и лечении сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Эндоваскулярные вмешательства на периферических артериях, принципы сахароснижающей и кардиотропной терапии у больных в периоперационном периоде, выбор тактики обследования и лечения больных.
10. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с СД 2 типа и коморбидной патологией почек с сопутствующей патологией.
11. Проблемы лекарственных взаимодействий в практике врача-эндокринолога.
12. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема. Современные подходы к коррекции ожирения и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Место бариатрической хирургии в лечении ожирения и его осложнений.
13. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний. Опухоли гипофиза. АКТГ-зависимый гиперкортицизм.
14. Опухоли надпочечников. Адренокортикальный рак. Феохромоцитома. Макронодулярная гиперплазия. Множественные эндокринные неоплазии.
15. Первичный и вторичный гиперпаратиреоз.
16. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения эндокринных заболеваний в практическое здравоохранение.
17. Разработка и оптимизация стандартов диагностики и лечения опухолей органов эндокринной системы.
18. Представление проектов национальных клинических рекомендаций.
19. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной и околощитовидных желез. Высокодифференцированный рак щитовидной железы.
20. Междисциплинарный подход к лечению эндокринной офтальмопатии у пациентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы.
21. Междисциплинарная интеграция эндокринологов и специалистов других областей.
22. Радионуклидная диагностика и терапия эндокринных заболеваний.
23. Остеопороз и остеопении: причины и механизмы развития, оценка эффективности профилактики и инновационные подходы в лечении больных остеопорозом.
24. Дефицит витамина D у детей и взрослых и его место в развитии патологии эндокринной системы.
25. Высокотехнологическая медицинская помощь в детской эндокринологии. Пренатальная генетическая диагностика.
26. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная патология.
27. Репродуктивная медицина: передовые технологии в гинекологии и андрологии. ВРТ, предимплантационная генетическая диагностика эмбрионов.
28. Эндокринная гинекология. Хирургические методы в лечении эндокринного бесплодия, синдрома поликистозных яичников, нарушений развития пола.
29. Мультидисциплинарный подход в оказании помощи при нарушениях половой дифференцировки и полового развития.
30. Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования в эндокринологии, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Официальный сайт мероприятия:

WWW.RAE-ORG.RU

Онлайн-трансляция на телекоммуникационной площадке

WEBINAR.RAE-ORG.RU

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 ONE¹⁾

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