

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

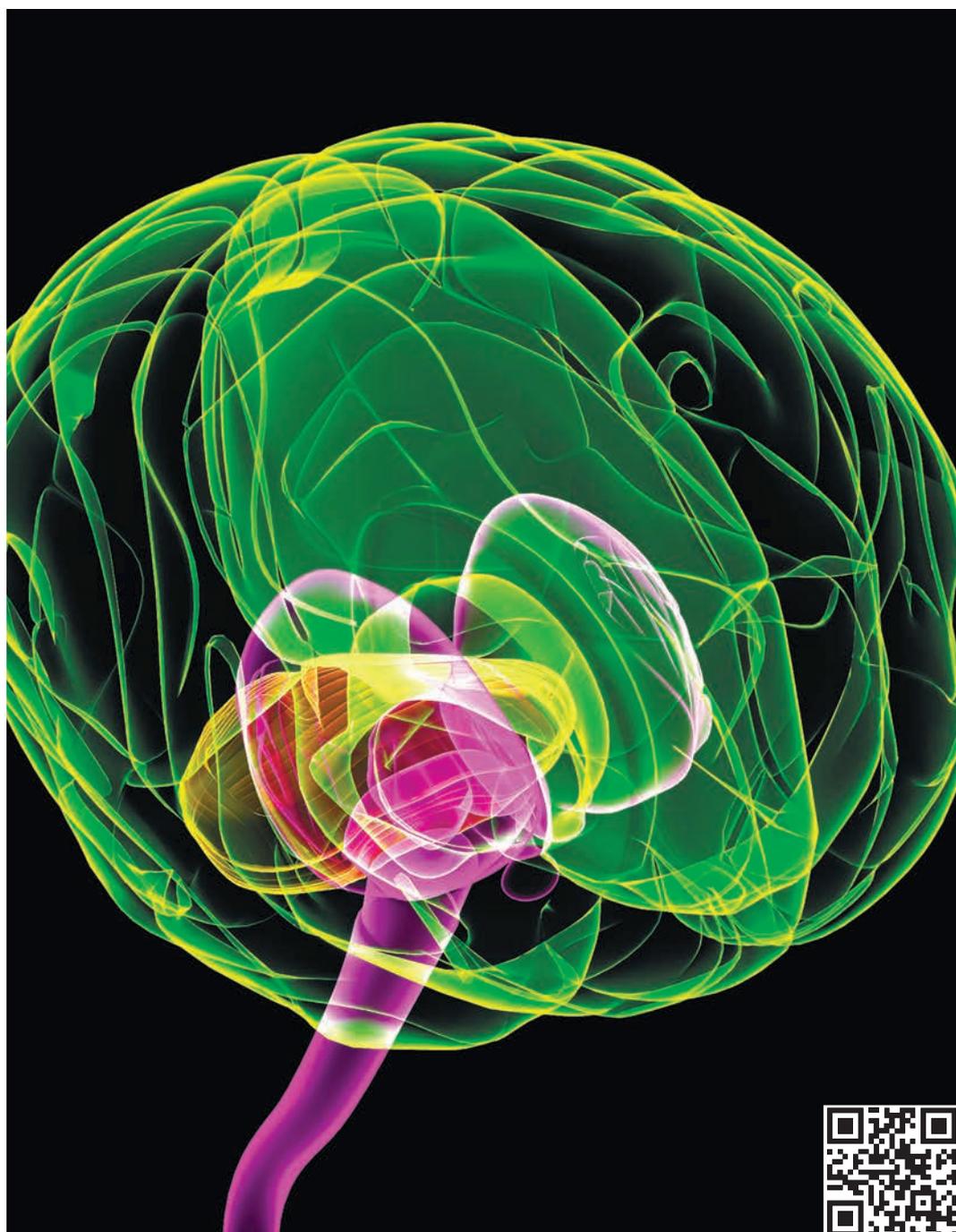
Особенности использования пероральных сахароснижающих препаратов, преимущества и специфика ингибитора натрий-глюкозного транспортера 2 типа, место биосимиляров инсулина в клинической практике, безопасность при использовании в инсулиновых помпах

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Опухоли щитовидной железы: связь с дефицитом микроэлементов, ожирением и инсулинорезистентностью; методы оценки злокачественного потенциала узлов и подходы к лечению

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Трудности верификации остеомиелита на фоне диабетической остеоартропатии; диабетическая кардиомиопатия: особенности патогенеза, инсулинорезистентность как возможная терапевтическая мишень



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Федоскова Т.Г., д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Гепле Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMJ

№ 1, 2022

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>**главный редактор**

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

**техническая поддержка
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 40 000 экз. Заказ № 310456

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции**Правила оформления статей, представляемых**к публикации в «PMJ», указаны на сайте
<https://www.rmj.ru>Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,426

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

25.03.2022

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Клиническая значимость патогистологического
исследования при остеомиелите костей стопы
у пациентов с диабетической остеоартропатией***Е.П. Бурлева, Ю.В. Бабушкина, Л.Н. Зайцева* 3**Применение биосимиляров инсулиновых
аналогов аспарт и лизпро в помпе***Е.Н. Саверская, Т.Э. Елтышева, Д.С. Карпов,
М.П. Коробкина, П.Г. Заикин* 9

ОБЗОРЫ

**Структурные и функциональные особенности
изменения миокарда в патогенезе диабетической
кардиомиопатии при сахарном диабете 1 типа***А.Е. Гольдшмид, Н.А. Балакшина, Ю.С. Еремина,
И.В. Полубояринова, В.В. Фадеев* 15**Преимущества ингибирования
натрий-глюкозного котранспортера 1 типа
в повседневной клинической практике***Е.С. Малолеткина, В.В. Фадеев* 20**Опухоли щитовидной железы, микроэлементы,
ожирение и инсулинорезистентность:
есть ли взаимосвязь?***Л.В. Квиткова, А.С. Халимова* 26**Методы оценки злокачественного
потенциала узлов щитовидной железы***Ю.С. Соломадин, Ю.П. Сыч, В.В. Фадеев* 31

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Гипофосфатазия: семейный
случай редкого заболевания***Е.С. Романенко* 36**Возможность влияния на многофакторность
развития гликемии при сахарном диабете 2 типа
комбинированным сахароснижающим
препаратом***А.В. Зилов, А.С. Фокина, В.В. Фадеев* 41

Глубокоуважаемые коллеги!



Перед вами очередной номер «РМЖ», посвященный актуальным проблемам эндокринологии, в первую очередь сахарному диабету (СД) и заболеваниям щитовидной железы.

Проблематика СД регулярно обсуждается на страницах журнала в разных ее аспектах. В данном номере мы попытались собрать материалы, касающиеся особенностей патогенеза и морфологии осложнений СД, таких как синдром диабетической стопы и поражение миокарда. В номер вошли материалы по особенностям использования пероральных сахароснижающих препаратов и пришедших в клиническую практику в последнее время биосимиляров инсулина.

Как известно, в последние годы существенно меняется подход к выбору гипогликемических препаратов при СД 2 типа. Ряд представителей агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (НГЛТ2) признаны «болезньмодифицирующими» препаратами, которые должны назначаться в любом случае при наличии высокого риска или уже имеющихся атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы, хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности. В номере подробно обсуждена специфика ингибитора НГЛТ2 канаглифлозина, чья уникальная способность блокировать НГЛТ1 отличает его от других препаратов этого класса и дает дополнительные преимущества как в контроле гликемии, так и в кардио-рено-метаболических исходах. Другим, очень интересным с практической точки зрения является комбинированный препарат ингибитора ДПП4 — алоглиптина и представителя тиазолидиндионов — пиоглитазона. О каждом из препаратов мы знаем довольно много, однако совместное использование молекул в единой готовой лекарственной форме существенно дополняет эффекты каждого из компонентов и делает новый препарат уникальным для пациентов с СД 2 типа.

Приход биосимиляров инсулина в практику врачей России в 2019–2020 годах поднял много вопросов о биоэквивалентности, активности и безопасности новых субстанций. Однако сегодня мы уже делимся практическим опытом применения данных препаратов. Представленный материал подтверждает стабильность биосимиляров инсулина аспарт и лизпро при использовании их, в частности, в инсулиновых помпах.

Наша работа с пациентами с СД направлена на сохранение продолжительности и качества жизни. Для этого необходимо не только понимать стратегию и тактику сахароснижающей терапии, но и патогенез, функциональные и структурные нарушения при поражениях органов и систем. Обзор литературы по поражению миокарда при СД 1 типа и оригинальное исследование по проблематике синдрома диабетической стопы посвящены этому научно-практическому аспекту.

Проблемы щитовидной железы активно обсуждаются в современном мире в силу их актуальности и значимости. Связь патологии щитовидной железы с инсулинорезистентностью, различным дефицитом микроэлементов давно обсуждается учеными-клиницистами. Одна из публикаций отражает современное представление о взаимосвязи ожирения, дисбаланса микроэлементов и патологических изменений в щитовидной железе. Еще одна работа посвящена определению злокачественного потенциала узлов щитовидной железы и описывает изменения в тактике ведения пациентов с разной степенью злокачественности. Представленный материал позволяет ориентироваться в современных иммуногенетических маркерах рака щитовидной железы, определять тактику ведения пациентов.

Клинический случай, описывающий семейную гипофосфатазию, завершает данный номер, делая его сбалансированным по представленности оригинальных исследований, обзоров литературы и результатов клинической практики.

Главный редактор РМЖ «Эндокринология»
к.м.н., доцент **Алексей Вадимович Зилов**

Клиническая значимость патогистологического исследования при остеомиелите костей стопы у пациентов с диабетической остеоартропатией

Профессор Е.П. Бурлева¹, Ю.В. Бабушкина², к.м.н. Л.Н. Зайцева¹

¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

²ГАУЗ СО «СОКБ № 1», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить клиническую значимость патогистологического исследования при остеомиелите костей стопы на фоне диабетической остеоартропатии (ДОАП).

Материал и методы: изучены данные 17 пациентов с признаками остеомиелита на фоне ДОАП, а также операционный материал, полученный в ходе резекционных вмешательств. Пациенты исходно разделены на 3 группы: 1-я группа — острый остеомиелит / обострение остеомиелита (n=12); 2-я группа — хронический остеомиелит вне обострения (n=2); 3-я группа — ДОАП + инфекция мягких тканей (n=3). Преимущественные зоны поражения — средний и задний отделы стопы (n=16). Патогистологическое исследование было стандартным — с окраской гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Проведена полуколичественная балльная оценка изменений в препаратах по шкале гистопатологического счета остеомиелита (Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score, HOES), определены ее чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность. Выполнено сопоставление клинического диагноза и морфологического заключения.

Результаты исследования: на основании морфологического исследования выделены 2 группы заболеваний: остеомиелит на фоне ДОАП (n=14; 13 — хронический остеомиелит, 1 — острый остеомиелит) и ДОАП без остеомиелита (n=3). Дано описание этих процессов. Характерной особенностью ДОАП было поражение суставного хряща (дистрофия, истончение и трещины). Остеонекроз, ремоделирование кости и фиброз были присущи как ДОАП, так и остеомиелиту. Клеточная инфильтрация лимфоцитами и полиморфноядерными лейкоцитами, характерная для инфекции, также выявлялась и во время воспалительной фазы ДОАП. Значимым морфологическим критерием острого остеомиелита на фоне ДОАП являлась выраженная нейтрофильная инфильтрация костного мозга (n=1). При хроническом, даже активном, остеомиелите значимых критериев не найдено. При подсчете характеристик по HOES ее чувствительность составила 68,4%, специфичность — 20%, положительная прогностическая ценность — 64,7%, отрицательная прогностическая ценность — 11,8%.

Заключение: с учетом схожей патогистологической картины, особенно в случае хронического остеомиелита, заключение патологии не может являться единственным критерием верификации диагноза остеомиелита на фоне ДОАП. Считаем целесообразным использование патогистологического исследования и HOES для ретроспективной оценки диагностической ценности неинвазивных методов диагностики ДОАП и остеомиелита на фоне ДОАП.

Ключевые слова: диабетическая остеоартропатия, остеомиелит, патогистологическое исследование, морфологическая диагностика, HOES.

Для цитирования: Бурлева Е.П., Бабушкина Ю.В., Зайцева Л.Н. Клиническая значимость патогистологического исследования при остеомиелите костей стопы у пациентов с диабетической остеоартропатией. РМЖ. 2022;1:3–8.

ABSTRACT

Clinical relevance of histopathology in foot osteomyelitis in diabetic osteoarthropathy

E.P. Burleva¹, Yu.V. Babushkina², L.N. Zaytseva¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg

²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg

Aim: to assess the clinical relevance of osteomyelitis histopathology in diabetic osteoarthropathy.

Patients and Methods: clinical data of 17 patients with osteomyelitis in diabetic osteoarthropathy and histological samples collected during surgical resection were studied. At baseline, all patients were divided into three groups. Group 1 included 12 patients with acute osteomyelitis or its flare-up. Group 2 included 2 patients with quiescent chronic osteomyelitis. Group 3 included 3 patients with diabetic osteoarthropathy and soft tissue infection. Middle and posterior portions of the foot were predominantly affected (n=16). Standard histopathology with H&E stain and van Gieson's stain was performed. Semi-quantitative assessment of samples using the Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES), its sensitivity, specificity, the positive and negative prognostic value was determined. Clinical diagnoses and morphological reports were compared.

Results: two groups of conditions were isolated based on histopathology, i.e., osteomyelitis in diabetic osteoarthropathy (n=14: chronic osteomyelitis, n=13, and acute osteomyelitis, n=1) and diabetic osteoarthropathy without osteomyelitis (n=3). A description of these processes was provided. Articular cartilage lesions (e.g., dystrophy, thinning, and cracks) were diabetic osteoarthropathy hallmarks. Osteonecrosis, bone remodeling, and fibrosis were typical for diabetic osteoarthropathy and osteomyelitis. Cellular infiltration with lymphocytes and polymorphonuclear leukocytes (characteristic of infections) was also seen at the inflammatory phase of diabetic osteoarthropathy. Significant neutrophil infiltration of the bone marrow was a relevant morphological criterion of acute osteomyelitis in diabetic osteoarthropathy (n=1).

Meanwhile, no relevant criteria for chronic (even active) osteomyelitis were identified. HOES sensitivity was 68.4%, specificity 20%, positive prognostic value 64.7%, and negative prognostic value 11.8%.

Conclusion: given similar histopathology (particularly in chronic osteomyelitis), the histopathological report cannot be considered a single criterion to verify osteomyelitis in diabetic osteoarthropathy. Both histopathology and HOES should be used to assess retrospectively non-invasive diagnostic tools for diabetic osteoarthropathy and osteomyelitis in diabetic osteoarthropathy.

Keywords: diabetic osteoarthropathy, osteomyelitis, histopathology, morphological diagnosis, Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score.

For citation: Burleva E.P., Babushkina Yu.V., Zaytseva L.N. Clinical relevance of histopathology in foot osteomyelitis in diabetic osteoarthropathy. *RMJ*. 2022;1:3–8.

ВВЕДЕНИЕ

Стопа Шарко, или диабетическая остеоартропатия (ДОАП), описана более двух столетий назад, но она до сих пор является наиболее трудной для диагностики и непредсказуемой по течению формой синдрома диабетической стопы (СДС). ДОАП сопровождается высоким уровнем ампутаций и летальности, а также значительно повышает процент инвалидизации пациентов с СДС [1, 2].

Ошибки в диагностике ДОАП связаны с недостаточной осведомленностью врачей, не специализирующихся на лечении СДС, об этом патологическом состоянии, а также с отсутствием специфичных клинических признаков и тестов лабораторной диагностики [3, 4]. Особую трудность представляет верификация тех форм ДОАП, которые осложнены остеомиелитом [5, 6].

Ряд авторов считает, что «золотым стандартом» диагностики остеомиелита является биопсия кости, так как она обеспечивает получение гистологических и микробиологических данных [7, 8]. Патогистологические изменения являются составной частью нескольких шкал для диагностики остеомиелита у пациентов с сахарным диабетом (СД) [9–11]. Однако, по данным A. Tiemann et al. [12], корреляция между предоперационным клиническим и окончательным патогистологическим диагнозом составляет всего 68%. Ряд авторов указывает на низкую чувствительность и низкую специфичность патогистологического исследования для диагностики остеомиелита на фоне ДОАП, что связано со схожестью некоторых морфологических признаков этих двух процессов [13, 14].

Другой проблемой является субъективность трактовки патоморфологами обнаруженных изменений. Так, в работе A.J. Meur et al. [7] приводятся данные о заключениях 4 врачей-патологов, которым при исследовании 39 образцов ткани требовалось независимо друг от друга исключить, предположить или подтвердить диагноз остеомиелита при СДС. Совпадения результатов были зарегистрированы только в 13 (33,33%) случаях.

Отсутствие стандартизированной оценки морфологических критериев остеомиелита свидетельствует о необходимости разработки четкого, комплексного подхода, основанного на совокупности признаков представленных в балльной, а не в описательной форме. Наиболее объективной считается предложенная A. Tiemann et al. [12] шкала гистопатологического счета остеомиелита (Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score, HOES). Вопрос патогистологических изменений при ДОАП и остеомиелите обсуждается российскими авторами редко. Сведений о применении шкалы HOES в отечественной клинической практике нами в литературе не найдено [15–18].

Цель исследования: оценить клиническую значимость патогистологического исследования при остеомиелите костей стопы на фоне ДОАП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили данные 17 пациентов (9 мужчин и 8 женщин; средний возраст — 49,1 года) с клиническими, лабораторными и инструментальными признаками остеомиелита на фоне ДОАП [18], на основании которых пациенты были направлены на оперативное лечение, а также операционный материал этих пациентов, полученный в ходе резекционных вмешательств.

Из 17 пациентов СД 1 типа был у 6 (средний возраст — 42,2 года, стаж СД 1 типа — 26 лет); СД 2 типа — у 11 (средний возраст — 52,6 года, стаж СД — 9,2 года). Средний стаж ДОАП до развития осложнений составил 2,14 года, но в большинстве случаев признаки осложненной ДОАП проявлялись в течение 1 года. У 4 пациентов остеомиелит развился на фоне хронической ДОАП, у остальных — на фоне острой/подострой ДОАП. Провоцирующими факторами развития артропатии послужили в 2 случаях травмы, в остальных — перенесенная в анамнезе инфекция диабетической стопы.

В зависимости от анамнеза заболевания (тип и стаж СД, наличие/отсутствие язвенных дефектов в анамнезе, наличие/отсутствие оперативных вмешательств, травм в анамнезе), жалоб пациента, местного статуса, лабораторных показателей и данных визуализирующих методик, согласно нашему алгоритму, пациенты исходно разделены на 3 группы [19]: 1-я — острый остеомиелит / обострение остеомиелита (n=12); 2-я — хронический остеомиелит вне обострения (n=2); 3-я — ДОАП + инфекция мягких тканей (n=3). Преимущественными зонами поражения были средний и задний отделы стопы (n=16). При этом у пациентов из 2-й группы имела деформация стоп, в связи чем они были направлены на операцию с целью выполнения артродеза. У пациентов из 3-й группы были признаки инфекции мягких тканей в сочетании с поражением кости, но с низкой клинической вероятностью острого остеомиелита.

Операционный материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине 12–24 ч. Проводили макроскопическое описание резектатов. В каждом случае забирали от 3 до 7 кусочков тканей для проведения стандартного гистологического исследования. Проводка (процесс обезвоживания и пропитки тканей парафином) материала, создание парафиновых блоков, микротомирование и окрашивание срезов с последующим заключением под пленку осуществляли на оборудовании Sakura. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Гистологические препараты исследовали на бинокулярном светооптическом микроскопе Nikon Eclipse 50i при увеличении $\times 5$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$.

Все пациенты пронумерованы от № 1 до № 17. Проведена балльная оценка изменений по HOES [12]. Так же как и авторами этой шкалы, нами были выделены ключевые при-

знаки острого остеомиелита (А-1 — остеонекроз; А-2 — некроз мягких тканей; А-3 — гранулоцитарная инфильтрация) и признаки хронического остеомиелита (С-1 — костный неогенез и фиброз; С-2 — лимфоцитарная, макрофагальная инфильтрация). Для каждого критерия оценивали степень его выраженности по шкале от 0 до 3 баллов. Оценка проведена в полуколичественном режиме, где 0 — нет изменений, 1 — изменения легкие (занята одна треть секционной области); 2 — умеренные (две трети секционной области); 3 — тяжелые (вся область). Сумма баллов А1–А3: ≥ 4 была признаком острого остеомиелита; А1–А3 и С1–С2: ≥ 6 — хронического выраженного (т. е. активного) остеомиелита; С1–С2: ≥ 4 — хронического остеомиелита; С1–С2: ≤ 4 — затухающего остеомиелита; С1–С2: ≤ 1 — отсутствие признаков остеомиелита.

Секционной областью в нашей работе была площадь покровного стекла. Для каждого случая подсчет проведен на 5 препаратах.

В последующем проведено сопоставление клинического диагноза и патогистологического заключения. Определяли чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность шкалы HOES [20, 21].

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы Statistica для Windows Версия 12.0 (Statsoft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании результатов комплексного патогистологического исследования выделены 2 группы заболеваний: остеомиелит на фоне ДОАП и ДОАП без остеомиелита. В группу остеомиелита вошло 14 наблюдений: 13 случаев хронического остеомиелита, 1 случай острого остеомиелита на фоне ДОАП. При остеомиелите в воспалительный процесс вовлекались все структурные элементы кости и окружающие мягкие ткани. Характер и выраженность воспалительной реакции зависели от фазы заболевания.

При остром остеомиелите в костной ткани определялись очаги дистрофии, бесклеточной резорбции и секвестры разной формы. В костномозговых промежутках отмечались очаги и участки нейтрофильных гранулоцитов, полиморфноклеточная инфильтрация стенок сосудов. В окружающих мягких тканях в разной степени было выражено гнойное воспаление (рис. 1).

При хронической форме остеомиелита определяли костные балки неравномерной толщины, мозаичной окраски, часть остеоцитов была с нечеткими контурами. Во всех случаях определялись очаги костной резорбции. Преобладающим вариантом остеолитического процесса был бесклеточный, преимущественно гладкий, в одном наблюдении — пазушный; в отдельных случаях — очаги остеокластической резорбции кости. В костномозговых промежутках очаги и участки созревающей грануляционной ткани, фиброзной ткани; разной степени выраженности инфильтрация из лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток, фибробластов, гистиоцитов; продуктивный васкулит. Наряду с очагами деструкции костной ткани у некоторых пациентов определялись очаги остеогенеза. В окружающих мягких тканях наблюдались участки фиброза с умеренным продуктивным васкулитом, гиперкератоз и акантоз многослойного плоского эпителия (рис. 2).

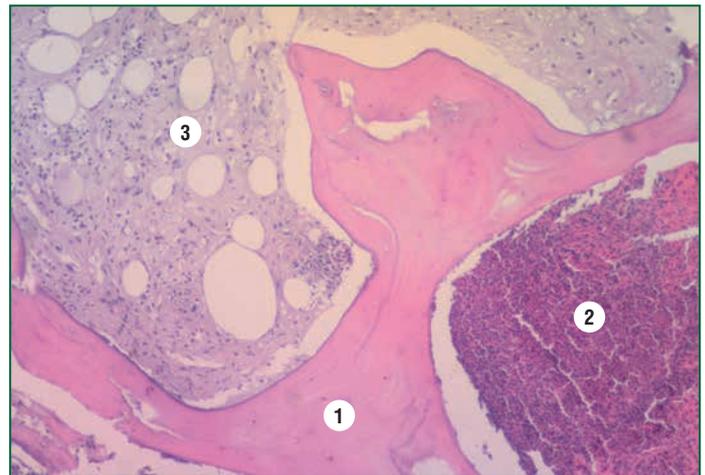


Рис. 1. Острый остеомиелит. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.

1 — костные балки с признаками некробиоза; 2 — в костномозговом промежутке густая нейтрофильная инфильтрация; 3 — отек и небольшая полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация в костномозговом промежутке

При обострении хронического остеомиелита на этом фоне определялись очаги полиморфноклеточной инфильтрации с большим или меньшим количеством нейтрофилов, с участками нейтрофильной инфильтрации. Параллельно в окружающих тканях было выявлено разной степени выраженности воспаление (рис. 3).

К ДОАП без признаков остеомиелита были отнесены 3 случая. Морфологическими субстратами заболевания являлась дистрофия и в той или иной степени выраженности регенераторный процесс. При ДОАП развивалась асептическая деструкция костной ткани (дистрофия, очаги бесклеточной и клеточной резорбции костной ткани) и очаги остеогенеза. В костномозговых промежутках обнаружена соединительная ткань с мононуклеарной инфильтрацией. Характерным для ДОАП было поражение суставного хряща (дистрофия, истончение и трещины) (рис. 4).

После проведения патогистологического счета получены следующие результаты (см. таблицу).

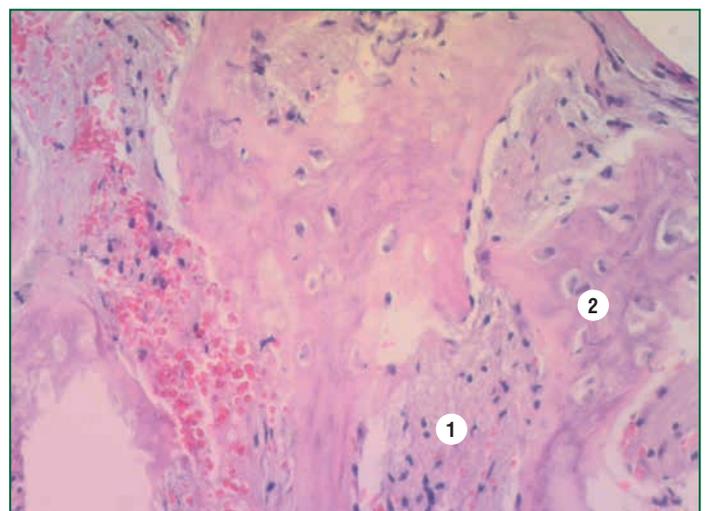


Рис. 2. Хронический остеомиелит. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

В костномозговых промежутках: 1 — фиброз и полиморфноклеточная инфильтрация; 2 — очаг остеогенеза

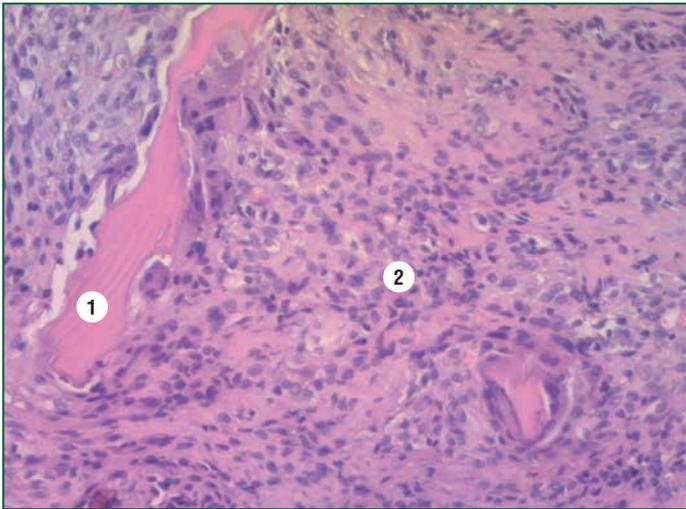


Рис. 3. Хронический остеомиелит, стадия обострения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.
1 — некробиоз костных балок, очаги бесклеточной и остеокластической резорбции; 2 — в костномозговых промежутках фиброз и полиморфноклеточная инфильтрация с нейтрофилами

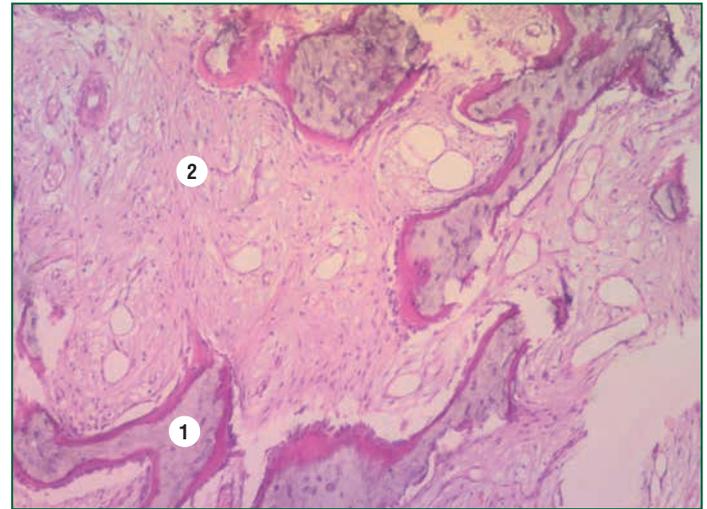


Рис. 4. Диабетическая остеоартропатия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.
1 — костные балки неравномерной толщины с признаками некробиоза, очагами бесклеточной резорбции; 2 — в костномозговых промежутках умеренный фиброз и небольшая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация

Таким образом, выявлено, что в 13 случаях по шкале НОЕС у пациентов были признаки обострения хронического остеомиелита (сумма баллов А1–А3 и С1–С2 от 5 до 10), в 1 случае — острый процесс (сумма баллов А1–А3 ≥ 4), в 1 случае — затухающий остеомиелит (сумма С1–С2 — 2), в 2 случаях — хронический остеомиелит вне обострения (сумма С1–С2 — 4–5). При анализе таблицы и подсчете характеристик шкалы ее чувствительность составила 68,4%, специфичность — 20%, положительная прогностическая ценность — 64,7%, отрицательная прогностическая ценность — 11,8%.

При сопоставлении клинического диагноза и патогистологического заключения мы получили следующие результаты. Пациенты из 1-й группы были разделены на 2 подгруппы: 1а — острый остеомиелит ($n=2$) и 1б — обострение хронического остеомиелита ($n=2$). В подгруппу 1а вошли пациенты, которые имели вероятные клинические признаки остеомиелита: глубокий язвенный дефект с гнойным отделяемым, видимая кость в ране, в 1 случае — гнойное отделяемое из кости. Маркеры воспаления (СОЭ и С-реактивный белок (СРБ)) были значимо повышены в обоих случаях. В первом случае деструкция таранной кости, видимая при рентгенографии, привела к деформации стопы и формированию ее подвывиха. Яркая клиническая картина не потребовала использования дополнительных визуализирующих методик. С учетом высокой вероятности остеомиелита проведено оперативное вмешательство — резекция кости. Клинический и патоморфологический диагноз: острый остеомиелит. В последующем, через 6 мес. пациентке выполнена реконструктивная операция с формированием артродеза. Второму пациенту проведена МРТ-диагностика, выявлена совокупность МР-симптомов, характерных для остеомиелита. Выполнено оперативное вмешательство — резекция кубовидной кости в связи с ее пролабиранием на подошвенную поверхность «стопы-качалки». Клинический диагноз: острый остеомиелит. Патоморфологический диагноз: обострение хронического остеомиелита. Расхождение диагнозов не повлияло на тактику ведения пациента.

Практически все пациенты подгруппы 1б (9 из 10) имели язвенные дефекты стопы. Глубокие язвы зафиксированы у 8 пациентов, однако положительный тест на зондирование кости зарегистрировали только у половины из них ($n=4$). Только 1 пациент не имел язвенного дефекта, но значимое повышение маркеров воспаления в сочетании с развитием острой почечной недостаточности послужило поводом для ампутации стопы по Шопару. Маркеры воспаления также были значимо повышены у половины пациентов этой группы ($n=5$). Совокупность МРТ-критериев не исключала наличие остеомиелита во всех случаях. Высокая вероятность остеомиелита в сочетании с деформацией стопы потребовали выполнения оперативного вмешательства.

Совпадение клинического и патогистологического диагнозов было в этой подгруппе в 9 случаях из 10. Еще в 1 случае при гистологическом исследовании был выявлен затухающий остеомиелит или ДООП. Клинически у этого пациента имелся глубокий язвенный дефект с положительным тестом на зондирование кости. Однако маркеры воспаления не были повышены, а совокупность МРТ-симптомов была недостаточно убедительна в плане остеомиелита. Пациенту были выполнены хирургическая обработка раны и интраоперационная биопсия кости.

Оба пациента из 2-й группы (хронический остеомиелит) не имели язвенных дефектов, маркеры воспаления повышены не были. На МРТ выявлен отек костного мозга, одинаково характерный для остеомиелита и активной артропатии. Так как пациенты имели деформации, затрудняющие ходьбу, им проведены резецирующие операции с формированием артродеза. Совпадение клинического диагноза с патоморфологическим было только в одном случае. У второго пациента обнаружены патоморфологические признаки обострения хронического остеомиелита с явлениями выраженного остеонекроза.

В 3-й группе (ДООП, осложненная инфекцией мягких тканей) все пациенты имели глубокий язвенный дефект, в 1 случае был положительным тест на зондирование кости. Маркеры воспаления были повышены. В 1 случае ар-

Таблица. Результаты оценки по шкале HOES у пациентов с остеомиелитом на фоне ДОАП

№ пациента	Признаки остеомиелита в баллах (Me)	Сумма баллов (Me)	Заключение по HOES	Клинический диагноз	(+) \ (-)
1	A3 – 1 C1, 2 – 6	7	Хронический активный остеомиелит (обострение)	Хронический активный остеомиелит (обострение)	+
2	A3 – 1 C1, 2 – 5	6	Хронический активный остеомиелит (обострение)	ДОАП + инфекция мягких тканей	-
3	A1, 2, 3 – 4 C1, 2 – 5	9	Хронический активный остеомиелит (обострение)	Хронический активный остеомиелит (обострение)	+
4	A1 – 3 C1, 2 – 6	9	Хронический активный остеомиелит (обострение)	ДОАП или хронический остеомиелит вне обострения	-
5	A1, 2, 3 – 8 C1 – 1	9	Острый остеомиелит на фоне ДОАП	Острый остеомиелит на фоне ДОАП	+
6	A1, 3 – 2 C1, 2 – 4	6	Хронический активный остеомиелит (обострение)	Острый остеомиелит	-
7	A1, 2, 3 – 4 C1, 2 – 4	8	Хронический активный остеомиелит (обострение)	Хронический активный остеомиелит (обострение)	+
8	C1, 2 – 2	2	Затухающий остеомиелит или ДОАП	ДОАП	+
9	A1, 2 – 2 C1, 2 – 2	4	Хронический остеомиелит вне обострения + инфекция мягких тканей	ДОАП + инфекция мягких тканей	-
10	A1, 2, 3 – 5 C1, 2 – 5	10	Хронический активный остеомиелит (обострение)	Хронический активный остеомиелит (обострение)	+
11	A1, 2, 3 – 3 C1, 2 – 6	9	Хронический активный остеомиелит (обострение)	Хронический активный остеомиелит (обострение)	+
12	A1, 3 – 3 C1, 2 – 6	9	Хронический активный остеомиелит (обострение)	Хронический активный остеомиелит (обострение)	+
13	A1, 3 – 4 C1, 2 – 5	9	Хронический активный остеомиелит (обострение)	Хронический активный остеомиелит (обострение)	+
14	A1 – 1 C1, 2 – 4	5	Хронический остеомиелит вне обострения	Хронический остеомиелит вне обострения	+
15	A1, 3 – 2 C1, 2 – 6	8	Хронический активный остеомиелит (обострение)	Хронический активный остеомиелит (обострение)	+
16	A1, 3 – 4 C1, 2 – 6	8	Хронический активный остеомиелит (обострение)	Хронический активный остеомиелит (обострение)	+
17	A2, 3 – 3 C2 – 2	5	Хронический активный остеомиелит (обострение)	ДОАП + инфекция мягких тканей	-

Примечание. Me — медиана (подсчет баллов для 5 препаратов); + — совпадение заключения патоморфолога и клинического диагноза; - — отсутствие совпадения заключения патоморфолога и клинического диагноза.

тропатии, осложненной некротической флегмоной стопы, у пациентки на заместительной почечной терапии гемодиализом отмечено повышение уровня СРБ до 418 мкмоль/л. При МРТ во всех случаях не получено убедительных данных за остеомиелит. Двум пациентам выполнена хирургическая обработка раны, некрэктомия с интраоперационной биопсией измененной кости. В 1 случае в связи с прогрессированием гнойно-некротического процесса на фоне деформированной неопорной конечности выполнена высокая ампутация.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поводом для проведения исследования было желание уточнить диагностическую ценность патогистологической

шкалы HOES для последующего ее внедрения в повседневную практику работы врача кабинета «Диабетическая стопа», так как вопросы дифференциальной диагностики остеомиелита и ДОАП (остеомиелит на фоне ДОАП) в некоторых случаях остаются без ответов. При описании патогистологических препаратов характерной особенностью ДОАП было поражение суставного хряща: дистрофия, истончение и трещины. Данную особенность подчеркивают также Т.А. Ступина и соавт. [18], которые при исследовании костно-хрящевых фрагментов суставов стоп Шарко выявили структурные изменения субхондральной кости и синовиального паннуса, что вело к необратимой деструкции хряща. Однако в повседневной клинической практике не всегда возможно исследование зоны сустава, особенно при биопсии кости.

Остальные патогистологические признаки, в частности остеонекроз, ремоделирование кости и фиброз, присущи как ДАОП, так и остеомиелиту. Клеточная инфильтрация лимфоцитами и полиморфноядерными лейкоцитами, характерная для инфекции, также выявляется и во время воспалительной фазы остеоартропатии Шарко. И наоборот, если развившаяся на фоне артропатии инфекция лечится антибиотиками, эти патогистологические признаки могут быть нивелированы [13, 14]. Следовательно, простое описание патогистологического препарата может завершиться ошибочным заключением.

Наш опыт подтверждает тот факт, что врач кабинета «Диабетическая стопа» встречается с пациентами, которые уже получали антибактериальную терапию на первичном этапе медицинской помощи. Так, в проведенном нами исследовании из 17 пациентов с ДАОП до операции ни у одного не было выявлено сразу всех признаков, характерных для остеомиелита. Клиническая картина у пациентов полностью не укладывалась в рамки шкалы, приведенной A. Markanday (2014) [10].

Среди больных, у которых по результатам анализа шкалы HOES подтверждено наличие острого остеомиелита / обострение хронического остеомиелита, только у 2 до операции имелись костный фрагмент и гнойное отделяемое из раны, а также значимое повышение уровня маркеров воспаления. Этого было достаточно для постановки предоперационного диагноза острого остеомиелита с высокой степенью вероятности. У остальных пациентов диагноз остеомиелита вызывал определенные сомнения.

Поводом для оперативных вмешательств были различные обстоятельства, но, прежде всего, активную хирургическую тактику диктовало наличие глубокого язвенного дефекта с гнойным отделяемым и некрозом мягких тканей. В 2 случаях операция была выполнена по ортопедическим показаниям в связи с деформацией стопы. У 3 пациентов из-за неясности интраоперационной картины была взята биопсия кости. У остальных пациентов резекционные вмешательства выполнялись на основе предоперационных клинических и визуализирующих данных и интраоперационной ревизии кости.

Значимым морфологическим критерием остеомиелита на фоне ДАОП являлась выраженная нейтрофильная инфильтрация костного мозга. При хроническом, даже активном, остеомиелите других значимых критериев нами не найдено.

Подсчет по шкале HOES дал определенный результат, говорящий о том, что эта шкала может быть использована в качестве дополнительного инструмента диагностики, но не единственного, так как ее чувствительность составила всего 68,4%, положительная прогностическая ценность — 64,7%, а специфичность была очень низкой — 20%. В целом полученные данные согласуются с цифровыми данными и мнением авторов шкалы [11]. Подтвержденная нами очень низкая специфичность шкалы делает ее малоценной для дифференциальной диагностики между ДАОП и ДАОП + остеомиелит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с учетом схожей патогистологической картины, особенно в случае хронического остеомиелита, заключение патолога не может являться единственным критерием верификации диагноза остеомиелита на фоне

ДАОП. Диагностику процесса логично строить на совокупности клинических, лабораторных и визуализирующих методик. Для дифференциальной диагностики ДАОП и остеомиелита на фоне ДАОП необходимо использовать комплекс признаков, обладающих наибольшей прогностической ценностью, чтобы избежать необоснованных резекционных вмешательств. Эффективность проводимого лечения может быть оценена при динамическом клиническом наблюдении до конечного результата (переход острой артропатии в хроническую стадию, эпителизация трофической язвы, малые/большие ампутации и др.). Считаем целесообразным использование патогистологического исследования и шкалы HOES для ретроспективной оценки диагностической ценности неинвазивных методов диагностики ДАОП и остеомиелита на фоне ДАОП, в частности МРТ или диффузионно-взвешенной МРТ.

Литература

1. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: what has changed over the past decade? *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(10):4–13 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
2. Gouveri E., Papanas N. Charcot osteoarthropathy in diabetes: a brief review with an emphasis on clinical practice. *World J Diabetes*. 2011;2(5):59–65. DOI: 10.4239/wjd.v2.i5.59.
3. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. *Журнал им. проф. Б.М. Костюченко*. 2015;2(3):63–83. [Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Yegorova D.N. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. *Wounds and wound infections*. The prof. B.M. Kostyuchenok journal. 2015;2(3):63–83 (in Russ.)].
4. Schaper N., van Netten J.J., Apelqvist J. et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(Suppl 1):e3266. DOI: 10.1002/dmrr.3266.
5. Malhotra R., Chan C.S., Nather A. Osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabet Foot Ankle*. 2014;5. DOI: 10.3402/dfa.v5.24445.
6. Дмитриенко А.А., Аничкин В.В., Курек М.Ф. и др. Дифференцированная хирургическая тактика при гнойных осложнениях диабетической остеоартропатии Шарко. *Новости хирургии*. 2013;21(6):47–56. [Dmitriyenko A.A., Anichkin V.V., Kurek M.F. et al. Differentiated surgical tactics for purulent complications of Charcot's diabetic osteoarthropathy. *Novosti khirurgii*. 2013;21(6):47–56 (in Russ.)].
7. Meyr A.J., Singh S., Zhang X. et al. Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg*. 2011;50(6):663–667. DOI: 10.1053/j.jfas.2011.08.005.
8. Lipsky B.A., Aragón-Sánchez J., Diggle M. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(Suppl 1):45–74. DOI: 10.1002/dmrr.2699.
9. Schmidt H.G., Tiemann A.H., Braunschweig R. et al. Definition of the Diagnosis Osteomyelitis — Osteomyelitis Diagnosis Score (ODS). *Z Orthop Unfall*. 2011;149(4):449–460 (in Germ.). DOI: 10.1055/s-0030-1270970.
10. Markanday A. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: narrative review and a suggested 2-step score-based diagnostic pathway for clinicians. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(2):ofu060. DOI: 10.1093/ofid/ofu060.
11. Berendt A.R., Peters E.J., Bakker K. et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(Suppl 1):S145–161. DOI: 10.1002/dmrr.836.
12. Tiemann A., Hofmann G.O., Krukemeyer M.G. et al. Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) — an innovative approach to histopathological diagnostics and scoring of osteomyelitis. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*. 2014;3:Doc08. DOI: 10.3205/ipsr000049.
13. Elmarsafi T., Kumar A., Cooper P.S. et al. Concordance Between Bone Pathology and Bone Culture for the Diagnosis of Osteomyelitis in the Presence of Charcot Neuro — Osteoarthropathy. *J Foot Ankle Surg*. 2018;57(5):919–923. DOI: 10.1053/j.jfas.2018.03.016.
14. Jeffcoate W.J., Lipsky B.A. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis*. 2004;39:S115–S122. DOI: 10.1086/383272.
15. Байрамкулов Э.Д., Воротников А.А., Мозеров С.А., Красовитова О.В. Клинико-морфологическая характеристика остеомиелита при синдроме диабетической стопы. *Фундаментальные исследования*. 2015;1:23–27. [Bayramkulov E.D., Vorotnikov A.A., Mozerov S.A., Krasovitova O.V. Clinical and morphological characteristics of osteomyelitis for diabetic foot syndrome. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2015;1:23–27 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Применение биосимиляров инсулиновых аналогов аспарт и лизпро в помпе

Д.м.н. Е.Н. Саверская¹, к.х.н. Т.Э. Елтышева², к.х.н. Д.С. Карпов²,
М.П. Коробкина², П.Г. Заикин²

¹ФГБОУ ВО «МГУПП», Москва

²ЗАО «Фарм-Холдинг», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: биосимиляры инсулинов занимают прочное место в лечении пациентов с сахарным диабетом, нуждающихся в инсулинотерапии. Регламентированы требования к проведению исследований, подтверждающих биоэквивалентность биосимиляров на доклинической и клинической стадиях, что повышает качество биоподобных препаратов. Особый интерес представляет использование биоподобных инсулинов в помпах.

Цель исследования: оценить стабильность производимых субстанций (биосимиляров инсулина) по показателям: количественное определение, содержание примесей, уровень pH, а также точность дозирования и склонность к окклюзии катетера при использовании в инсулиновых помпах.

Материал и методы: исследование биосимиляров инсулинов аспарт (РинФаст®) и лизпро (РинЛиз®) проводили с использованием помп MiniMed™ 640G, MiniMed Paradigm REAL-Time (с системой постоянного мониторинга глюкозы), Accu-Chek® Combo. Исследования точности дозирования и склонности к катетерной окклюзии проводили гравиметрическим методом в течение 72 ч. Исследование количественного содержания инсулина, родственных примесей и примесей, превышающих молекулярную массу лизпро, осуществляли методом жидкостной хроматографии в течение 72 ч по 5 точкам.

Результаты исследования: исследование продемонстрировало стабильность производимых субстанций по таким показателям, как количественное определение, содержание примесей, показатель pH. Точность дозирования помп, используемых с обоими препаратами, соответствовала точности дозирования, заявленной изготовителем. Во время испытания не было срабатывания сигнала опасности окклюзии, т. е. склонности к образованию катетерной окклюзии в течение 72 ч, что равняется рекомендованному интервалу замены инфузионной магистрали, не выявлено.

Заключение: доказанная в данных исследованиях стабильность субстанций позволяет использовать инсулины РинФаст® и РинЛиз® в инсулиновых помпах.

Ключевые слова: биосимиляры, лизпро, аспарт, помпа, окклюзия, флэш-мониторинг, инсулинотерапия.

Для цитирования: Саверская Е.Н., Елтышева Т.Э., Карпов Д.С. и др. Применение биосимиляров инсулиновых аналогов аспарт и лизпро в помпе. РМЖ. 2022;1:9–14.

ABSTRACT

Biosimilars of aspart and lispro analogues in the insulin pump

E.N. Saverskaya¹, T.E. Eltyшева², D.S. Karpov², M.P. Korobkina², P.G. Zaikin²

¹Moscow State University of Food Production, Moscow

²Pharm-Holding CJSC, St. Petersburg

Background: insulin biosimilars hold a firm place in the treatment of patients with diabetes mellitus who need insulin therapy. The requirements for conducting trial confirming the biosimilar bioequivalence at the preclinical and clinical stages are regulated, which improves the biosimilar quality. Of particular interest is the use of biosimilar insulin analogues in the insulin pump.

Aim: to assess the stability of the produced substances (insulin biosimilars) according to the following indicators: quantitative determination, impurity content, pH level, as well as the dosing accuracy, and the tendency to catheter occlusion when used in insulin pumps.

Patients and Methods: aspart (RinFast®) and lispro (RinLis®) biosimilars were studied using the following pumps: MiniMed™ 640G, MiniMed Paradigm REAL-Time (with continuous glucose monitoring) and Accu-Chek® Combo. Studies on the dosing accuracy and the tendency to catheter occlusion were conducted using gravimetric analysis for 72 hours. Quantitative content analysis of insulin, related impurities and those exceeding the molecular weight of lispro was conducted with liquid chromatography for 72 hours at five points.

Results: the study demonstrated the stability of the substances produced by such indicators as quantitative determination, impurity content and pH level. The dosing accuracy of the used insulin pumps with both drugs corresponded to the initial dosing accuracy stated by the manufacturer. During the test, there was no occlusion signal, i.e. there was no tendency to catheter occlusion for 72 hours, which is equal to the recommended interval for infusion line replacement.

Conclusion: the stability of substances proven in these studies allows the use of RinFast® and RinLis® in insulin pumps.

Keywords: biosimilars, lispro, aspart, pump, occlusion, flash monitoring, insulin therapy.

For citation: Saverskaya E.N., Eltyшева T.E., Karpov D.S. et al. Biosimilars of aspart and lispro analogues in the insulin pump. RMJ. 2022;1:9–14.

ВВЕДЕНИЕ

Всестороннее обеспечение пациентов необходимой медицинской помощью — ключевая задача системы здравоохранения. Повышение доступности медицинской помощи и медикаментов является первым шагом на пути к достижению глобальной цели — улучшению здоровья пациентов и снижению для них финансового бремени [1].

Инновации являются основным двигателем медицинской науки, однако сложный производственный процесс, программы клинических исследований значительно удорожают стоимость препаратов, что приводит к дополнительной финансовой нагрузке на систему здравоохранения и пациента. Назначение дорогостоящего оригинального препарата снижает приверженность лечению в 2–3 раза в сравнении с более «экономичным» подобным препаратом, приводя в итоге к отказу от лечения [2]. Биосимиляры оригинальных препаратов, в частности аналогов инсулина, производящиеся после окончания срока патента на оригинальные препараты, позволяют расширить доступ к высокотехнологичным препаратам широким слоям населения [3, 4].

В настоящее время понятие биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биосимиляров) закреплено в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ [5].

Процесс доказательства биоэквивалентности биосимиляра и оригинального (референтного) препарата на доклиническом и клиническом этапах регламентирован Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза на основании международных документов (Всемирной организации здравоохранения, Международной конференции по гармонизации технических требований при регистрации лекарственных препаратов по медицинскому применению, Европейского агентства по лекарственным средствам) [6, 7] и обязателен к исполнению для компаний, производящих биоподобные препараты.

При доказательстве биоэквивалентности инсулинов на доклиническом этапе проводят оценку физико-химических характеристик молекулы, включающих аминокислотную последовательность, размер, заряд, изоэлектрическую точку и гидрофобность, посттрансляционные модификации, данные о конформации макромолекул, степень контаминации и виды контаминантов.

В целях выявления различий в свойствах биосимиляров и референтных лекарственных препаратов проводятся сравнительные испытания *in vitro* на связывание с рецептором инсулина с оценкой аутофосфорилирования рецептора и его метаболической активности, включая связь с инсулиноподобным фактором роста 1, а также испытания на последующую биологическую активность.

При доклиническом исследовании биоаналогичного инсулина или аналога инсулина проведение исследований фармакологической безопасности, репродуктивной токсичности и канцерогенности не требуется [7].

Клиническую эквивалентность оценивают в ходе двойного слепого гиперинсулинового эугликемического клэмп-исследования при однократном подкожном введении биоаналогичного (биоподобного) и оригинального (референтного) инсулина отмывочной фазой. В ходе исследования изучаются профили «время — концентрация» и «время — действие», отражающие фармакокинетику и фармакодинамику препарата соответственно [7]. Данные исследований, проведенных компаниями — произво-

дителями биосимиляров, публикуются и находятся в открытом доступе [8, 9].

При доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции у особых групп пациентов (пожилых, детей, беременных, с недостаточностью функции почек, печени и т. д.) экстраполируются на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению референтного препарата. Клинические исследования биосимиляров на детях не проводятся ни в Российской Федерации, ни в странах Евросоюза и США, имеющих высокий уровень регулирования [6, 10].

Особое внимание при производстве биосимиляров инсулинов уделяется иммуногенности, которая исследуется на этапе доклинического доказательства биоэквивалентности с помощью физико-химических тестов, включающих анализ структуры молекулы, примесей и вспомогательных веществ, являющихся препарат-ассоциированными факторами [6, 7, 11].

Далее иммуногенная безопасность доказывается в ходе III фазы клинических исследований биоподобных инсулинов [12–14].

Компания «ГЕРОФАРМ» является одним из ведущих производителей биоподобных инсулинов в мире [15]: биосимиляры инсулина лизпро (РинЛиз®), инсулина аспарт (РинФаст®), инсулина гларгин (РинГлар®), а также биосимиляры инсулиновых аналогов лизпро двухфазный 25/75 (РинЛиз® Микс 25) и аспарт двухфазный 30/70 (РинФаст® Микс 30) выпускаются как в катриджах, так и в предварительно заполненных шприц-ручках.

Компания «ГЕРОФАРМ» имеет полный цикл производства — от синтеза молекул до разработки готовой лекарственной формы, а также организует проведение доклинических и клинических исследований. Производство фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов соответствует требованиям GMP и ISO 9001 [16].

Биоэквивалентность, эффективность, безопасность, в том числе в отношении иммуногенности, всех производимых компанией биосимиляров инсулиновых аналогов доказаны в соответствии с регуляторными требованиями, в том числе с проведением гиперинсулиновых эугликемических клэмпов и исследований III фазы [8, 9, 17, 18].

ПРЕИМУЩЕСТВА ИНСУЛИНОВЫХ ПОМП

Технологии по доставке сахароснижающих препаратов играют все более важную роль в управлении сахарным диабетом (СД) [19]. В первую очередь, это касается инсулиновых помп при СД 1 типа (вне зависимости от возраста пациента), которые обеспечивают гибкий физиологический режим введения инсулина, более стабильный гликемический контроль без увеличения частоты гипогликемий или кетоацидоза [20, 21]. Применение инсулиновой помпы у пациентов с СД 2 типа, нуждающихся в интенсивной инсулинотерапии, позволяет лучше контролировать гликемический профиль, способствует снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1,1% против 0,4% и уменьшению суточной дозы инсулина на 20% в сравнении с режимом многократных инъекций [22, 23].

Помповая инсулинотерапия, или непрерывная (постоянная) подкожная инфузия инсулина (НПИИ), — современный метод инсулинотерапии, позволяющий лучше всего поддерживать уровень глюкозы, приближенный к физиологическим нормам. В режиме НПИИ инсулин вводится

в базальном режиме с предварительно установленной скоростью и отдельными болюсами препарата во время приема пищи и при возникновении гипергликемии [24].

Помповая инсулинотерапия имеет существенные преимущества по сравнению с множественными инъекциями препарата с помощью шприц-ручек: низкая вариабельность действия инсулина, высокая точность дозирования (до 0,01 ЕД), комбинирование скорости (базальной и болюсной) введения гормона в течение суток в зависимости от потребности пациента. Уменьшение количества инъекций также является преимуществом помповой инсулинотерапии и немаловажным фактором улучшения качества жизни пациентов [24].

Сочетание инсулиновой помпы с непрерывным мониторингом глюкозы в режиме реального времени, или флэш-мониторинга, позволяет достичь безопасного контроля уровня глюкозы в виде времени нахождения в целевом диапазоне (TIR, time-in-range) от 3,9 до 10,0 ммоль/л не менее 70% времени при уровне HbA1c не более 7% [25, 26].

В настоящее время все более широкое распространение получает применение инсулиновых помп и непрерывного мониторинрования глюкозы с алгоритмом автоматического изменения скорости инфузии инсулина (систем закрытой петли "close-loop"), позволяющей достичь целевого уровня HbA1c у 92% пациентов, улучшения гликемического контроля — у 89%. Среди преимуществ такого метода терапии респонденты отмечают увеличение времени нахождения в целевом диапазоне гликемии (78%), уменьшение частоты легкой (60%) и тяжелой (58%) гипогликемии, улучшение гликемического контроля ночью (94%) [27].

По данным Национального регистра сахарного диабета Российской Федерации, количество пациентов, использующих инсулиновую помпу, увеличивается на 5% каждые 5 лет [28]. В развитых странах этот показатель достигает 63% [29].

ТРЕБОВАНИЯ К ИНСУЛИНОВЫМ АНАЛОГАМ УЛЬТРАКОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ПОМПАХ

Основными требованиями к инсулинам, используемым в инсулиновых помпах, являются быстрое начало и короткий период действия, что определяется абсорбционными свойствами синтезированных молекул вследствие низкой способности к самоассоциации. Клинически это проявляется снижением числа гипогликемий и лучшим постпрандиальным контролем [30]. Немаловажной является стабильность используемого инсулина в резервуаре длительное время, не меняющаяся под действием различных внешних факторов. Повышенная температура окружающей среды, контакт с гидрофобной поверхностью катетера, сотрясения могут изменять структуру и свойства молекулы инсулина, что грозит изоэлектрической преципитацией, образованием фибрилл и окклюзией катетера [31]. В случае прекращения поступления инсулина вследствие окклюзии катетера быстро развиваются гипергликемия, кетоацидоз и требуется экстренная госпитализация [32].

Инсулиновые аналоги ультракороткого действия, имея улучшенные фармакокинетические свойства, доказали клинические преимущества применения в инсулиновой помпе в сравнении с человеческими инсулинами короткого действия [33]. Согласно клиническим рекомендациям

в инсулиновых помпах применяются аналоги инсулина ультракороткого действия, которые можно использовать как у взрослых, так и у детей [24].

Молекулы современных ультракоротких инсулиновых аналогов (аспарт, лизпро, глужизин) имеют отличия в строении в виде изменения последовательности аминокислот, что не приводит к существенной разнице в фармакокинетики и фармакодинамике этих препаратов, а также их клинической эффективности и безопасности. В то же время инсулиновые аналоги в инсулиновых помпах продемонстрировали большую стабильность инсулина аспарт и инсулина лизпро с меньшей частотой окклюзий катетера в сравнении с инсулином глужизин (аспарт 9,2%, лизпро 15,7% и глужизин 40,9%; $p < 0,01$) [35].

Несмотря на то, что, согласно требованиям регуляторных органов, биоэквивалентность и иммунологическая безопасность биосимиляров инсулинов аспарт (РинФаст®) и лизпро (РинЛиз®) уже были доказаны, было принято решение отдельно проанализировать данные биосимиляры в условиях использования в инсулиновых помпах.

Цель исследования: оценить стабильность производимых субстанций (биосимиляров инсулина) по показателям: количественное определение, содержание примесей, уровень pH, а также точность дозирования и склонность к окклюзии катетера при использовании в инсулиновых помпах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материал представлен на основании отчетов о проведении исследований *in vitro* препарата РинЛиз®, раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 ЕД/мл (2020 г.), и препарата РинФаст®, раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 ЕД/мл (2021 г.), на базе научно-практического подразделения «Фарм-Холдинг» компании «ГЕРОФАРМ», отвечающего за разработку новых лекарственных препаратов.

Для введения препаратов были использованы следующие инсулиновые помпы:

- ♦ MiniMed™ 640G («Медтроник МиниМед», США);
- ♦ MiniMed Paradigm REAL-Time (с системой постоянного мониторинрования уровня глюкозы; «Медтроник МиниМед», США);
- ♦ система для самоконтроля глюкозы в крови с возможностью введения инсулина Accu-Chek® Combo (Roche Diabetes Care GmbH, Германия).

Точность дозирования ультракоротких инсулинов определяли при минимальной (0,1 ЕД) и максимальной (75 ЕД) болюсной дозе для помп MiniMed™ 640G, рекомендованной производителем [36], при минимальной (0,1 ЕД) и максимальной (0,25 ЕД) дозе для помп MiniMed Paradigm REAL-Time и Accu-Chek® Combo. Ежедневно производилось 25 замеров для каждой болюсной дозы на каждой инсулиновой помпе с каждым из исследуемых инсулинов [36, 37].

Согласно инструкции производителя для инсулиновых помп MiniMed™ 640G, MiniMed Paradigm® REAL-Time и Accu-Chek® Combo точность введения при базальной скорости, равной 1,0 ЕД/ч, составляет $\pm 5\%$ [36, 37].

Оценку точности дозирования и склонности к катетерной окклюзии проводили гравиметрическим методом, основываясь на требованиях ГОСТ Р МЭК 60601-2-24-2017 «Изделия медицинские электрические» [38].

Таблица 1. Точность дозирования болюса в помпах с использованием лекарственного препарата РинЛиз®

Помпа	Номинальный объем болюса, мл	Число измерений	Среднее значение массы болюса, г	Среднее значение действительного объема болюса, г	Максимальное отклонение от номинального значения минимального болюса, %	Максимальное отклонение от номинального значения максимального болюса, %
MiniMed™ 640G	0,001	25	0,00101	0,00101	-5,0	+4,0
	0,75	25	0,7451	0,7414	-1,2	-1,2
MiniMed Paradigm® REAL-Time	0,001	25	0,00099	0,00099	-5,0	+5,0
	0,25	25	0,2493	0,2480	-2,0	+0,3
Accu-Chek® Combo	0,001	25	0,00098	0,00098	-7,0	+3,0
	0,25	25	0,2460	0,2448	-1,9	-1,2

Окклюзия катетеров всех помп оценивалась в течение 72 ч при базальной скорости введения инсулина 1,0 ЕД/ч. Время исследования определялось рекомендациями производителя о смене катетера и резервуара каждые 3 дня (72 ч) [36, 37].

Оценку стабильности инсулина проводили для выявления возможной деградации инсулина. Контроль показателей pH и количественного содержания инсулина в резервуаре проводили каждые 24 ч. Кроме того, был проведен анализ растворов непосредственно после заполнения резервуара помпы, а также выполнен входной контроль (контроль качества препарата по исследуемым показателям перед проведением тестирования). Таким образом, одна параллель одной серии препарата включала 5 точек:

- ♦ «Точка 0» (непосредственно после заполнения резервуара).
- ♦ «Точка 5 часов» (5 ч хранения в резервуаре).
- ♦ «Точка 24 часа» (24 ч хранения в резервуаре с использованием расходных материалов к помпе).
- ♦ «Точка 48 часов» (48 ч хранения в резервуаре с использованием расходных материалов к помпе).
- ♦ «Точка 72 часа» (72 ч хранения в резервуаре с использованием расходных материалов к помпе).

Хранение инсулина осуществлялось при температуре $37 \pm 0,5$ °C.

Исследование инсулинов РинЛиз® и РинФаст® проводили в 3 сериях с использованием вышеперечисленных помп.

Оценку количественного содержания инсулина, родственных примесей и примесей, превышающих молекулярную массу лизпро и аспарт, осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования инсулина РинЛиз® было показано, что максимальное отклонение от номинального значения минимального болюса для инсулиновых помп MiniMed™ 640G и MiniMed Paradigm REAL-Time составило 5,0%, для помпы Accu-Chek® Combo — 7,0%. Максимальное отклонение от номинального значения максимального болюса для инсулиновых помп MiniMed™ 640G составило 1,2%, для MiniMed Paradigm REAL-Time — 2,0%, для помпы Accu-Chek® Combo — 1,9% (табл. 1).

Относительная погрешность объемной скорости потока инсулина РинЛиз® для инсулиновых помп MiniMed™ 640G и Accu-Chek® Combo составила 1,0%, для инсу-

линовой помпы MiniMed Paradigm REAL-Time — 2,0%, что соответствует точности дозирования, заявленной изготовителем.

Во время испытания сигнал опасности окклюзии не срабатывал, т. е. склонности к катетерной окклюзии в течение рекомендованного интервала замены инфузионной магистральной (72 ч) не выявлено.

В процессе исследования инсулина РинЛиз® при использовании в помпе Accu-Chek® Combo значения pH находились в пределах спецификации на заявленный препарат, отклонение среднего показателя в каждой серии не превышало 0,05% (рис. 1А).

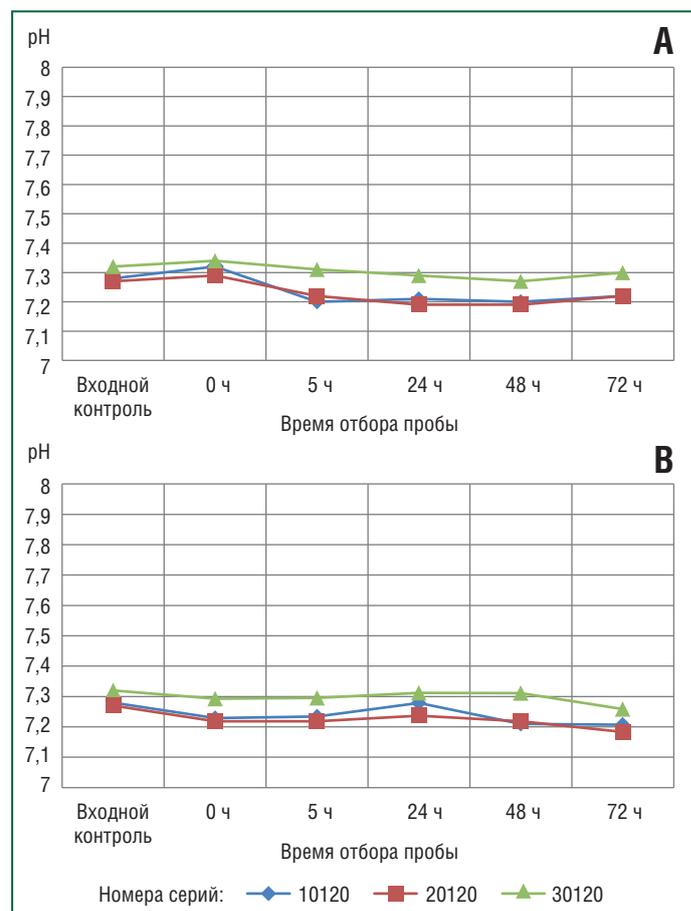


Рис. 1. Средние значения pH инсулина РинЛиз® при использовании инсулиновых помп Accu-Chek® Combo (А) и MiniMed (В) в динамике

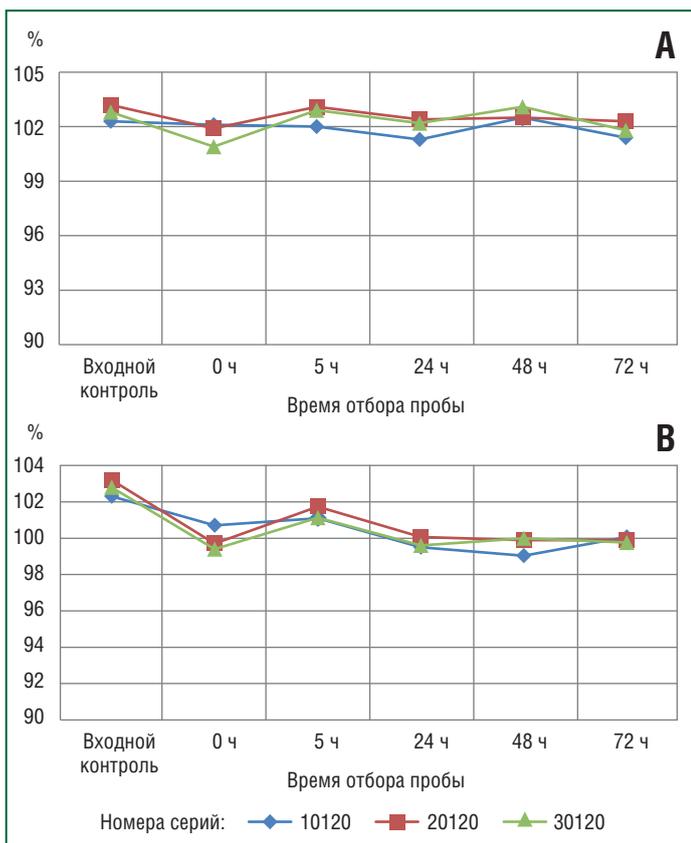


Рис. 2. Средние значения содержания инсулина лизпро (в %) в помпах Accu-Chek® Combo (А) и MiniMed (В) в зависимости от срока наблюдения

При использовании инсулина РинЛиз® в помпах MiniMed значения рН также находились в пределах спецификации на заявленный препарат, отклонение среднего показателя в каждой серии не превышало 1,5%, хотя было отмечено небольшое снижение рН в течение 72 ч (рис. 1В).

Согласно нормативной документации на используемый в ходе исследования инсулин РинЛиз® содержание инсулина лизпро должно быть в пределах 90–105%. Содержание А-21-дезамидоинсулина лизпро не должно превышать 2%, остальных низкомолекулярных примесей — 6%. При этом доля примесей с молекулярной массой, превышающей молекулярную массу инсулина лизпро, не должна быть более 1,5%.

В ходе исследования установлено, что значения по показателям «количественное определение инсулина лизпро» при использовании в помпе Accu-Chek® Combo находились в пределах спецификации на исследуемый инсулин и относительное стандартное отклонение (RSD) по всем точкам трех серий препарата не превышало 10% (рис. 2А).

Стабильность лекарственного препарата РинЛиз® в помпах MiniMed оставалась неизменной в течение 72 ч наблюдения. Среднее отклонение по каждой точке каждой серии препарата не превышало 10,0% (рис. 2В).

Исследование содержания примесей в инсулине лизпро при использовании в помпе Accu-Chek® Combo показало, что уровень А-21-дезамидоинсулина лизпро не превысил 0,25% за весь период наблюдения (при допустимом показателе 2,0%), относительное среднее отклонение от заявленных показателей составило 10% (рис. 3).

Содержание других родственных примесей инсулина лизпро также не превысило допустимых спецификацией 6% и составило не более 1,7%.

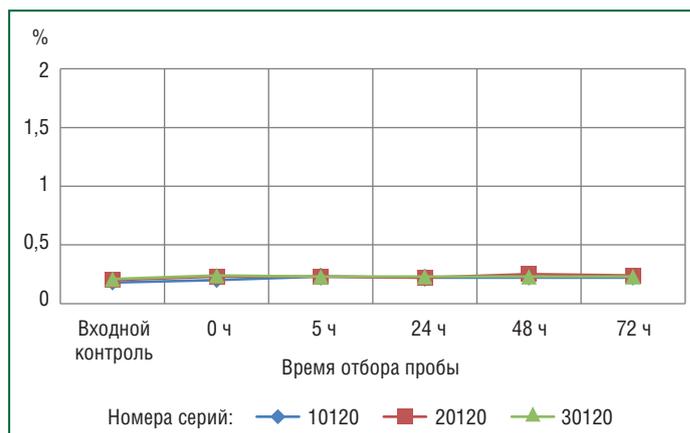


Рис. 3. Средние значения содержания А-21 дезамидоинсулина лизпро (в %) в помпе Accu-Chek® Combo в зависимости от срока наблюдения

При использовании инсулина лизпро в помпах MiniMed содержание примеси А-21 дезамидоинсулина лизпро не превысило 0,3% с относительным стандартным отклонением по основным точкам не более 10%. Максимальное среднее значение суммарного содержания примесей у этого препарата несколько увеличилось к концу периода наблюдения с 1,1% до 1,9%, что, однако, было значительно ниже допустимого количества.

В процессе исследования примесей с молекулярной массой, превышающей молекулярную массу лизпро, при использовании Accu-Chek® Combo содержание их оставалось стабильным в течение 72 ч, не превысив показатель 0,23% с относительным стандартным отклонением от средних показателей менее 10%.

При использовании помп MiniMed количество примесей с молекулярной массой, превышающей молекулярную массу лизпро, незначительно возросло, но не превысило 2,0%, что значительно ниже допустимого загрязнения в 6%.

Согласно результатам изучения точности дозирования инсулина РинФаст® в инсулиновых помпах максимальное отклонение от номинального значения минимального болюса для инсулиновых помп MiniMed™ 640G и MiniMed Paradigm REAL-Time составило 5,0%, а для помпы Accu-Chek® Combo — 9,0%. Максимальное отклонение от номинального значения максимального болюса для инсулиновых помп MiniMed™ 640G и MiniMed Paradigm REAL-Time составило 0,8%, для помпы Accu-Chek® Combo — 2,5% (табл. 2).

Относительная погрешность объемной скорости потока инсулина РинФаст® для инсулиновых помп MiniMed™ 640G и MiniMed Paradigm REAL-Time составила -1,2% и +0,7% соответственно, для инсулиновой помпы Accu-Chek® Combo — -2,1%, что соответствует точности дозирования, заявленной изготовителем (табл. 3).

Во время испытания срабатывания сигнала опасности окклюзии не было. Таким образом, склонность к образованию катетерной окклюзии в течение 72 ч, что соответствует рекомендованному интервалу замены инфузионной магистрали, не выявлена.

Результаты оценки показателя рН, количественного содержания инсулина, родственных примесей и примесей, превышающих молекулярную массу аспарта, в целом соответствовали установленным нормам спецификации препарата.

В результате проведения комплекса исследований точности дозирования и стабильности лекарственных пре-

Таблица 2. Точность дозирования инсулиновых помп с использованием лекарственного препарата РинФаст®

Помпа	Номинальный объем болюса, мл	Число измерений	Среднее значение массы болюса, г	Среднее значение действительного объема болюса, г	Максимальное отклонение от номинального значения, %
MiniMed™ 640G	0,001	25	0,00099	0,00098	5,0
	0,75	25	0,7456	0,7426	1,0
MiniMed Paradigm® REAL-Time	0,001	25	0,00101	0,00101	5,0
	0,25	25	0,2508	0,2498	0,8
Accu-Chek® Combo	0,001	25	0,00097	0,00097	9,0
	0,25	25	0,2458	0,2448	2,5

Таблица 3. Точность объемной скорости потока для инсулиновых помп, используемых с лекарственным препаратом РинФаст®

Помпа	Плотность препарата, г/см	Масса вещества во флаконе, г	Период наблюдения, ч	Номинальная скорость потока, ЕД/ч	Объемная скорость потока, мл/ч	Относительная погрешность объемной скорости потока, %
MiniMed™ 640G	1,004	0,7086	72	1,0	0,0099	-1,2
MiniMed Paradigm® REAL-Time		0,7225	72	1,0	0,0101	+0,7
Accu-Chek® Combo		0,7019	72	1,0	0,0099	-2,1

паратов РинЛиз® и РинФаст® при использовании для непрерывной подкожной инфузии с помощью инсулиновых помп было установлено:

- ♦ точность дозирования инсулиновых помп MiniMed™ 640G, MiniMed Paradigm® REAL-Time и Accu-Chek® Combo, используемых с изученными препаратами, соответствует точности дозирования, заявленной изготовителем;
- ♦ при моделировании процесса непрерывной подкожной инфузии с использованием лекарственных препаратов катетерной окклюзии не возникало в течение 72 ч;
- ♦ при оценке по показателям pH, количественному содержанию инсулина, родственных примесей и примесей, превышающих молекулярную массу лизпро и аспарт, отклонений от установленных норм спецификации препаратов не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биосимиляры аналогов инсулинов занимают все более значимое место в лечении пациентов, нуждающихся в инсулинотерапии, позволяя без ухудшения качества лечения значительно снизить его стоимость. Проведение исследований физико-химической и клинической биоэквивалентности биосимилара и оригинального препарата, а также иммуногенной безопасности, согласно требованиям регуляторных органов, позволяет говорить о безопасности и эффективности биоподобных препаратов.

Доказанные в ходе физико-биохимических исследований биоэквивалентности, гиперинсулиновых эугликемических клэмп-исследований, а также наблюдательных исследований III фазы безопасности, в том числе иммуногенная, эффективность биосимиларов инсулинов, клиническая биоэквивалентность инсулинов РинФаст® и РинЛиз® и оригинальных препаратов аспарт и лизпро позволили экстраполировать на биосимиляры все пока-

зания, противопоказания, нежелательные реакции из инструкции по медицинскому применению референтного препарата.

Исследование продемонстрировало стабильность производимых субстанций по таким показателям, как химический состав, содержание примесей, показатель pH, а также точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах в течение 72 ч. Имеющаяся доказательная база позволяет использовать инсулины РинФаст® и РинЛиз® в инсулиновых помпах у пациентов всех возрастных групп.

Материалы представлены на основании результатов исследований, проведенных компанией «ГЕРОФАРМ».

Литература

1. Evans D.B., Hsu J., Boerma T. Universal health coverage and universal access. Bull World Health Organ. 2013;91(8):546–546A. DOI: 10.2471/BLT.13.125450.
2. Hobbs A.L., Crawford J.P. Biosimilars and implications for pharmacy practice: Ready or not, here they come! Pharm Pract. (Granada). 2019;17(3):1659. DOI: 10.18549/PharmPract.2019.3.1659.
3. Kawalec P., Stawowczyk E., Tesar T. et al. Pricing and reimbursement of biosimilars in Central and Eastern European Countries. Front Pharmacol. 2017;8:288. PMID: 28642700.
4. Park S.K., Park S.H., Lee M.Y. et al. Cost-effectiveness analysis of treatment sequence initiating with etanercept compared with leflunomide in rheumatoid arthritis: impact of reduced etanercept cost with patent expiration in South Korea. Clin Ther. 2016;38:2430–2446.e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.09.016.
5. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 с дополнениями от 27.12.2019 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 475-ФЗ. (Электронный ресурс). <https://docs.cntd.ru/document/564069058> (дата обращения: 20.01.2022) [Federal Law "On the Circulation of Medicines" No. 61-FZ dated April 12, 2010, as amended on December 27, 2019 "On Amendments to the Federal Law "On the Circulation of Medicines" No. 475-FZ. (Electronic resource). <https://docs.cntd.ru/document/564069058> (access date: 01.20.2022) (in Russ.)].
6. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Official Website of European Medicines Agency. (Electronic resource.) URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf. (access date: 01.20.2022).

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ИНСУЛИНЫ ГЕРОФАРМ

МЫ СОЗДАЕМ ЗДОРОВОЕ БУДУЩЕЕ

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

5

шприц-ручек
по 3 мл

ГЕРОФАРМ

 **ГЕРОФАРМ**

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

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

Структурные и функциональные особенности изменения миокарда в патогенезе диабетической кардиомиопатии при сахарном диабете 1 типа

А.Е. Гольдшмид, Н.А. Балакшина, Ю.С. Еремина, к.м.н. И.В. Полубояринова, член-корр. РАН В.В. Фадеев

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа (СД1). Основные механизмы и клинические особенности поражения сердечно-сосудистой системы, а также влияние классических факторов сердечно-сосудистого риска на прогноз пациентов были изучены у пациентов с СД 2 типа (СД2). Подходы к лечению и профилактике ССЗ при СД1 также были в значительной степени экстраполированы на основании опыта изучения СД2. В связи с этим растет интерес к лучшему пониманию роли хронической гипергликемии в развитии ССЗ при СД1 и оценке факторов риска. СД1 вызывает эндотелиальную дисфункцию и ранний атеросклероз. При этом гипергликемия практически не влияет на фракцию выброса левого желудочка, а наличие гипертрофии — необязательный признак для дисфункции желудочков. Неясно, влияет ли СД без поздних осложнений на функцию миокарда. При СД1 снижается поглощение глюкозы миокардом, уменьшается окисление глюкозы, приводя к снижению производительности сердца, выработки энергии и потере «метаболической гибкости». Инсулинорезистентность при СД1 является одним из звеньев патогенеза ССЗ и может служить важной терапевтической мишенью. У пациентов с СД1 недооценивается повышенный риск развития ССЗ, а также отсутствуют инструменты в отношении подходов в стратификации и профилактике ССЗ.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция желудочков, диабетическая кардиомиопатия, гипергликемия, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз.

Для цитирования: Гольдшмид А.Е., Балакшина Н.А., Еремина Ю.С. и др. Структурные и функциональные особенности изменения миокарда в патогенезе диабетической кардиомиопатии при сахарном диабете 1 типа. РМЖ. 2022;1:15–19.

ABSTRACT

Structural and functional patterns of myocardial changes in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus

A.E. Goldshmid, N.A. Balakshina, Yu.S. Eremina, I.V. Poluboyarinova, V.V. Fadeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of fatal outcome in patients with type 1 diabetes mellitus (DM). The definition of diabetic cardiomyopathy includes structural and functional changes in the myocardium (in diabetes without manifestations of coronary heart disease (CHD) or hypertension), due to which it is difficult to isolate the diabetic cardiomyopathy. DM causes endothelial dysfunction and early atherosclerosis. At the same time, hyperglycemia does not affect the left ventricular ejection fraction, and the presence of hypertrophy is an optional sign for ventricular dysfunction. It is unclear whether diabetes affects myocardial function without late complications. DM leads to a decrease in myocardial glucose uptake and glucose oxidation. Due to this, it results in cardiovascular performance reduction, energy generation and loss of "metabolic flexibility". Insulin resistance in DM is one of the pathogenesis links and may be an important therapeutic target. In patients with DM, the increased risk of CVD development is underestimated. There are also no tools for stratification and prevention of CVD.

Keywords: diabetes mellitus, cardiovascular diseases, ventricular dysfunction, diabetic cardiomyopathy, hyperglycemia, endothelial dysfunction, atherosclerosis.

For citation: Goldshmid A.E., Balakshina N.A., Eremina Yu.S. et al. Structural and functional patterns of myocardial changes in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus. RMJ. 2022;1:15–19.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование подходов к инсулинотерапии, внедрение терапевтического обучения и современных технологий контроля сахарного диабета (СД) 1 типа (СД1) в настоящее время привели к существенному сокращению распространенности острых осложнений и увеличению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Тем не менее заболевание по-прежнему приводит к высокой инвалидизации и связано с более низкой ожидаемой продолжитель-

ностью жизни, чем в общей популяции [3]. Как и в общей популяции, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из лидирующих причин смерти при СД1 [4]. Суммарно хроническая сердечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и острые сердечно-сосудистые нарушения являются причиной смерти 38,1% пациентов с СД1 [5]. Ряд авторов выделяют кардиомиопатию как одно из самостоятельных, специфических поздних осложнений СД [6, 7].

Существует множество исследований, описывающих взаимосвязь между ССЗ и СД 2 типа (СД2) [8]. Основные механизмы и клинические особенности поражения сердечно-сосудистой системы, а также влияние классических факторов сердечно-сосудистого риска на прогноз пациентов были изучены у пациентов с СД2. СД1 в этом плане изучен гораздо меньше, хотя существуют данные о том, что относительный риск ССЗ у пациентов с СД1 примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции [9]. Подходы к лечению и профилактике ССЗ при СД1 были в значительной степени экстраполированы на основании опыта изучения СД2.

В связи с этим растет интерес к лучшему пониманию роли хронической гипергликемии в развитии ССЗ при СД1 и оценке факторов риска.

Структурные изменения миокарда

Специфические морфологические изменения, характерные только для диабетической кардиомиопатии, вероятно, отсутствуют, тем не менее современное определение специфической диабетической кардиомиопатии включает в себя структурные и функциональные изменения миокарда у пациентов с диабетом без проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) или гипертонии (рис. 1) [10, 11].

В реальной клинической практике выделить диабетическую кардиомиопатию в чистом виде весьма сложно, поскольку у многих пациентов как с СД1, так и с СД2 есть артериальная гипертензия, а при СД2 — атеросклеротические изменения сосудов [12]. Таким образом, понятие диабетической кардиомиопатии во многом скорее условно.

Концентрическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) является основной структурной характеристикой поражения сердца, оно предшествует развитию манифестной сердечной недостаточности, а также является серьезным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13].

Существует не так много данных о том, что при отсутствии ИБС, ожирения или гипертонии СД сам по себе может вызвать левожелудочковую недостаточность и дилатацию ЛЖ [14].

Интерстициальный фиброз является звеном патогенеза гипертрофии ЛЖ и выявляется на более поздних стадиях диабетической кардиомиопатии [15].

Роль интерстициального фиброза в патогенезе гипертрофии ЛЖ при стабильной или ранней диабетической кардиомиопатии не совсем ясна, поскольку на ранних стадиях преобладает не фиброз, а патологическая гипертрофия миоцитов [12].

Интерстициальный и периваскулярный фиброз является гистологическим признаком диабетической кардиомиопатии, а степень фиброза коррелирует с массой сердца [16]. При СД увеличивается отложение коллагена, а также может усиливаться сшивание коллагеновых волокон, что способствует снижению податливости ЛЖ. Некоторые исследования [16, 17] показали, что гликирование коллагеновых волокон миокарда действительно усиливается у пациентов с СД.

В литературе упоминается «гипертрофия кардиомиоцитов» при диабетической кардиомиопатии, но ее вклад в «гипертрофию желудочков» не до конца понятен. Увеличение площади поперечного сечения кардиомиоцитов с интерстициальным фиброзом или без интерстициального фиброза было зарегистрировано на разных животных моделях СД1 и СД2, однако на модели СД1 у мышей линии Akita (Ins^{2WT/C96Y}) наблюдалось значимое уменьшение площади поперечного сечения кардиомиоцитов по сравнению с группой контроля без СД (мышь Ins^{2WT/WT}) [18].

Гипертрофия кардиомиоцитов неспецифична для диабетической кардиомиопатии [19].

Гипертрофия ЛЖ чаще развивается и встречается при СД2 и намного реже при СД1, что, вероятно, связано с более молодым возрастом и более низкой частотой ИБС и артериальной гипертензии [12].



Рис. 1. Механизмы развития диабетической кардиомиопатии [11]

СИСТЕМНОЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

По данным исследований, СД1 вызывает эндотелиальную дисфункцию и ранний атеросклероз, который может привести к микро- и макрососудистым осложнениям [20]. S.D. Funk et al. [21] показали, что хроническая гипергликемия при СД1 является независимым фактором атеросклеротического поражения. Хроническая гипергликемия приводит к увеличению уровня конечных продуктов гликирования, которые могут вызывать экспрессию молекулы межклеточной адгезии (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1) и E-селектина в эндотелиальных клетках сосудов. Они, в свою очередь, участвуют в связывании макрофагов и других воспалительных клеток, а также в трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в субэндотелиальное пространство, где происходит высвобождение биоактивных молекул [22, 23].

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА

Несмотря на очевидную связь СД с сердечной недостаточностью на уровне популяции [10], в большинстве исследований сообщается, что сама по себе гипергликемия практически не влияет на общую фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [24]. Именно поэтому при проведении эхокардиографии у пациентов с СД1 и СД2 наиболее часто можно встретить диастолическую дисфункцию ЛЖ с нормальной ФВ ЛЖ.

Тот факт, что диастолическая дисфункция обнаруживается у пациентов с СД без гипертрофии ЛЖ [25], указывает на то, что наличие гипертрофии не является обязательным признаком для дисфункции желудочков. Провести сравнение и охарактеризовать различия в желудочковой дисфункции между СД1 и СД2, если таковые имеются, трудно, поскольку возраст и сопутствующие заболевания у пациентов не сопоставляются в исследованиях СД1 и СД2. В настоящее время остается неясным, влияет ли СД без поздних осложнений на функцию миокарда.

Традиционно считается, что при СД систолическая дисфункция ЛЖ развивается реже диастолической и именно диастолическая дисфункция — самое раннее функциональное проявление диабетической кардиомиопатии [12]. В недавно проведенном исследовании было показано [26], что у пациентов с СД1 чаще встречается нарушение продольной систолической функции, чем нарушение диастолической функции ЛЖ.

Известно, что у пациентов с СД1 увеличивалась скорость продольной и окружной деформации ЛЖ как в покое, так и во время нагрузки [27].

У подростков с СД1 повышена сократительная способность миокарда как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке по сравнению со здоровыми добровольцами, что удивительно, так как потенциально диабетическая кардиомиопатия приводит к постепенному снижению функции миокарда и сердечной недостаточности. Можно предположить, что субклинические проявления диабетической кардиомиопатии характеризуются парадоксальной гипердинамикой ЛЖ и отражают нарушение механической эффективности задолго до очевидного ухудшения функции миокарда [28]. Кроме того, было показано, что продолжительность заболевания имеет обратную корреляцию со скоростью деформации миокарда, а уровень гликированного гемоглобина коррелирует с деформацией как в покое, так и при стресс-ЭхоКГ [29].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА

Для нормальной работы сердца необходимо поддержание достаточного количества высокоэнергетических фосфатов, АТФ и креатинфосфата. Среди потенциальных механизмов поражения сердца рассматриваются метаболические изменения миокарда [12].

В норме в сердечной мышце 60–90% АТФ синтезируется за счет окисления свободных жирных кислот, в меньшей степени (10–40%) — за счет глюкозы [30]. Данная «метаболическая гибкость», характеризующаяся наличием разных субстратов для получения энергии, чрезвычайно важна для адекватной работы миокарда.

Особенности механизма развития метаболических изменений миокарда при СД1 заключаются в том, что, в отличие от СД2, гипергликемия чаще всего возникает гораздо раньше при отсутствии гиперинсулинемии [31].

Так как при СД1 в связи с абсолютным дефицитом инсулина наблюдается снижение поглощения глюкозы миокардом, это приводит к уменьшению окисления глюкозы [31]. Как следствие, жирные кислоты становятся основным источником энергии, это само по себе способствует выработке активных форм кислорода и митохондриальной дисфункции, приводя к развитию кардиомиопатии [32].

При СД2 в связи с инсулинорезистентностью снижается эффективность производства энергии за счет увеличения метаболизма жирных кислот и подавления окисления глюкозы [33].

Однако в итоге наблюдается повышенное поглощение и использование жирных кислот как при СД1, так и при СД2 [31].

Данные изменения приводят к ухудшению производительности сердца и снижению выработки энергии. Считается, что повышенный уровень жирных кислот и, следовательно, усиление сердечной деятельности приводят к потере «метаболической гибкости», а также уменьшению эффективности между использованием субстрата и выработкой АТФ [34, 35]. Ниже представлены ключевые пути, с помощью которых патологическое накопление липидов способствует развитию кардиомиопатии (рис. 2).

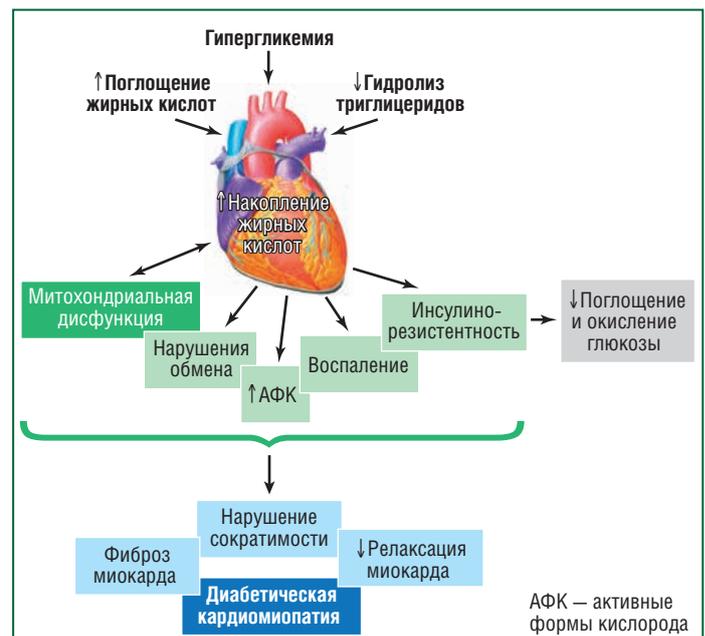


Рис. 2. Нарушения обмена жирных кислот при СД, приводящие к диабетической кардиомиопатии [31]

С учетом вышеизложенных структурных, функциональных и метаболических изменений миокарда в настоящее время представляет интерес изучение субклинического поражения сердца.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Известно, что инсулинорезистентность является характерным признаком СД2, однако резистентность к инсулину также была описана и при СД1.

Ранее считалось, что снижение чувствительности к инсулину у людей с СД1 связано исключительно с ожирением и высоким уровнем гликированного гемоглобина, но последние данные опровергают это предположение, так как инсулинорезистентность была выявлена в различных тканях у пациентов с СД1 при достижении компенсации углеводного обмена и ИМТ, сопоставимым с группой контроля без СД [36, 37].

В настоящее время обсуждаются различные механизмы развития инсулинорезистентности при СД1 (рис. 3) [38–44]. Авторы одной из гипотез развития инсулинорезистентности считают, что снижение чувствительности к инсулину развивается вследствие длительного воздействия экзогенного инсулина в супрафизиологических дозах, увеличения массы тела, отчасти вызванного интенсифицированной инсулинотерапией, а также наличия генетической предрасположенности к развитию СД2 [38, 39]. Другой предложенный механизм заключается в отсутствии поступления инсулина в портальную систему, что приводит к снижению поступления инсулина в печень и снижению выработки инсулиноподобного фактора роста 1 [40]. В дальнейшем подавляется механизм отрицательной обратной связи и повышается уровень гормона роста, который является контринсулярным гормоном. Гипотеза [36, 39, 41], связывающая инсулинорезистентность с сердечно-сосудистыми осложнениями, основывается на воздействии инсулина на заменимые жирные кислоты и липотоксичность при развитии макро- и микроангиопатии. Также обсуждается влияние эктопированного жира и его катаболитов на развитие инсулинорезистентности с помощью различных сигнальных путей [42, 43].

В 1991 г. был введен термин «двойной диабет» [45], использующийся для описания пациентов, которые имеют антитела к глутаматдекарбоксилазе и тирозинфосфатазе β -клеток поджелудочной железы, а также выраженную инсулинорезистентность (рис. 4). Данная группа пациентов имеет большой риск развития метаболических нарушений, включая артериальную гипертензию, дислипидемию и синдром поликистозных яичников.

Хотя инсулинорезистентность признана важной составляющей сердечно-сосудистых осложнений при СД1, в клинических рекомендациях не прописан алгоритм диагностики. «Золотым стандартом» количественной оценки действия инсулина является гиперинсулинемический эугликемический клэмп, но он слишком трудоемок для использования в рутинной клинической практике [44].

Были предложены различные методы оценки чувствительности к инсулину, например расчетная скорость удаления глюкозы (estimated glucose disposal rate, eGDR). Этот показатель может быть оценен с использованием обычных клинических измерений: гликированного гемоглобина, окружности талии, наличия гипертонии.

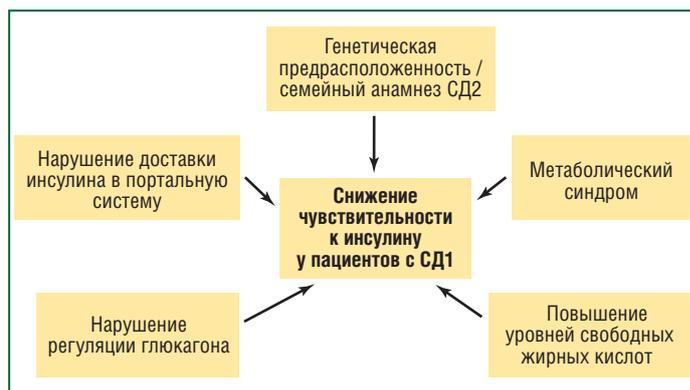


Рис. 3. Возможные механизмы развития инсулинорезистентности при СД1 [44]

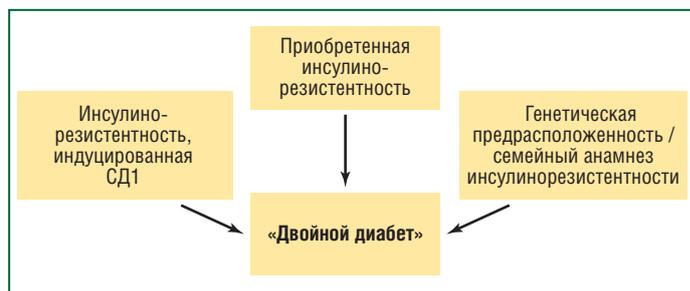


Рис. 4. Механизм, потенциально способствующий развитию «двойного диабета» [38]

eGDR демонстрирует значимую корреляцию с инсулинорезистентностью, измеренной с помощью гиперинсулинемического эугликемического клэмп. eGDR была одобрена для оценки чувствительности к инсулину у пациентов с СД1 [46]. Было показано, что низкий уровень eGDR был связан с отягощенным анамнезом в отношении СД2 и ожирением. Кроме того, было показано [47], что низкий уровень eGDR связан с повышенным риском развития микро- и макрососудистых осложнений при наличии СД.

В исследовании G. Priya et al. [48] было показано, что инсулинорезистентность играет более важную роль в развитии ССЗ у пациентов с СД1, чем декомпенсация углеводного обмена. В Питтсбургском исследовании по изучению эпидемиологии осложнений СД с развитием ИБС была связана именно инсулинорезистентность, а не уровень гликированного гемоглобина [49]. Таким образом, можно сказать, что инсулинорезистентность является звеном патогенеза сердечно-сосудистых осложнений и потенциально важной терапевтической мишенью для их предотвращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на заметное увеличение ожидаемой продолжительности жизни, у пациентов с СД1 в силу отсутствия достаточного количества данных и исследований часто недооценивается повышенный риск развития ССЗ, являющийся лидирующей причиной смерти у этой категории пациентов. Требуется дальнейшее изучение методов оценки сердечно-сосудистой системы для определения оптимального инструмента стратификации сердечно-сосудистого риска и выработки подходов к лечению и профилактике в этой группе пациентов.

Литература

1. Sawani S., Siddiqui A.R., Azam S.I. et al. Lifestyle changes and glycemic control in type 1 diabetes mellitus: a trial protocol with factorial design approach. *Trials*. 2020;21(1):346. DOI: 10.1186/s13063-020-4205-7.
2. Azevedo S., Saraiva J., Caramelo F. et al. [The Impact of Prolonged Use of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in the Control of Type-1 Diabetes]. *Acta Med Port*. 2019;32(1):17–24. DOI: 10.20344/amp.10778.
3. Rajbhandari J., Fernandez C.J., Agarwal M. et al. Diabetic heart disease: A clinical update. *World J Diabetes*. 2021;12(4):383–406. DOI: 10.4239/wjdv.12.4.383.
4. Sharma H., Lencioni M., Narendran P. Cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2019;8(1):28–34. DOI: 10.1097/XCE.000000000000167.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204–221. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221 (in Russ)]. DOI: 10.14341/DM12759.
6. Miki T., Yuda S., Kouzu H., Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev*. 2013;18(2):149–166. DOI: 10.1007/s10741-012-9313-3.
7. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1):31–39. DOI: 10.1007/s11554-010-9131-7.
8. Vetrone L.M., Zaccardi F., Webb D.R. et al. Cardiovascular and mortality events in type 2 diabetes cardiovascular outcomes trials: a systematic review with trend analysis. *Acta Diabetol*. 2019;56(3):331–339. DOI: 10.1007/s00592-018-1253-5.
9. Libby P., Nathan D.M., Abraham K. et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2005;111(25):3489–3493. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529651.
10. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19):2035–2038. DOI: 10.1001/jama.241.19.2035.
11. Lee W.S., Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med*. 2017;32(3):404–421. DOI: 10.3904/kjim.2016.208.
12. Levtel E., Gulsin G., Neubauer S., McCann G.P. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(4):R127–R139. DOI: 10.1530/EJE-17-0724.
13. Bluemke D.A., Kronmal R.A., Lima J.A. et al. The Relationship of Left Ventricular Mass and Geometry to Incident Cardiovascular Events. The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2148–2155. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.014.
14. Taegtmeier H., McNulty P., Young M.E. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation*. 2002;105(14):1727–1733. DOI: 10.1161/01.cir.0000012466.50373.e8.
15. Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z. et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30(6):595–602. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90595-4.
16. Van Hoven K.H., Factor S.M. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation*. 1990;82(3):848–855. DOI: 10.1161/01.cir.82.3.848.
17. Schalkwijk C.G., Baidoshvili A., Stehouwer C.D.A. et al. Increased accumulation of the glycoxidation product Nε-(carboxymethyl)lysine in hearts of diabetic patients: Generation and characterisation of a monoclonal anti-CML antibody. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1636(2–3):82–89. DOI: 10.1016/j.bbali.2003.07.002.
18. Basu R., Oudit G.Y., Wang X. et al. Type 1 diabetic cardiomyopathy in the Akita (Ins2 WT/C96Y) mouse model is characterized by lipotoxicity and diastolic dysfunction with preserved systolic function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(6):H2096–H2108. DOI: 10.1152/ajpheart.00452.2009.
19. Махамат Ы.К. Субклиническое поражение миокарда у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018. [Makhamat Y.K. Subclinical myocardial damage in young patients with type 1 diabetes mellitus: thesis. M., 2018 (in Russ)].
20. Du X.L., Edelstein D., Rossetti L. et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing S1p glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(22):12222–12226. DOI: 10.1073/pnas.97.22.12222.
21. Funk S.D., Yurdagul Jr.A., Orr A.W. Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:569654. DOI: 10.1155/2012/569654.
22. Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19(3):257–267. DOI: 10.2337/diacare.19.3.257.
23. Holvoet P., Vanhaecke J., Janssens S. et al. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation*. 1998;98(15):1487–1494. DOI: 10.1161/01.cir.98.15.1487.
24. Devereux R.B., Roman M.J., Paranicas M. et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*. 2000;101(19):2271–2276. DOI: 10.1161/01.cir.101.19.2271.
25. Ha J.W., Lee H.C., Kang E.S. et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography. *Heart*. 2007;93(12):1571–1576. DOI: 10.1136/hrt.2006.101667.
26. Махамат Ы.К., Медведев Д.А., Ефимова В.П. и др. Морфофункциональные особенности левого желудочка и левожелудочково-артериальное взаимодействие у молодых людей с сахарным диабетом 1 типа. Трудный пациент. 2017;15(4–5):12–17. [Makhamat Y.K., Medvedev D.A., Efimova V.P. et al. Morphofunctional Features of the Left Ventricle and Arterial-Ventricular Coupling in Young People with Type 1 DM. *Trudnyy patsiyent*. 2017;15(4–5):12–17 (in Russ)].
27. Hensel K.O., Grimmer F., Roskopf M. et al. Subclinical Alterations of Cardiac Mechanics Present Early in the Course of Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus: A Prospective Blinded Speckle Tracking Stress Echocardiography Study. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2583747. DOI: 10.1155/2016/2583747.
28. Katogiannis K., Vlastos D., Kousathana F. et al. Echocardiography, an indispensable tool for the management of diabetics, with or without coronary artery disease, in clinical practice. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(12):709. DOI: 10.3390/medicina56120709.
29. Hensel K.O., Grimmer F., Roskopf M., Heusch A. Quantitative stress echocardiography in pediatric patients with type-1 diabetes mellitus. *Mol Cell Pediatr*. 2015;2(Suppl 1):A8. DOI: 10.1186/2194-7791-2-S1-A8.
30. Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1140–1151. DOI: 10.1056/NEJMra063052.
31. Arkkila P., Koskinen P., Kantola I. et al. Biochemical markers of types I and III collagen and limited joint mobility in type 1 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2003;40(4):151–155. DOI: 10.1007/s00592-003-0104-0.
32. Ritchie R.H., Zerenturk E.J., Prakoso D., Calkin A.C. Lipid metabolism and its implications for type 1 diabetes-associated cardiomyopathy. *J Mol Endocrinol*. 2017;58(4):R225–R240. DOI: 10.1530/JME-16-0249.
33. Гегенава Б.В. Роль модифицированных липопротеинов низкой плотности в фиброзе миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа: дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. [Gegenava B.V. The role of modified low-density lipoproteins myocardial fibrosis in diabetes mellitus type 2: thesis. M., 2018 (in Russ)].
34. How O.J., Aasum E., Severson D.L. et al. Increased myocardial oxygen consumption reduces cardiac efficiency in diabetic mice. *Diabetes*. 2006;55(2):466–473. DOI: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1164.
35. Wright J.J., Kim J., Buchanan J. et al. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding. *Cardiovasc Res*. 2009;82(2):351–360. DOI: 10.1093/cvr/cvp017.
36. Schauer I.E., Snell-Bergeon J.K., Bergman B.C. et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes*. 2011;60(1):306–314. DOI: 10.2337/db10-0328.
37. Nadeau K.J., Regenstein J.G., Bauer T.A. et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):513–521. DOI: 10.1210/jc.2009-1756.
38. Cleland S.J., Fisher B.M., Colhoun H.M. et al. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia*. 2013;56(7):1462–1470. DOI: 10.1007/s00125-013-2904-2.
39. Perseghin G., Lattuada G., Danna M. et al. Insulin resistance, intramyocellular lipid content, and plasma adiponectin in patients with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(6):E1174–E1181. DOI: 10.1152/ajpendo.00279.2003.
40. Aronoff S.L., Berkowitz K., Shreiner B., Want L. Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectrum*. 2004;17(3):183–190. DOI: 10.2337/diaspect.17.3.183.
41. Bergman B.C., Howard D., Schauer I.E. et al. Features of hepatic and skeletal muscle insulin resistance unique to type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1663–1672. DOI: 10.1210/jc.2011-3172.
42. Kaneto H., Matsuoka T.A., Katakami N. et al. Oxidative stress and the JNK pathway are involved in the development of type 1 and type 2 diabetes. *Curr Mol Med*. 2007;7(7):674–686. DOI: 10.2174/156652407782564408.
43. Ye J. Role of insulin in the pathogenesis of free fatty acid-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2007;7(1):65–74. DOI: 10.2174/187153007780059423.
44. Bjornstad P., Snell-Bergeon J.K., Nadeau K.J., Maahs D.M. Insulin sensitivity and complications in type 1 diabetes: New insights. *World J Diabetes*. 2015;6(1):8–16. DOI: 10.4239/wjdv.6.1.8.
45. Teupe B., Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet*. 1991;337(8737):361–362. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90988-2.
46. Chillarón J.J., Goday A., Flores-Le-Roux J.A. et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3530–3534. DOI: 10.1210/jc.2009-0960.
47. Epstein E.J., Osman J.L., Cohen H.W. et al. Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2280–2285. DOI: 10.2337/dc12-1693.
48. Priya G., Kalra S. A Review of Insulin Resistance in Type 1 Diabetes: Is There a Place for Adjunctive Metformin? *Diabetes Ther*. 2018;9(1):349–361. DOI: 10.1007/s13300-017-0333-9.
49. Orchard T.J., Olson J.C., Erbey J.R. et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1374–1379. DOI: 10.2337/diacare.26.5.1374.

Преимущества ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 1 типа в повседневной клинической практике

Е.С. Малолеткина, член-корр. РАН В.В. Фадеев

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) являются относительно новым классом препаратов, используемых для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2). Применение иНГЛТ-2 в повседневной клинической практике вызывает интерес не только у эндокринологов, но и у врачей смежных специальностей. В статье представлен обзор исследований эффективности и безопасности лекарственного средства из группы иНГЛТ-2 — канаглифлозина. Канаглифлозин является иНГЛТ-2 с дополнительным по отношению к другим представителям этого класса двойным инсулинонезависимым механизмом действия, связанным с ингибированием не только НГЛТ-2 почек, но и НГЛТ-1 в кишечнике и почках, что может способствовать лучшему контролю гликемии, в том числе постпрандиальной. В клинических исследованиях было показано, что канаглифлозин обладал эффективностью в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также снижал риски, связанные с сердечной недостаточностью, у пациентов с СД2. Доказанные нефропротективные свойства канаглифлозина легли в основу зарегистрированного показания по снижению риска прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 и диабетической нефропатией. Благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата делает возможным его широкое применение у пациентов с СД2.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, сахарный диабет, нефропатия, нефропротекция, сердечно-сосудистые события, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Малолеткина Е.С., Фадеев В.В. Преимущества ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 1 типа в повседневной клинической практике. РМЖ. 2022;1:20–25.

ABSTRACT

Benefits in inhibition of sodium-glucose cotransporter-1 in clinical practice

E.S. Maloletkina, V.V. Fadeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors are a relatively new class of drugs used for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2). Using SGLT-2 inhibitors in clinical practice is of interest not only to endocrinologists but also to doctors of related specialties. The article presents a review of studies on the efficacy and safety of a drug from the SGLT-2 inhibitors group — canagliflozin. Canagliflozin has an additional double insulin-independent mechanism of action relative to other representatives of SGLT-2 inhibitors class. It is associated with the inhibition of not only SGLT-2 in the kidneys but also SGLT-1 in the intestine and kidneys, which can contribute to better control of glycemia level, including postprandial glucose. In clinical studies, canagliflozin has proven its efficacy in reducing the risk of adverse cardiovascular events, as well as the risks associated with heart failure in patients with DM2. The presented nephroprotective properties of canagliflozin formed the basis of a registered indication to reduce the risk of renal and cardiovascular outcomes in patients with DM2 and diabetic nephropathy. The favorable safety and tolerability profile of the drug allows its widespread use in patients with DM2.

Keywords: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, diabetes mellitus, nephropathy, nephroprotection, cardiovascular events, heart failure.

For citation: Maloletkina E.S., Fadeev V.V. Benefits in inhibition of sodium-glucose cotransporter-1 in clinical practice. RMJ. 2022;1:20–25.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире ежегодно неуклонно возрастает. По данным Международной диабетической федерации (The International Diabetes Federation, IDF), в 2021 г. около 537 млн человек имели данное заболевание, а по прогнозам, к 2045 г. ожидается увеличение этой популяции пациентов до 783 млн человек [1]. Сахарный диабет 2 типа (СД2) в значительной степени связан с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и является фактором риска развития сердечной недостаточности (СН); пациенты с СД госпитализируются по поводу СН в 4 раза чаще, чем пациенты без на-

рушения углеводного обмена [2–5]. Кроме того, СД2 является фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП) и терминальной ХБП [6–8]. Результаты крупных рандомизированных клинических исследований продемонстрировали способность относительно нового класса препаратов — ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) не только эффективно влиять на показатели гликемического контроля, но и снижать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и почечных исходов у пациентов с СД2. В связи с этим применение иНГЛТ-2 в повседневной клинической практике вызывает интерес не только у эндокринологов, но и у врачей смежных специальностей.

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА — ОТ ФАРМАКОДИНАМИКИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Канаглифлозин является представителем класса иНГЛТ-2, который не только оказывает блокирующее влияние на НГЛТ-2, но и вызывает умеренное ингибирование НГЛТ-1 (отношение констант ингибирования НГЛТ-2/НГЛТ-1 около 1:200) [9]. Почки фильтруют и реабсорбируют около 180 г глюкозы в сутки, при этом у пациентов с СД2 почечная реабсорбция глюкозы увеличивается [10]. Основную роль в почечной реабсорбции глюкозы играет НГЛТ-2, который является высокоаффинным мощным транспортером и располагается в S1- и S2-сегментах проксимального извитого канальца нефрона и опосредует большую часть (90%) реабсорбции почечной глюкозы из первичного клубочкового фильтрата; НГЛТ-1 локализуется в S3-сегменте проксимального почечного канальца и отвечает за реабсорбцию 10% глюкозы [11]. На фоне сахароснижающей терапии неселективными иНГЛТ-2 дальнейшая реабсорбция глюкозы в проксимальном извитом канальце нефрона происходит при помощи НГЛТ-1, которым захватывается до 45% глюкозы (рис. 1) [12]. Таким образом, канаглифлозин, являясь представителем класса иНГЛТ-2, обладает двойным механизмом действия в отношении ингибирования НГЛТ-1 и -2, вызывая дополнительное увеличение суточной экскреции глюкозы с мочой.

Натрий-глюкозный котранспортер 1 типа экспрессируется во многих клетках организма, в том числе в почках, тонкой кишке, миокарде, легких, печени. НГЛТ-1 в тонкой кишке локализуется на апикальной поверхности энтероцитов щеточной каемки, принимая активное участие в реабсорбции глюкозы, поступающей в просвет тонкой кишки вместе с пищей. Также НГЛТ-1 локализуется в субапикаль-

ных отделах энтероцита, тем самым обеспечивая быстрое увеличение количества белка-переносчика в случае поступления большого количества глюкозы в просвет кишки, увеличивая эффективность ее всасывания. Экспрессия НГЛТ-1 на поверхности энтероцита регулируется несколькими сигнальными каскадами: активируется при СД (экспрессия НГЛТ-1 на энтероците в 4 раза выше при СД, чем у лиц без нарушений углеводного обмена); подавляется лептином и фармакологическими препаратами [11]. Механизм работы НГЛТ-1 в тонкой кишке представлен на рисунке 2. Глюкоза из просвета кишки совместно с двумя ионами натрия поступает в просвет энтероцита, а далее при помощи Na^+/K^+ -АТФ-азы и глюкозного транспортера типа 2 (ГЛЮТ-2) — в системный кровоток. Фармакологическое ингибирование НГЛТ-1 в проксимальных отделах тонкой кишки приводит к увеличению поступления глюкозы в дистальные отделы тонкого кишечника. Микробиота дистальных отделов тонкой кишки способствует метаболизму глюкозы до короткоцепочечных жирных кислот, которые при взаимодействии с рецептором свободных жирных кислот на поверхности L-клетки проникают в нее и запускают устойчивую секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [12]. Таким образом, канаглифлозин за счет ингибирования НГЛТ-1 приводит к снижению абсорбции глюкозы в проксимальном отделе тонкой кишки, способствуя значительному снижению пиков постпрандиальной гликемии, вызывая отсроченное всасывание глюкозы в тонкой кишке, препятствуя возможной мальабсорбции.

Оценка эффективности канаглифлозина в достижении оптимального гликемического контроля (гликированный гемоглобин (HbA1c), глюкоза плазмы натощак (ГПН)) и других метаболических показателей (масса тела, АД, липопротеины высокой плотности) по сравнению с плацебо и другими классами сахароснижающих препаратов представлена во многих РКИ [13–19].

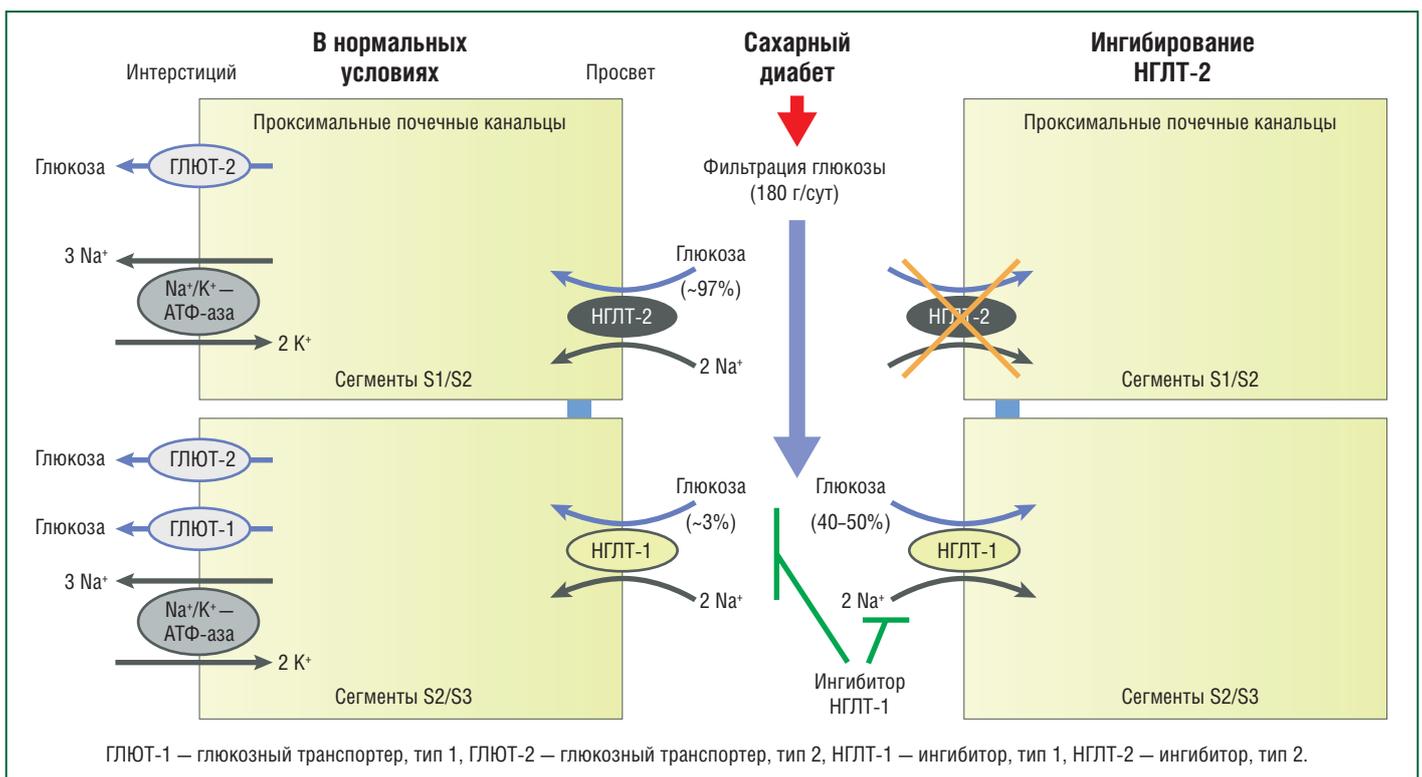


Рис. 1. Механизм действия неселективного ингибитора НГЛТ-2 в почках [12]

К. Stenlof et al. [13] оценивали эффективность канаглифлозина в дозах 100 мг/сут или 300 мг/сут по сравнению с плацебо у пациентов с СД2, не достигших компенсации на фоне модификации образа жизни. Через 26 нед. у пациентов из групп канаглифлозина 100 мг/сут и 300 мг/сут было отмечено снижение уровня HbA1c на 0,81% (95% ДИ 0,94; 0,68) и 1,11% (95% ДИ 1,24; 0,98) соответственно, в группе плацебо динамики показателя не было выявлено. Также наблюдалось снижение уровня глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной гликемии в группах канаглифлозина 100 мг и 300 мг по сравнению с плацебо. Т. Yang et al. [14] в ходе метаанализа оценивали эффективность канаглифлозина при дополнительном назначении пациентам с СД2, находящимся на монотерапии метформинном. Прием канаглифлозина в дозах 100 мг/сут или 300 мг/сут по сравнению с приемом плацебо статистически значимо снижал уровень HbA1c (-0,59%, 95% ДИ от 0,67% до 0,51%; 0,74%, 95% ДИ от -0,82% до -0,66% соответственно, $p < 0,00001$ в обоих случаях), а также значения ГПН на 1,49 ммоль/л и 1,80 ммоль/л соответственно. J.P. Wilding et al. [15] оценивали эффективность канаглифлозина при дополнительном назначении с препаратами сульфонилмочевины и метформинном. Через 26 нед. наблюдения было продемонстрировано снижение HbA1c в группах канаглифлозина 100 мг/сут и 300 мг/сут на 0,85% и 1,06% соответственно, тогда как в группе плацебо показатель снизился на 0,13% ($p < 0,001$). Аналогичную эффективность в достижении показателей гликемического контроля канаглифлозин в суточных дозах 100 мг и 300 мг продемонстрировал в рамках РКИ при добавлении к двух-

компонентной схеме, включающей метформин и тиазалидиндионы [16], метформин и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 [17], а также к инсулинотерапии [18]. Результаты проведенных РКИ свидетельствуют о наличии у препарата четкого дозозависимого эффекта — максимальное снижение уровня HbA1c, ГПН наблюдалось на фоне приема канаглифлозина в суточной дозе 300 мг. Вместе с тем сравнительная оценка эффективности разных представителей класса препаратов инГЛТ-2 между собой в рамках РКИ не проводилась. По результатам ретроспективного исследования, проведенного L. Blonde et al. [20], у пациентов с СД2 на фоне терапии канаглифлозином 300 мг/сут по сравнению с пациентами, получающими дапаглифлозин 10 мг/сут, наблюдалось более значительное снижение уровня HbA1c; доля пациентов с приемлемым уровнем HbA1c в группе канаглифлозина также была выше. В исследовании проанализированы показатели гликемического контроля 1116 участников (по 558 участников в группе канаглифлозина 300 мг/сут и дапаглифлозина 10 мг/сут) за 6-месячный срок лечения. Через 6 мес. наблюдения доля пациентов, достигших уровня HbA1c $< 8\%$, в группе канаглифлозина 300 мг/сут составила 70,8% против группы дапаглифлозина 10 мг/сут 59,1% (ОР 1,6; 95% ДИ от 1,26 до 2,04; $p = 0,0001$). Доля пациентов с уровнем HbA1c $< 7\%$ составила 36,7% против 24,1% для канаглифлозина и дапаглифлозина соответственно (ОР 1,75; 95% ДИ от 1,34 до 2,2; $p < 0,001$); динамика снижения уровня HbA1c за 6 мес. в группе канаглифлозина 300 мг/сут составила -1,17%, в то время как в группе дапаглифлозина 10 мг/сут — -0,91% ($p = 0,0049$).

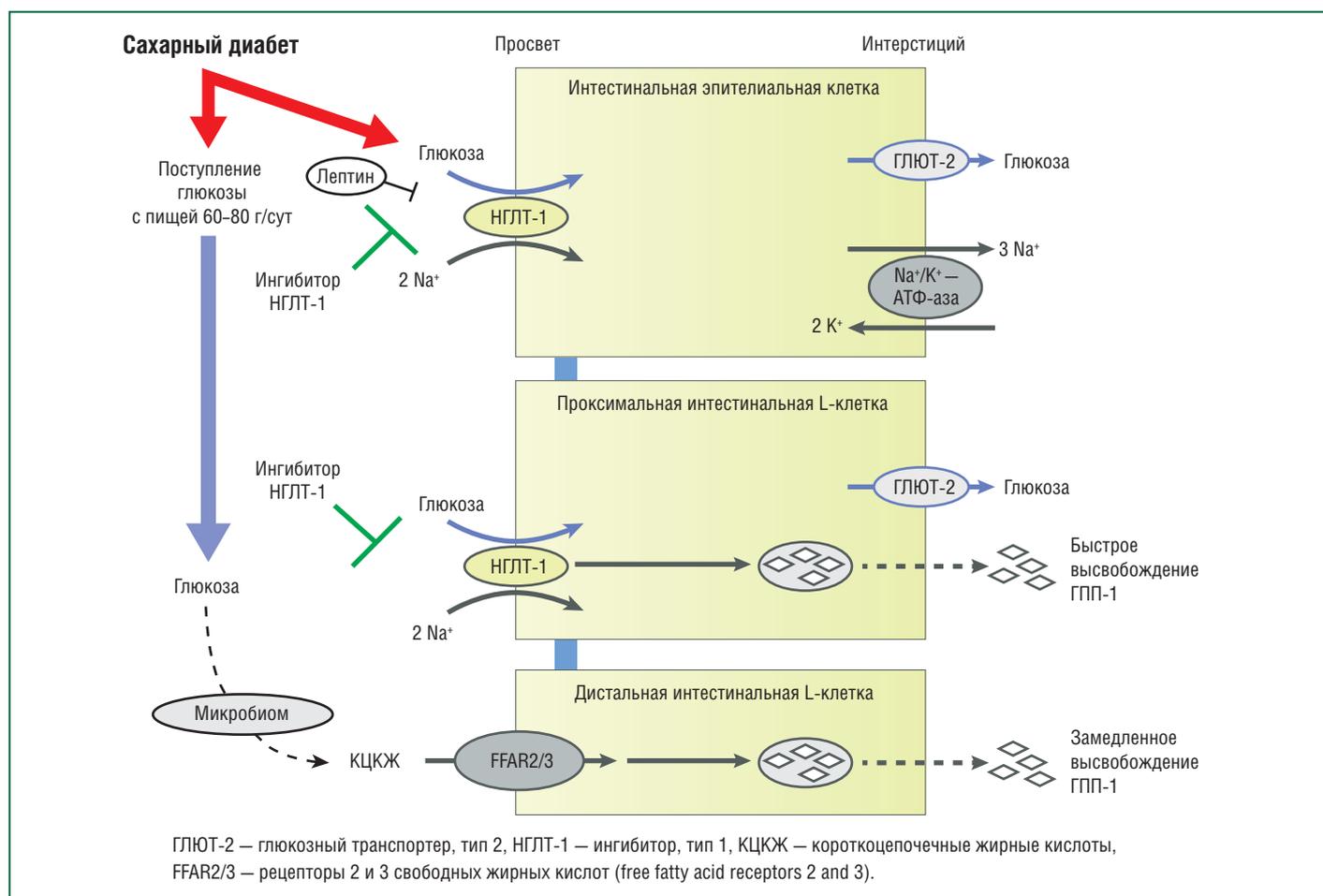


Рис. 2. Механизм действия неселективного ингибитора НГЛТ-2 в тонкой кишке

F. Zaccardi et al. [21] провели метаанализ РКИ и продемонстрировали преимущества терапии канаглифлозином в суточной дозе 300 мг по сравнению с другими изученными препаратами этого класса (канаглифлозин 100 мг/сут, дапаглифлозин 5 мг/сут или 10 мг/сут, эмпаглифлозин 10 мг/сут и 25 мг/сут) в различных дозах за счет наибольшего влияния на снижение HbA1c, глюкозы плазмы натощак и систолического АД. При этом терапия самыми высокими дозами всех представителей класса иНГЛТ-2 не различалась в отношении динамики массы тела, снижения диастолического АД и уровня ЛПВП [21]. Преимущества канаглифлозина 300 мг/сут по влиянию на показатели гликемического контроля по сравнению с другими представителями этого класса сахароснижающих препаратов можно объяснить, исходя из двойного механизма его действия. Дополнительное ингибирование НГЛТ-1 в почках и тонкой кишке способствует большей экскреции глюкозы почками и снижению пиков постпрандиальной гликемии за счет замедления всасывания глюкозы в тонкой кишке.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И ПОЧЕЧНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С СД2 НА ФОНЕ ТЕРАПИИ КАНАГЛИФЛОЗИНОМ

Влияние канаглифлозина на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском изучалось в рамках программы CANVAS. В ней оценивалось влияние препарата на частоту развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, МАСЕ), к которым относились нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть, а также влияние канаглифлозина на суточную альбуминурию. В исследование вошли 10 145 участников, из них 65% имели сердечно-сосудистые заболевания, 35% — факторы риска, период наблюдения пациентов составил 7 лет. Результаты исследования демонстрируют снижение риска МАСЕ в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,75 до 0,97). У пациентов с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечено снижение МАСЕ на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ от 0,72 до 0,95), при этом была продемонстрирована тенденция к снижению каждого из компонентов МАСЕ. При оценке вторичных конечных точек было доказано снижение рисков госпитализации по поводу СН в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ от 0,52 до 0,87); а снижение доли пациентов, которым требовалась госпитализация по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности, — на 22% (ОР 0,75; 95% ДИ от 0,67 до 0,91) [22].

При оценке терапии канаглифлозином на почечные исходы у пациентов с СД2 и относительно сохранным функциональным состоянием почек по сравнению с группой плацебо наблюдалось снижение риска прогрессирования альбуминурии на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ от 0,67 до 0,79); уменьшение риска снижения рСКФ, терминальной ХБП и смерти от почечных причин на 40% по сравнению с плацебо. Также продемонстрировано увеличение вероятности регресса альбуминурии на 70% на фоне терапии канаглифлозином (ОР 1,7; 95% ДИ от 1,5 до 1,9), что может способствовать нефропротекции у пациентов с СД2 на ранних стадиях нефропатии [23].

Результаты, полученные в рамках РКИ, подтверждают рядом наблюдательных клинических исследований. Так,

в исследовании CVD-REAL Study сравнивалось влияние инициации терапии иНГЛТ-2 в сравнении с другими классами сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2. В анализ включено 309 056 пациентов из Дании, Норвегии, Швеции, Великобритании и США, из них 154 528 пациентов получали препараты иНГЛТ-2 (канаглифлозин — 53%, дапаглифлозин — 42%, эмпаглифлозин — 5%). По результатам исследования инициация сахароснижающей терапии препаратами класса иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 приводила к снижению рисков госпитализации по поводу СН (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,51 до 0,73; $p < 0,001$), снижению смертности от всех причин (ОР 0,49; 95% ДИ от 0,41 до 0,57; $p < 0,001$) [24]. В последующем наблюдательном исследовании CVD-REAL-2 приняли участие 235 064 пациента. По результатам работы продемонстрировано, что терапия иНГЛТ-2 по сравнению с иными классами сахароснижающих препаратов также ассоциирована с более низкими рисками сердечно-сосудистых исходов, включая статистически значимо ($p \leq 0,001$) более низкий риск развития инфаркта миокарда (ОР 0,81; 95% ДИ от 0,74 до 0,88); инсульта (ОР 0,68; 95% ДИ от 0,55 до 0,84); госпитализации по поводу СН (ОР 0,64; 95% ДИ от 0,74 до 0,8) и смерти (ОР 0,51; 95% ДИ от 0,37 до 0,7) [25]. В исследовании CVD-REAL-3, в котором приняли участие пациенты из Израиля, Италии, Японии, Тайваня и Великобритании ($n = 65\,321$), наблюдались более низкие темпы снижения почечной функции в группе иНГЛТ-2 по сравнению с препаратами других классов [26].

Исследование CREDENCE [27] представляло собой двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, целью которого являлась оценка влияния канаглифлозина на почечные исходы у пациентов с СД2 с высоким, очень высоким риском сердечно-сосудистых событий и ранее диагностированной ХБП. В работу был включен 4401 пациент с СД2 с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) от 30 (включительно) до 90 мл/мин/1,73 м², альбуминурией от ≥ 300 мг/г до < 5000 мг/г; все пациенты получали терапию, направленную на блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; продолжительность исследования составила 2,6 года. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 1-я — канаглифлозин 100 мг/сут; 2-я — плацебо, а также были стратифицированы в соответствии с исходной рСКФ (от ≥ 30 до < 45 , от ≥ 45 до < 60 и от ≥ 60 до < 90 мл/мин/1,73 м²). Исследование закончилось досрочно, поскольку соответствовало заранее установленным критериям эффективности для преждевременного прекращения. Согласно полученным результатам на фоне терапии канаглифлозином наблюдалось снижение риска первичной комбинированной конечной точки (терминальная ХБП, повышение в 2 раза уровня креатинина крови, смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин) на 30% по сравнению с группой плацебо (ОР 0,7; 95% ДИ от 0,59 до 0,82; $p = 0,00001$). Также в группе канаглифлозина наблюдались существенные различия по вторичным точкам по сравнению с группой плацебо: на 34% ниже риск развития почечных осложнений (терминальная ХБП, удвоение креатинина плазмы, смерть от почечных причин) (ОР 0,66, 95% ДИ от 0,53 до 0,81; $p < 0,001$); на 39% ниже риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,47 до 0,80; $p < 0,001$); в группе канаглифлозина риск сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть) на 20% ниже по сравнению с группой пла-

цебо (ОР 0,8; 95% ДИ от 0,67 до 0,95; $p=0,01$). Частота нежелательных/серьезных явлений была за время исследования между группами канаглифлозина и плацебо сопоставимой: риск ампутации нижних конечностей — 12,3 против 11,2 на 1000 пациенто-лет в группе канаглифлозина и плацебо соответственно (ОР 1,11; 95% ДИ от 0,79 до 1,56). Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о замедлении прогрессирования ХБП у пациентов с СД2 и ранее диагностированной ХБП. Особый интерес в повседневной клинической практике представляет назначение иНГЛТ-2 пациентам с СД2 и уже имеющимся существенным снижением рСКФ ввиду возможного дальнейшего снижения этого параметра в течение первых недель терапии.

Вторичный анализ исследования CREDENCE был посвящен эффективности канаглифлозина у пациентов с СД2 в зависимости от стратифицированного значения рСКФ. Так, терапия канаглифлозином была ассоциирована с замедлением темпов снижения рСКФ в группе пациентов с ХБП С3а на 60%, в группе пациентов с ХБП С3б — на 65% [28].

Целью другого субанализа исследования CREDENCE являлась оценка эффективности и безопасности назначения канаглифлозина пациентам с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м². В группе канаглифлозина по сравнению с плацебо наблюдалось снижение темпов прогрессирования ХБП (различия в скорости снижения рСКФ составило 66%, снижение альбуминурии — на 33%). Частота развития острого почечного повреждения на фоне терапии канаглифлозином между группой пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² и группой с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² была сопоставимой; различий по влиянию на сердечно-сосудистые исходы и смертность между группами пациентов с ХБП С3б и ХБП С4 также выявлено не было [29].

Таким образом, в реальной клинической практике рекомендации по продолжению ранее подобранной терапии канаглифлозином пациентам с СД2 и ХБП С4 могут быть оправданными с точки зрения достижения существенного нефропротективного эффекта без увеличения риска острого почечного повреждения. Вместе с тем стоит заметить, что инициация сахароснижающей терапии канаглифлозином при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² не рекомендуется.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОДХОДА К ВЫБОРУ СТРАТЕГИИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД2

Результаты клинических исследований по влиянию сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с АССЗ и высоким сердечно-сосудистым риском при СД2 отражены в клинических рекомендациях ведущих эндокринологических сообществ [30–33]. Важна не только эффективность терапии в отношении достижения гликемического контроля, но и ее безопасность, а также персонифицированный подход к выбору терапии, исходя из стратификации сердечно-сосудистого риска у пациента.

Российская ассоциация эндокринологов рекомендует в случае высокого риска АССЗ или наличия у пациента АССЗ, ХСН, ХБП включать в схему лечения препараты класса агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) и иНГЛТ-2 (см. таблицу). Вместе с тем стоит отметить, что, если у обсуждаемой категории пациентов с СД2 целевые параметры гликемического контроля достигнуты на фоне терапии

Таблица. Стратегия выбора класса сахароснижающего препарата в зависимости от доминирующей клинической ситуации

Клиническая ситуация	Рекомендовано
<p>Высокий риск АССЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • возраст ≥ 55 лет; • гипертрофия левого желудочка; • стеноз каротидных/коронарных артерий / артерий нижних конечностей 	<ul style="list-style-type: none"> • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид); • иНГЛТ-2 (дапаглифлозин)
<p>АССЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); • острое нарушение мозгового кровообращения; • хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей 	<ul style="list-style-type: none"> • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид); • иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, эртуглифлозин)
<p>ХСН:</p> <ul style="list-style-type: none"> • при фракции выброса левого желудочка $<45\%$; • ХБП 	<ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2; • первая линия — дапаглифлозин, эмпаглифлозин; • иНГЛТ-2 при противопоказаниях и непереносимости арГПП-1

иными классами сахароснижающих препаратов, целесообразно рассмотреть коррекцию проводимого лечения с заменой на препараты группы иНГЛТ-2 и арГПП-1 с подтвержденными преимуществами в улучшении кардиоренального прогноза.

Таким образом, иНГЛТ-2 в современных рекомендациях по лечению коморбидных пациентов с СД2 являются препаратами первой линии выбора во многих клинических ситуациях. У пациентов с ХБП и выраженной альбуминурией (альбумин-креатининовое соотношение 30 мг/моль) среди имеющихся иНГЛТ-2 препарат первой линии — канаглифлозин, так как он имеет доказательную базу в замедлении прогрессирования ХБП у этой категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день иНГЛТ-2 обладают обширной доказательной базой с подтвержденными кардио- и нефропротективными эффектами у пациентов с СД2. Канаглифлозин является иНГЛТ-2 с дополнительным по отношению к другим представителям этого класса двойным инсулинонезависимым механизмом действия, связанным с ингибированием не только НГЛТ-2 почек, но и НГЛТ-1 в кишечнике и почках, что может способствовать лучшему контролю гликемии, в том числе постпрандиальной. Канаглифлозин обладает доказанной эффективностью в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистая смерть у широкого круга пациентов), а также снижает риски, связанные с СН, у пациентов с СД2. Доказанные нефропротективные свойства канаглифлозина легли в основу зарегистрированного показания по снижению риска прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 и диабетической нефропатией. Кроме того, благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата делает возможным его широкое применение для лечения СД2.

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 9th edition. 2019. (Electronic resource.) URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition/> (access date: 21.01.2022).
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
3. Fitchett D.H., Udell J.A., Inzucchi S.E. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):43–53. DOI: 10.1002/ehfj.633.
4. Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Leip E.P. et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068–3072. DOI: 10.1161/01.cir.00000039105.49749.6f.
5. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–259. DOI: 10.1056/NEJMoa052256.
6. Zelniker T.A., Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(15):1845–1855. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.040.
7. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260–672. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
8. Kastarinen M., Juutilainen A., Kastarinen H. et al. Risk factors for end-stage renal disease in a community-based population: 26-year follow-up of 25,821 men and women in eastern Finland. *J Intern Med*. 2010;267(6):612–620. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02197.x.
9. Ohgaki R., Wei L., Yamada K. et al. Interaction of the Sodium/Glucose Cotransporter (SGLT) 2 inhibitor Canagliflozin with SGLT1 and SGLT2. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;358(1):94–102. DOI: 10.1124/jpet.116.232025.
10. Halimi S., Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab*. 2014;40(6 Suppl 1):S28–S34. DOI: 10.1016/S1262-3636(14)72693-X.
11. Плахотняк В.М., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е. Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и других заболеваний и потенциальная мишень для терапевтического воздействия. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(2):42–54. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-2-42-54. [Plakhotnyaya V.M., Martynova E.Yu., Poteshkin Yu.E. Sodium-Glucose Cotransporter 1: a Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus and Other Diseases and a Potential Therapeutic Target. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(2):42–54 (in Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-2-42-54.
12. Rieg T., Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018;61(10):2079–2086. DOI: 10.1007/s00125-018-4654-7.
13. Stenlof K., Cefalu W.T., Kim K.A. et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: Findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(2):163–175. DOI: 10.1185/03007995.2013.850066.
14. Yang T., Lu M., Ma L. et al. Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(11):1325–1332. DOI: 10.1007/s00228-015-1923-y.
15. Wilding J.P., Charpentier G., Hollander P. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: A randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67(12):1267–1282. DOI: 10.1111/ijcp.12322.
16. Forst T., Guthrie R., Goldenberg R. et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):467–477. DOI: 10.1111/dom.12273.
17. Rodbard H.W., Seufert J., Aggarwal N. et al. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):812–819. DOI: 10.1111/dom.12684.
18. Inagaki N., Harashima S., Maruyama N. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in combination with insulin: A double-blind, randomized, placebo-controlled study in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:89. DOI: 10.1186/s12933-016-0407-4.
19. Tentolouris A., Vlachakis P., Tzeravini E. et al. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16):2965. DOI: 10.3390/ijerph16162965.
20. Blonde L., Patel C., Bookhart B. et al. A real-world analysis of glycemic control among patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin versus dapagliflozin. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(6):1143–1152. DOI: 10.1080/03007995.2018.1458709.
21. Zaccardi F., Webb D.R., Htike Z.Z. et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):783–794. DOI: 10.1111/dom.12670.
22. Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):691–704. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
23. Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б. и др. Канаглифлозин: от гликемического контроля до улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Резолюция совета экспертов. Сахарный диабет. 2021;24(5):479–486. DOI: 10.14341/DM12848. [Shestakova M.V., Ametov A.S., Antsiferov M.B. et al. Canagliflozin: From Glycemic Control To Improvement Of Cardiovascular And Renal Prognosis In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Resolution Of Advisory Board. Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):479–486 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12848.
24. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z. et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL Study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation*. 2017;136(3):249–259. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
25. Kosiborod M., Lam C.S.P., Kohsaka S. et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2628–2639. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.009.
26. Heerspink H.J.L., Karasik A., Thuresson M. et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):27–35. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30384-5.
27. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
28. Jardine M.J., Zhou Z., Mahaffey K.W. et al. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(5):1128–1139. DOI: 10.1681/ASN.201911168.
29. Bakris G., Oshima M., Mahaffey K.W. et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m²: Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(12):1705–1714. DOI: 10.2215/CJN.10140620.
30. Сухарева О.Ю., Зураева З.Т., Шамхалова М.Ш. Актуализация позиций глифлозинов в алгоритмах лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек: новые патогенетические механизмы и данные субанализов крупных рандомизированных контролируемых исследований. Сахарный диабет. 2021;24(6):553–564. [Sukhareva O.Y., Zuraeva Z.T., Shamhalova M.S. Gliflozins position update in the treatment algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: new pathogenetic mechanisms and data from subanalyses of the large randomised control trials. *Diabetes mellitus*. 2021;24(6):553–564 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12864.
31. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. (доп.). М.; 2021. [Standards of specialized diabetes care. Eds.: Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition (revised). M.; 2021 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12802.
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee, American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B. et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S125–S143. DOI: 10.2337/dc22-S009.
33. Cosentino F., Grant P.J., 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.

ИНГЛТ-2 С ОСОБЫМ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ²

Инвокана® канаглифлозин



Эффективнее других ИНГЛТ-2
в улучшении показателей углеводного обмена¹

Инвокана® — первый в России ИНГЛТ
с зарегистрированным почечным показанием^{2*}

Показана для снижения риска
серьезных сердечно-сосудистых
осложнений у пациентов с СД²

* - у пациентов с СД 2 типа; ИНГЛТ-2 — 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

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инвокана®

Инвокана® (канаглифлозин); РУ — ЛП-002977; Лекарственная форма — таблетки, покрытые пленочной оболочкой; Фармакотерапевтическая группа — гипогликемическое средство для перорального применения — ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Показания: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии; в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения риска серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта). Для снижения риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией с альбуминурией > 300 мг/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 рекомендуемая 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 мг/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 производными сульфонилмочевины; запор, жажда, тошнота; полиурия или поллакиурия, 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 Фурнье): 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 НР, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема (постуральное головокружение) и об ухудшении способности управлять транспортными средствами и механизмами при развитии НР. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: Отпуск по рецепту. Данная версия инструкции действительна с 31.05.2021 (CCDS 16.0)

На правах рекламы

**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

RU-INV-00144

MERCK

Опухоли щитовидной железы, микроэлементы, ожирение и инсулинорезистентность: есть ли взаимосвязь?

Профессор Л.В. Квиткова, А.С. Халимова

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

РЕЗЮМЕ

В последние годы отмечается рост распространенности узловых новообразований щитовидной железы (ЩЖ). Установлена роль внешних факторов, запускающих онкогенез в ЩЖ, к числу которых относятся канцерогены, мутагены, оксидативный стресс. В настоящее время изучается роль нарушений микроэлементного состава организма, ожирения, высоких концентраций инсулина и инсулинорезистентности (ИР) в запуске сигнальных путей онкогенеза в клетках ЩЖ. В обзоре обсуждается роль дисбаланса микроэлементов, несбалансированного питания, ожирения и ИР в развитии опухолей ЩЖ. Вероятно, применение добавок микроэлементов и ликвидация дисэлементозов в перспективе могут быть использованы для профилактики опухолей ЩЖ, учитывая их ключевую роль в онкогенезе ЩЖ, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. Авторами обсуждается положительное влияние метформина на функцию ЩЖ у пациентов с ИР и гипотиреозом, поскольку известно, что метформин может оказывать онкопротективное действие, подавляя пролиферативные процессы и онкогенез, а также регулировать клеточное старение и апоптоз. Противоопухолевые эффекты метформина делятся на прямые и непрямые. Предстоит дальнейшее изучение роли указанных групп препаратов в лечении и профилактике онкогенеза ЩЖ.

Ключевые слова: онкогенез, ожирение, инсулинорезистентность, дисэлементозы, метформин.

Для цитирования: Квиткова Л.В., Халимова А.С. Опухоли щитовидной железы, микроэлементы, ожирение и инсулинорезистентность: есть ли взаимосвязь? РМЖ. 2022;1:26–30.

ABSTRACT

Is there any correlation between thyroid cancer, microelements, obesity, and insulin resistance?

L.V. Kvitkova, A.S. Khalimova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

In recent years, the prevalence of thyroid nodules has been growing. The role of external factors provoking thyroid carcinogenesis (e.g., exposure of carcinogens and mutagens, oxidative stress, etc.) is established. The role of the abnormalities of microelement content in the human body, obesity, high insulin concentrations, and insulin resistance in inducing oncogenic signal pathways in thyroid cells is currently studied. This paper reviews the role of microelement imbalance, imbalanced nutrition, obesity, and insulin resistance in the development of thyroid cancer. Intake of food supplements containing microelements and elimination of microelement imbalance are assumed to prevent thyroid cancer, given their crucial role in thyroid carcinogenesis. However, these issues are to be clarified. The authors discuss the favorable effect of metformin on thyroid functions in patients with insulin resistance and hypothyroidism since metformin is known to protect from cancer by inhibiting proliferation and carcinogenesis and regulating cellular aging and apoptosis. Metformin provides both direct and indirect anticancer effects. Further studies on these medications are needed to clarify their therapeutic and preventive role in thyroid carcinogenesis.

Keywords: carcinogenesis, obesity, insulin resistance, abnormal microelement content, metformin.

For citation: Kvitkova L.V., Khalimova A.S. Is there any correlation between thyroid cancer, microelements, obesity, and insulin resistance? RMJ. 2022;1:26–30.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается рост распространенности узловых новообразований щитовидной железы (ЩЖ). Так, в общей структуре тиреоидных новообразований от 10% до 25% всех случаев приходится на долю доброкачественной фолликулярной аденомы и от 10% до 40% — на долю фолликулярного рака. При этом в условиях дефицита йода распространенность опухолей ЩЖ увеличивается. Известно, что рак ЩЖ — самый распространенный злокачественный процесс эндокринной системы, его доля в общей структуре всех злокачественных новообразований эндокринной системы составляет до 90% [1, 2].

В последние десятилетия отмечается рост распространенности избыточной массы тела и ожирения среди населения, что в большинстве случаев связано с избыточным поступлени-

ем питательных веществ и калорий в организм, а также несбалансированным поступлением микроэлементов с пищей. Ведутся поиски взаимосвязи ожирения, дисбаланса нутриентов и микроэлементов, поступающих с пищей, с развитием онкологических заболеваний, в том числе опухолей ЩЖ. Однако данный вопрос пока остается нерешенным и требует более детального изучения. Также до настоящего времени открыт вопрос о ранней дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей ЩЖ, не изучена возможность прогрессирования доброкачественного узлового образования ЩЖ в злокачественный процесс и не разработана первичная профилактика рака ЩЖ. Все вышесказанное свидетельствует об актуальности проблемы и демонстрирует необходимость продолжать более детальное изучение этиологии и патогенеза опухолей ЩЖ.

К настоящему времени ведущей концепцией онкогенеза ЩЖ является комплексное влияние канцерогенных и мутагенных факторов, оксидативного стресса, также обсуждается роль дисбаланса микроэлементов, несбалансированного питания, ожирения и инсулинорезистентности (ИР). Неблагоприятное влияние на ЩЖ оказывают и производственные канцерогены — еще одна причина роста опухолей ЩЖ, в высокоразвитых странах выявляется самая высокая распространенность опухолей ЩЖ [3]. Физические и химические канцерогены вызывают активацию свободнорадикального окисления, повреждение клеточной структуры, дезорганизацию структуры ДНК, накопление генных мутаций и онкогенную трансформацию клеток ЩЖ [4]. Установлено, что молекулярные механизмы онкогенеза в ЩЖ связаны с мутациями в генах *BRAF*, *RAS*, *RET* и *PAX8/PPAR γ* . *BRAF* является цитоплазматической серин/треонинкиназой, участвующей в запускающем онкогенез сигнальном пути *RAS/RAF/MEK*. Мутация *BRAF V600E* приводит к высокой активности *BRAF* и, как следствие, ускоряет пролиферативные процессы в клетках ЩЖ. Мутация генов *RAS* и перестройка гена *PAX8/PPAR γ* также связаны с вышеупомянутым сигнальным путем. Гены *RAS* кодируют множество G-белков, участвующих в передаче сигналов по пути *RAF/MEK/MAPK*. Даже точечные мутации в генах *RAS* приводят к активации данного сигнального пути и неконтролируемому росту клеток ЩЖ. Ген *PAX8/PPAR γ* участвует в дифференцировке фолликулярных клеток, а его мутация приводит к потере контроля над ростом в ЩЖ. *RET* является протоонкогеном, кодирующим рецептор клеточной мембраны, связанный с активностью тирозинкиназы, запускающей путь *RAS/RAF/MEK*. При активации протоонкогена *RET* запускаются пролиферативные процессы в ЩЖ [2, 5].

Роль микроэлементов в развитии опухолей ЩЖ

Предполагают, что одной из вероятных причин развития неоплазий ЩЖ является дефицит йода: при уменьшении содержания йода в тироцитах снижается уровень йодлактонов, блокирующих продукцию ростовых факторов, что приводит к гиперплазии и формированию узлов в ЩЖ [6]. На развитие и прогрессирование опухолей ЩЖ может влиять комплексный дисбаланс микроэлементов: селена, цинка, меди, железа и др. [7, 8]. При пониженном потреблении селена возникает дефицит соединений селена, участвующих в защите клеток от окислительного стресса. Кроме того, селен входит в состав онко-супрессивного белка p53, блокирующего пролиферацию и стимулирующего репарацию ДНК и, при необратимых процессах, запускающего апоптоз поврежденных клеток [9–11]. Низкий уровень цинка сопровождается нарушением процессов деления, дифференцировки, апоптоза клеток и дисбалансом в антиоксидантной защите путем нарушения работы фермента супероксиддисмутазы [9]. Установлено, что цинк так же, как и селен, входит в состав онко-супрессивного белка p53. Показано, что присутствие цинка положительно влияет на функцию белка p53 в клетках злокачественной опухоли ЩЖ, что способствует поддержанию контроля над онкогенезом [11]. Избыток меди сопряжен с онкогенной мутацией *V600E* в гене *BRAF*, запускающей онкогенез в ЩЖ по пути *RAS/RAF/MEK* [12]. С другой стороны, медь входит в состав фер-

ментов антиоксидантной защиты: цитохромоксидазы С, Cu-Zn-супероксиддисмутазы, антиоксидантного белка 1, церулоплазмينا [8]. Только при достаточном уровне меди организм защищен от развития опухолей ЩЖ. Железо играет ключевую роль в процессах пролиферации и роста клеток: входит в состав ферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот и процессах клеточного деления и энергетического обмена, а также в состав ферментов (пероксидазы, каталазы, цитохрома), защищающих от окислительного стресса [13].

Роль ожирения, инсулина и ИР в онкогенезе

Онкологические заболевания встречаются у каждого пятого пациента с ожирением, а смерть от рака при ожирении достигает среди женщин и мужчин 20% и 14% соответственно. При этом отношение окружности талии к окружности бедер рассматривается как показатель не только висцерального ожирения, но и риска развития онкологии, прогноза рака и устойчивости его к лечению [14].

Молекулярные механизмы, связывающие ожирение с развитием рака, сложны и до сих пор полностью не изучены. Высококалорийное питание и положительный энергетический баланс способствуют пролиферации клеток опухоли и ее прогрессированию вследствие ИР, гиперинсулинемии и повышения уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [14]. ИР связана с нарушением передачи сигнала от инсулина к клетке и/или неадекватной реакцией клеток на действие инсулина [15]. Как известно, ИР приводит к компенсаторному синтезу инсулина в более высоких концентрациях, гиперинсулинемии и активации всех сигнальных путей действия инсулина на клетки. Большинство метаболических эффектов инсулина обусловлены активацией пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/Akt (протеинкиназа В), приводящей к ингибированию глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, протеолиза в мышечной ткани, стимуляции синтеза различных белков и липогенеза в жировой ткани [15]. С другой стороны, инсулин регулирует экспрессию генов, отвечающих за пролиферативные процессы, рост, дифференцировку и апоптоз клеток, активацию ангиогенеза с помощью сигнального пути митогенактивированной протеинкиназы MAPK/RAS, опосредующие митогенные эффекты инсулина [14, 15].

Известно, что при висцеральном ожирении более высокие концентрации инсулина обладают митогенными эффектами, осуществляемыми путем активации данного сигнального пути, что продемонстрировано при многих злокачественных опухолях и ассоциировано с агрессивным течением заболевания [16, 17]. Косвенное влияние высоких концентраций инсулина на онкогенез связано с действием инсулина на синтез циркулирующих ростовых факторов, в частности ИФР-1.

Инсулин, кроме усиления синтеза ИФР-1, также снижает внутрипеченочный синтез белков, связывающих ИФР-1, что приводит к увеличению в плазме уровня свободного ИФР-1 и его метаболических эффектов. Конечным эффектом высоких концентраций инсулина и ИФР-1 являются активация митоза и синтеза ДНК, пролиферация и дифференцировка клеток, блокирование апоптоза в фолликулярных клетках ЩЖ, что сопровождается пятикратным ростом риска возникновения фолликулярной неоплазии ЩЖ [14, 16, 18]. Избыточная продукция ИФР-1 и его рецептора обнаружена в тканях фолликулярной

аденомы и рака ЩЖ [16, 18]. Кроме того, установлено, что белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7, IGFBP7), независимо от сигнального пути ИФР-1 может участвовать в процессах роста, дифференцировки и старения клеток, усиливая экспрессию ингибиторов клеточного цикла p21^{Cip1} и p27^{Kip1} [19]. Синтез IGFBP7 значительно снижен как при фолликулярной аденоме ЩЖ, так и при фолликулярном и анапластическом раке ЩЖ [19].

Эффекты ИФР-1 реализуются путем активации нескольких сигнальных путей, в частности протеинкиназы B, которая стимулирует рост и выживание клеток, а также MAPK/RAS, играющей ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации [16, 18]. Кроме того, имеются данные о синергизме ИФР-1 с тиреотропным гормоном (ТТГ) в развитии ТТГ-индуцированной пролиферации тироцитов. Установлено, что высокий уровень ТТГ ингибирует секрецию белка 3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3, IGFBP-3), что сопровождается высоким уровнем циркулирующего свободного ИФР-1, запуском пролиферативных процессов в ЩЖ и повышенным риском развития неоплазий ЩЖ [20].

Влияние нарушенной обеспеченности микроэлементами организма на формирование ожирения и ИР

Селен необходим для активности различных ферментов, участвующих в окислительно-восстановительном гомеостазе и защищающих клетки от повреждающего действия свободных радикалов [21, 22]. В ряде исследований обнаружено значительное снижение активности глутатионпероксидазы, селенопротеинов и уровня селена плазмы у пациентов с нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом (СД) 2 типа [21, 22]. Кроме того обнаружено, что уровни селена коррелируют с ожирением, так как селен и селенопротеины необходимы для функционирования жировой ткани и адипоцитов, а избыточная или пониженная продукция селенопротеинов может приводить к дисфункции адипоцитов. У лиц с ожирением уровни селена плазмы крови были намного ниже нормальных значений, которые необходимы для нормальной функции селенопротеинов, а уровни селена в волосах обратно пропорциональны значениям индекса НОМА-ИР у лиц с ожирением [23].

Установлено, что селен оказывает инсулиноподобное действие, усиливая индуцированную инсулином активацию рецепторов и активируя транспортеры глюкозы в клетках жировой ткани, а глутатионпероксидаза 3 типа (GPx3) является маркером дифференцированных адипоцитов и играет решающее значение для правильного функционирования жировой ткани и правильной работы рецептора инсулина на мембране адипоцитов [22]. Данные о влиянии избыточного поступления селена в организм на ИР, гиперинсулинемию и развитие СД 2 типа противоречивы [24, 25]. Вероятный механизм отрицательного влияния избыточного поступления селена на ИР связан с гиперпродукцией фермента глутатионпероксидазы 1 типа (GPx1). Сверхэкспрессия фермента GPx1 влияет как на продукцию инсулина поджелудочной железой, так и на чувствительность клеток-мишеней к инсулину. Вероятно, более высокая активность GPx1 в печени крыс, получающих селен, была связана с повышенной активностью протеин-тирозинфосфатазы 1B (protein-tyrosine phosphatase 1B,

PTP1B), которая ингибирует передачу сигнальных путей инсулина, а блокирование GPx1, наоборот, повышало чувствительность к инсулину [26].

Кроме того, по данным последних исследований, увеличение селенопротеина Р у пациентов с СД 2 типа имеет нежелательные эффекты на метаболизм глюкозы. Селенопротеин Р нарушает функцию β -клеток поджелудочной железы, снижает секрецию инсулина и повышает ИР. Отмечается, что метформин, широко используемый для лечения СД 2 типа, снижает экспрессию селенопротеина Р в печени и его негативное влияние на прогрессирование ИР [27].

Цинк — это микроэлемент, необходимый для работы ферментов антиоксидантной защиты. Цинк необходим для секреции и действия инсулина в клетках поджелудочной железы. Также он играет важную роль в стабилизации гексамеров молекулы инсулина и накоплении гормона в поджелудочной железе, а дефицит цинка увеличивает вызванное цитокинами аутоиммунное повреждение β -клеток поджелудочной железы при СД 1 типа [21, 28]. Доказано, что цинк может снижать содержание провоспалительных цитокинов и развитие хронического воспаления при СД 2 типа [28].

Вероятно, цинк может иметь прямые инсулиноподобные эффекты, которые связаны со стимуляцией пострецепторной PI3/Akt-киназы, регулирующей метаболические эффекты инсулина [28].

У пациентов с СД цинк улучшает чувствительность к инсулину. Установлено, что механизм действия цинка на передачу сигнала от инсулина к клетке связан с ингибированием фермента PTP1B, которая действует как негативный регулятор путей передачи сигналов инсулина. Таким образом, ингибирование PTP1B ионами цинка может продлить инсулиновый сигнал и повысить чувствительность и активность рецепторов инсулина. Описан транспортер цинка, который инициирует перемещение цинка в гранулы инсулина β -клеток поджелудочной железы, ZnT8. Он локализован в β -клетках поджелудочной железы и играет важную роль в синтезе, хранении и действии инсулина. Полиморфизм в гене, кодирующем ZnT8, может индуцировать повреждение β -клеток поджелудочной железы и развитие СД [29, 30]. По другим данным, ZnT8 также является основным аутоантигеном в развитии аутоиммунного СД 1 типа. Аутоантитела к ZnT8 выявляются у 60–80% больных СД 1 типа [31].

В недавнем исследовании в группе 80 женщин с ожирением выявлены более низкие уровни цинка в сыворотке крови, моче и волосах, а также значительная отрицательная корреляционная связь между уровнями цинка и инсулина в сыворотке, что в целом соответствует роли цинка в функционировании жировой ткани, передаче сигналов инсулина и развитию ИР. Прием цинка не только улучшает массу тела, но и активирует передачу сигналов инсулина и повышает чувствительность к инсулину у лиц с ожирением [23].

Доказано, что хром эффективно улучшает толерантность к глюкозе за счет снижения ИР. Прием хрома улучшает показатели гликемии, гликированного гемоглобина и инсулина крови у пациентов с СД 2 типа в зависимости от дозы. Хром улучшает связывание инсулина с его рецептором, увеличивает количество инсулиновых рецепторов и повышает активность ферментов сигнальных путей инсулина, что приводит к увеличению транспорта глюкозы за счет повышенной активности транспортеров GLUT-4 [21, 31]. Добавка хрома пиколината вызывает увеличение активности MAPK и ак-

тивацию рецептора инсулина путем его фосфорилирования. Более того, хром может связываться непосредственно с инсулином, тем самым, возможно, стабилизируя структуру гормона и/или модифицируя его связывание с рецептором [31].

Доказана роль меди в развитии ожирения и ИР. Медь — микроэлемент, участвующий в составе супероксиддисмутазы в инактивации свободных радикалов при окислительном стрессе и хроническом воспалении при ожирении. Повышенный уровень меди в сыворотке крови связан с повышенным риском метаболического синдрома, ожирения и ИР, а также положительно коррелирует с повышенным уровнем глюкозы плазмы натощак. Чрезмерное количество меди может усилить окислительный стресс и повреждение клеток [32]. Более высокие уровни меди плазмы при ожирении также подтверждают результаты вышеуказанного исследования [23]. Более того, по данным авторов, установлено, что более высокие уровни меди в сыворотке и жировой ткани связаны с более высокими уровнями лептина и инсулина, а соответственно, с ИР [23].

Повышенный уровень сывороточного железа и ферритина также ассоциирован с развитием метаболического синдрома и СД 2 типа. Полагают, что это связано с дисметаболической перегрузкой железом, нарушенной регуляцией транспорта железа, стеатогепатозом, ИР и хроническим воспалением [32]. По результатам 26 поперечных исследований и исследований «случай-контроль», включавших более 13 тыс. пациентов с избыточным весом и ожирением, при ожирении наблюдаются более низкие уровни железа сыворотки крови, а экскреция железа с мочой более чем в 2 раза выше. Измененные уровни железа в сыворотке крови отрицательно коррелировали с уровнями инсулина и ИР у больных с избыточной массой тела и ожирением [33]. Полагают, что железо является важным катализатором образования высокореактивных гидроксильных радикалов, которые играют значимую роль в индукции ИР и развитии СД 2 типа. Перегрузка адипоцитов железом снижает стимулируемый инсулином внутриклеточный транспорт глюкозы и увеличивает липолиз. По последним данным, показатели обмена железа — ферритин, трансферрин, сывороточное железо — были связаны с ИР. Установлена положительная корреляция между уровнем ферритина, трансферрина и индексом НОМА-ИР. Кроме того, уровни ферритина и трансферрина были обратно связаны с адипонектином плазмы, а низкий уровень адипонектина четко связан с СД 2 типа и считается специфическим маркером дисфункции адипоцитов [34, 35].

Вероятно, применение добавок микроэлементов и ликвидация дисэлементозов, учитывая их ключевую роль в онкогенезе ЩЖ, могут быть в перспективе использованы для профилактики опухолей ЩЖ, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

КОРРЕКЦИЯ ИР В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕЙ ЩЖ

При лечении ожирения и связанной с ним ИР эндокринологи отдают приоритет снижению массы тела путем изменения образа жизни: соблюдения диеты и физической активности [15]. Однако не более 5% пациентов готовы регулярно следовать рекомендациям. При неэффективности немедикаментозных методов лечения показана медикаментозная терапия. Ведущими препаратами в лечении ожи-

рения в сочетании с ИР являются бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы [15, 31]. За почти столетнюю историю использования метформин продемонстрировал свое влияние на функции многих органов и систем (нервной, сердечно-сосудистой), а также на хроническое воспаление, онкогенез, в том числе на развитие опухолей ЩЖ [30].

На сегодняшний день метформин является наиболее часто назначаемым препаратом при лечении ассоциированного с ожирением СД 2 типа и нарушениями углеводного обмена [15]. Это обусловлено метаболическими эффектами метформина, который повышает чувствительность тканей к инсулину, усиливая связывание инсулина с его рецептором на мембране клетки, активируя фосфорилирование остатков тирозина инсулиновых рецепторов и увеличивая их количество. Кроме того, метформин повышает активность протеинкиназы В, отвечающей за влияние инсулина на обмен веществ [15]. Препараты класса тиазолидиндионов являются агонистами ядерных γ -рецепторов, которые активируются пролифераторами пероксисом (PPAR γ). Активация PPAR γ рецепторов влияет на транскрипцию генов, участвующих в сигнальных путях инсулина. Однако использование лекарственных средств данной группы в разных странах мира, в частности росиглитазона, резко ограничено из-за нежелательных эффектов у пациентов с сердечной недостаточностью и другими сердечно-сосудистыми осложнениями, склонностью к отекам, а также при остеопорозе [15].

Таким образом, в итоге выбор врача-эндокринолога останавливается на метформине при лечении пациентов с ожирением и ИР.

МЕТФОРМИН: ВЛИЯНИЕ НА ОНКОГЕНЕЗ ЩЖ

Представляет интерес положительное влияние метформина на функцию ЩЖ у пациентов с ИР и гипотиреозом. В большом метаанализе 2014 г. было выявлено снижение уровня ТТГ на фоне применения метформина у больных СД 2 типа и при явном и субклиническом гипотиреозе [36].

Показано положительное влияние метформина также на блокирование роста опухолей, в частности опухолей ЩЖ. Согласно данным литературы метформин может оказывать онкопротективное действие, подавляя пролиферативные процессы и онкогенез. Кроме того, метформин может регулировать клеточное старение и апоптоз [30].

Противоопухолевые эффекты метформина делятся на прямые и непрямые (опосредованные инсулином и ИФР-1) [30, 37]. Прямое влияние метформина на подавление пролиферативных процессов связано с митохондриальной глицерофосфат дегидрогеназой (mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase, MGPДН) — ключевым ферментом, связывающим окислительное фосфорилирование и гликолиз, а также негативно регулирующим рост клеток рака ЩЖ. В недавнем исследовании продемонстрировано, что MGPДН сверхэкспрессируется при раке ЩЖ. Отмечено, что при лечении метформином происходит подавление экспрессии MGPДН и пролиферативных процессов у пациентов с раком ЩЖ [37, 38]. К тому же опухоли ЩЖ имеют более высокую экспрессию MGPДН и более чувствительны к действию метформина в сравнении с нормальной тканью ЩЖ [38].

Лечение метформином может вызвать остановку клеточного цикла в фазе G1 и апоптоз клеток. Предполагаемый механизм противоопухолевого действия метформина

связан с активацией АМФ-активируемой протеинкиназой (AMP activated protein kinase, АМРК). АМРК — это главный клеточный регулятор энергетического обмена. АМРК активируется в условиях энергетического голода при снижении уровня АТФ и накоплении внутриклеточного АМФ. АМРК запускает процессы синтеза АТФ и накопления энергии и одновременно подавляет процессы с затратой АТФ и энергии при энергетическом истощении организма. При этом происходит торможение основных энергозатратных процессов, особенно процесса пролиферации клеток. Метформин увеличивает соотношение АМФ/АДФ в клетке, что приводит к активации АМРК, которая способствует сохранению энергии и подавлению пролиферативных процессов в клетке.

Кроме того, имеются сведения о влиянии метформина на подавление сигнального пути PI3/Akt-киназы. Было показано, что опосредованная метформинном активация АМРК ингибирует фосфорилирование субстрата-1 рецептора инсулина, который является медиатором рецептора ИФР-1 (insulin growth factor 1 like receptor, IGF-1R) и передает сигналы от IGF-1R к пути PI3/Akt-киназы [38].

Таким образом, метформин посредством прямого действия может ингибировать MGRPDH и OXPHOS, снижая продукцию АТФ в клетках и подавляя энергозатратные пролиферативные процессы, что создает клеточный энергетический стресс в клетках опухоли. Снижение продукции АТФ увеличивает соотношения АМФ/АТФ и АДФ/АТФ, что активирует АМРК и дополнительно подавляет энергопотребляющие процессы и переводит клетку в энергосберегающий режим, способствуя этим накоплению энергии [38]. Оба пути приводят к активации комплекса туберозного склероза 1/2, который ингибирует путь mTOR, являющийся ключевым активатором трансляции и синтеза белка в опухолевых клетках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез опухолей ЩЖ является сложнейшим, до конца не изученным процессом. В настоящее время определена роль влияния внешних факторов, запускающих онкогенез в ЩЖ, к числу которых относится оксидативный стресс. Изучается роль нарушения микроэлементного состава в организме, ожирения, высоких концентраций инсулина и ИР в запуске сигнальных путей онкогенеза в клетках ЩЖ. Появились доказательства взаимосвязи указанных механизмов между собой, совместном влиянии и потенцировании друг друга в процессе онкогенеза в ЩЖ, а также появляются предпосылки к управлению этим сложным процессом с использованием метформина и микроэлементов. Предстоит дальнейшее изучение препаратов группы бигуанидов и добавок микроэлементов для лечения и профилактики онкогенеза ЩЖ.

Литература

- Петров В.Г., Нелаева А.А., Якимов С.Я. и др. Фолликулярная аденома щитовидной железы. Сибирский онкологический журнал. 2006;S1:80–81. [Petrov V.G., Nelaeva A.A., Yakimov S.Ya. et al. Follicular adenoma of the thyroid gland. Siberian Journal of Oncology. 2006;S1:80–81 (in Russ.).]
- McHenry C.R., Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist*. 2011;16(5):585–593. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0405.
- Зяблов Е.В., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю. Рак щитовидной железы: современные концепции этиологии и патогенеза. Научное обозрение. Медицинские науки. 2016;3:37–61. [Zyablov E.V., Chesnokova N.P., Barsukov V.Yu. Thyroid cancer: modern concepts of etiology and pathogenesis. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki*. 2016;3:37–61 (in Russ.).]

- Сазонов М.Е., Штандель С.А., Караченцев Ю.И. и др. Молекулярно-генетические маркеры развития фолликулярного рака щитовидной железы. Проблемы эндокринной патологии. 2018;2:25–30. [Sazonov M.E., Shtandel S.A., Karachentsev Yu.I. et al. Molecular-genetic markers of the thyroid gland's follicular cancer development. *Problems of Endocrine pathology*. 2018;2:25–30 (in Russ.). DOI: 10.21856/j-pep.2018.2.04.
- Krátký J., Vitková H., Bartáková J. et al. Thyroid nodules: pathophysiological insight on oncogenesis and novel diagnostic techniques. *Physiol Res*. 2014;63(Suppl 2):263–275. DOI: 10.33549/physiolres.932818.
- Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Узловой зоб. Эндокринная хирургия. 2012;6(4):11–16. [Vanushko V.E., Fadeev V.V. Nodular goiter. *Endokrinnyaya khirurgiya*. 2012;6(4):11–16 (in Russ.).]
- Averyand J.C., Hoffmann P.R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018;10(9):1203. DOI: 10.3390/nu10091203.
- Камилова Н.М., Садыхов Н.М., Алиев Ч.С. Диагностическое и прогностическое значение изучения влияния цинка, меди и селена на состояние здоровья человека. Биомедицина. 2016;4:71–77. [Kamilova N.M., Sadikhov N.M., Aliev Ch.S. Diagnostic and prognostic value of studying the effect of zinc, copper and selenium on human health. *Biomedicine*. 2016;4:71–77 (in Russ.).]
- Malaguarnera R., Vella V., Vigneri R., Frasca F. p53 family proteins in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(1):43–60. DOI: 10.1677/erc.1.01223.
- Свиридова С.П., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Чучуев Е.С. Возможности эссенциального селена в онкологии. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012;23(3):6–14. [Sviridova S.P., Kashia Sh.R., Obukhova O.A., Chuchuev E.S. Prospects for essential selenium in oncology. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2012;23(3):6–14 (in Russ.).]
- Garufi A., D'Orazi V., Crispini A., D'Orazi G. Zn(II)-curc targets p53 in thyroid cancer cells. *Int J Oncol*. 2015;47(4):1241–1248. DOI: 10.3892/ijo.2015.3125.
- Brady D.C., Crowe M.S., Turski M.L. et al. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis. *Nature*. 2014;509(7501):492–496. DOI: 10.1038/nature13180.
- Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015;8(4):355–361. [Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Iron metabolism in normal and pathological conditions. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2015;8(4):355–361 (in Russ.).]
- De Pergola G., Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes*. 2013;2013:291546. DOI: 10.1155/2013/291546.
- Барсукова И.А., Демина А.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции. РМЖ. 2021;2:26–30. [Barsukova I.A., Demina A.A. Obesity and insulin resistance: mechanisms of development and ways of correction. *RMJ*. 2021;2:26–30 (in Russ.).]
- Malaguarnera R., Morcavallo A., Belfiore A. The insulin and igf-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. *J Oncol*. 2012;2012:635614. DOI: 10.1155/2012/635614.
- Михаленко Е.П., Шаюк А.Н., Кильчевский А.В. Сигнальный пути: механизм регуляции пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. Молекулярная и прикладная генетика. 2019;26:145–157. [Mikhalenko E.P., Shchayuk A.N., Kilchevsky A.V. Signaling pathways: the mechanism of regulation of proliferation and survival of tumor cells. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2019;26:145–157 (in Russ.).]
- Osher E., Macaulay V.M. Therapeutic Targeting of the IGF Axis. *Cells*. 2019;8(8):895. DOI: 10.3390/cells8080895.
- Zhang L., Lian R., Zhao J. et al. IGFBP7 inhibits cell proliferation by suppressing AKT activity and cell cycle progression in thyroid carcinoma. *Cell Biosci*. 2019;9:44. DOI: 10.1186/s13578-019-0310-2.
- Altas A., Kuzu F., Arpacı D. et al. The Clinical Values of Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Levels in Blood and Thyroid Nodules. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:3145234. DOI: 10.1155/2017/3145234.
- Dubey P., Thakur V., Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020;12(6):1864. DOI: 10.3390/nu12061864.
- Hauffe R., Stein V., Chudoba C. et al. GPx3 dysregulation impacts adipose tissue insulin receptor expression and sensitivity. *JCI Insight*. 2020;5(11):e136283. DOI: 10.1172/jci.insight.136283.
- Tinkov A.A., Bogdański P., Skrypnik K. et al. Trace Element and Mineral Levels in Serum, Hair, and Urine of Obese Women in Relation to Body Composition, Blood Pressure, Lipid Profile, and Insulin Resistance. *Biomolecules*. 2021;11(5):689. DOI: 10.3390/biom11050689.
- Lu C.W., Chang H.H., Yang K.C. et al. High serum selenium levels are associated with increased risk for diabetes mellitus independent of central obesity and insulin resistance. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4(1):e000253. DOI: 10.1136/bmjdc-2016-000253.
- Wang Y., Lin M., Gao X. et al. High dietary selenium intake is associated with less insulin resistance in the Newfoundland population. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174149. DOI: 10.1371/journal.pone.0174149.
- Steinbrenner H., Speckmann B., Pinto A., Sies H. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(1):40–45. DOI: 10.3164/jcbs.11-002FR.
- Saito Y. Selenoprotein P as an in vivo redox regulator: disorders related to its deficiency and excess. *J Clin Biochem Nutr*. 2020;66(1):1–7. DOI: 10.3164/jcbs.19-31.
- Wiernsperger N., Rapin J. Trace elements in glucometabolic disorders: an update. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:70. DOI: 10.1186/1758-5996-2-70.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсульные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

- в рамках национального календаря профилактических прививок;

- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии, длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим лицам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);

- повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

- острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививку проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в асептичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьей по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммунногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2° С – 25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Каслл Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВАНО:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00.



Методы оценки злокачественного потенциала узлов щитовидной железы

Ю.С. Соломадин, к.м.н. Ю.П. Сыч, член-корр. РАН В.В. Фадеев

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) занимает первое место по распространенности среди злокачественных новообразований эндокринных желез и составляет 0,5% в общей структуре онкологических заболеваний и до 5% среди опухолей головы и шеи. Основной задачей специалиста при выявлении узла ЩЖ является оценка прогноза опухолевого образования с использованием методов ультразвуковой, радионуклидной и молекулярно-генетической диагностики. Совокупность ультразвуковых, цитологических и радиологических характеристик узла составляет его фенотипическую картину. Ультразвуковое исследование (УЗИ) — это метод выбора в диагностике узлов ЩЖ, который позволяет определить показания к тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). По результатам ТАБ в соответствии с классификацией Bethesda дается цитологическое заключение и узел ЩЖ относят к одной из 6 категорий. При этом наиболее сложными для оценки риска злокачественности являются III и IV категории Bethesda (фолликулярные опухоли). Риск злокачественности для фолликулярных опухолей варьирует от 6% до 30%, что требует проведения диагностической гемитиреоидэктомии с гистологическим исследованием биоптата либо применения молекулярно-генетических методов исследования (мутации RAS/MAPK, BRAFV600E, TERT, экспрессия микроРНК). Сцинтиграфия с МИБИ (метоксиизобутилизонитрил, меченый ^{99m}Tc-пертехнетатом) является перспективным тестом для исключения злокачественности в фолликулярных образованиях. Настоящий обзор посвящен методам дооперационной оценки злокачественности фолликулярных опухолей ЩЖ.

Ключевые слова: щитовидная железа, узловый зоб, классификация TIRADS, сцинтиграфия, ^{99m}Tc-МИБИ, обзор.

Для цитирования: Соломадин Ю.С., Сыч Ю.П., Фадеев В.В. Методы оценки злокачественного потенциала узлов щитовидной железы. РМЖ. 2022;1:31–35.

ABSTRACT

Methods for assessing the malignant potential of thyroid nodes

Yu.S. Solomadin, Yu.P. Sych, V.V. Fadeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Thyroid cancer (TC) ranks first in prevalence among malignant neoplasms of the endocrine glands. It accounts for 0.5% in the total structure of oncological diseases and up to 5% among head and neck cancers. The main task of the specialist in identifying the thyroid node is to assess the prognosis of tumor mass using ultrasound, radionuclide and molecular genetic diagnostics. The combination of ultrasound, cytological and radiological characteristics of the node makes up its phenotypic image. Ultrasound is the method of choice in the diagnosis of thyroid nodes, which allows to determine the indications for a fine needle aspiration (FNA). According to the FNA results, the article gives a cytological conclusion in accordance with the Bethesda classification: the thyroid node is assigned to one of 6 categories. At the same time, the most difficult to assess the risk of malignancy are Bethesda III and IV categories (follicular tumors). The risk of follicular tumor malignancy varies from 6% to 30%, which requires diagnostic hemithyroidectomy with histology of the biopsy specimen or the use of molecular genetic research methods (mutations in RAS/MAPK, BRAFV600E, TERT, and microRNA expression). MIBI scintigraphy (methoxyisobutylisonitrile, labeled with ^{99m}Tc-pertechnetate) is a promising test for the exclusion of malignancy in follicular tumors. This review is devoted to the methods concerning preoperative assessment of the malignancy of thyroid follicular tumors.

Keywords: thyroid, nodular goiter, TIRADS classification, scintigraphy, ^{99m}Tc-MIBI, review.

For citation: Solomadin Yu.S., Sych Yu.P., Fadeev V.V. Methods for assessing the malignant potential of thyroid nodes. RMJ. 2022;1:31–35.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) широко распространены в популяции: они встречаются в 16–67% случаев по данным ультразвукового исследования (УЗИ), в 35–50% — по данным аутопсии [1]. При выявлении узлов ЩЖ необходимо исключить рак щитовидной железы (РЩЖ), который встречается в 7–15% случаев в зависимости от возраста, пола, наличия облучения в анамнезе, семейного анамнеза и других факторов [2].

Рак щитовидной железы занимает первое место по распространенности среди злокачественных новообразований эндокринных желез и составляет 0,5% в общей структуре онкологических заболеваний и до 5% среди опухолей головы и шеи [3]. Заболеваемость РЩЖ в России составляет 1,7–7,6 на 100 000 [4]. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–50 лет [5].

В структуре заболеваемости РЩЖ около 75% составляет папиллярный рак, 15% — фолликулярный, 2–5% — ме-

дулярный, около 5% — низкодифференцированный рак, в том числе анапластический.

Выявляемость РЩЖ в последние десятилетия заметно выросла: так, по данным исследования, проведенного в Южной Корее, частота диагностики злокачественных образований ЩЖ выросла с 6,4 до 40,7 на 100 000 человек в год в период с 1999 по 2008 г. В 2009 г. РЩЖ стал наиболее часто выявляемым типом злокачественных опухолей в Южной Корее [6]. Этот феномен связан в большинстве случаев с улучшением диагностики и внедрением УЗИ ЩЖ, широкой распространенностью профилактических осмотров здоровых лиц, а также может быть обусловлен действием неблагоприятных факторов внешней среды, в частности ионизирующей радиации.

Вместе с тем рост числа выявленных случаев РЩЖ и последующих за этим тиреоидэктомий в Южной Корее не привел к уменьшению смертности, при этом закономерно увеличилось число послеоперационных осложнений, значительно выросли экономические расходы системы здравоохранения. Аналогичные тенденции отмечаются и в других развитых странах, например во Франции и США [6–8].

В настоящее время ведется поиск малоинвазивных методов, позволяющих на дооперационном этапе определить злокачественный потенциал узловых образований ЩЖ и, таким образом, избежать ненужных оперативных вмешательств.

Методы оценки злокачественного потенциала узловых образований щитовидной железы

Клиническая картина узлового зоба

Примерно в 50% случаев узлы выявляются при самостоятельной пальпации шеи, оставшиеся 50% — случайная находка при УЗИ [9]. Основные задачи, требующие решения при первичном обращении к врачу пациента с предполагаемым диагнозом узлового зоба, — оценка функции ЩЖ (определение уровня тиреотропного гормона, ТТГ), а также злокачественного потенциала узлового образования путем анализа жалоб, анамнеза, физикального обследования, данных лабораторно-инструментальных методов диагностики.

Чаще всего пациент предъявляет жалобы на наличие безболезненного образования на передней поверхности шеи, охриплость голоса, ощущение комка в горле, затруднение глотания [10].

Проводится оценка данных анамнеза, которые могут указывать на повышенный риск развития РЩЖ (облучение головы и шеи в детском и подростковом возрасте; семейный анамнез РЩЖ у родственников первой степени родства; быстрый рост узла в сочетании с дисфонией; обнаружение функционально активного узлового образования при выполнении позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой, ФДГ-ПЭТ).

При физикальном обследовании проводится оценка размеров, локализации и плотности узла. Выявление при пальпации плотного, малоподвижного, чаще безболезненного образования в проекции ЩЖ, спаянного с окружающими тканями, шейной лимфаденопатии может служить признаком злокачественной опухоли. Хотя клиническую значимость пальпации при узловом зобе нельзя отрицать,

она не является надежным методом оценки размера и числа узловых образований [11]. Осмотр, оценка жалоб и анамнеза служат главным образом для выделения пациентов группы высокого риска по РЩЖ, которым необходимо проведение УЗИ.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование ЩЖ — доступный, высокоинформативный, неинвазивный метод исследования, характеризующийся отсутствием лучевой нагрузки, что позволяет проводить процедуру многократно и оценивать динамику роста узлов. Чувствительность УЗИ в диагностике РЩЖ составляет 69–100%, специфичность — 55–98,4%. Основным недостатком эхографии является зависимость от уровня подготовки специалиста, выполняющего исследование, класса используемой аппаратуры [12].

Несмотря на высокую разрешающую способность, УЗИ не следует использовать в популяции в качестве метода скрининга РЩЖ в связи с низкой эффективностью как с клинической, так и с финансовой позиции: метод позволяет выявлять большое число случаев узлового коллоидного зоба, который, как правило, не имеет клинического значения. Раннее выявление папиллярных микрокарцином (опухоли менее 1 см) не оказывает влияния на прогноз.

Основная роль УЗИ при узловом зобе — уточнение показаний к тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), навигация при ее выполнении, оценка местной распространенности процесса и состояния лимфоузлов для определения оптимального объема оперативного вмешательства [13].

Показания к выполнению УЗИ: 1) пальпируемое образование на шее; 2) увеличение шейных лимфоузлов; 3) семейный анамнез РЩЖ; 4) облучение головы и шеи в анамнезе; 5) паралич голосовой складки; 6) симптомы дисфагии; 7) узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ФДГ-ПЭТ; 8) операции по поводу РЩЖ в анамнезе [14].

Ультразвуковое исследование позволяет выявить широкий спектр разнообразных по эхографическим характеристикам и размерам узлов ЩЖ. Это создает трудности в оценке показаний к ТАБ. Подозрительными в отношении рака признаками являются: неровные края, наличие микрокальцинатов и вертикальная ориентация узла (специфичность более 90%) [2]. Однако каждый из указанных параметров, взятых отдельно, не обладает достаточной предсказательной ценностью, что послужило поводом к созданию классификации, оценивающей узлы ЩЖ по совокупности эхографических характеристик. С этой целью в 2009 г. E. Novart et al. разработали U3-классификацию TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System). По результатам крупного проспективного исследования чувствительность классификации TIRADS при выявлении РЩЖ составила 88% [15]. Она оказалась сложной в применении в рутинной клинической практике, что послужило основанием для поиска других вариантов системы TIRADS (классификация Американской тиреологической ассоциации (ATA), Американского колледжа радиологии (ACR-TIRADS), Европейской тиреологической ассоциации (EU-TIRADS), Европейской системы (Kw-TIRADS) и др.) [2, 16–19].

В Российских рекомендациях по ведению дифференцированного РЩЖ предложено использовать классификацию Европейской тиреологической ассоциации (EU-TIRADS) (табл. 1) [14].

Таблица 1. Классификация EU-TIRADS

Категория EU-TIRADS	УЗ-картина, риск злокачественности	Тактика ведения
1	Неизменная ЩЖ, 0%	ТАБ не требуется
2	Анэхогенный/губчатый узел, 0%	ТАБ не требуется. Динамическое наблюдение (УЗИ)
3	Изоэхогенный/гиперэхогенный узел, 2–4%	ТАБ узлов размером более 1 см
4	Умеренно гипоэхогенный узел, 6–17%	
5	Узлы с хотя бы 1 подозрительным признаком (округлая форма, неправильные края, микрокальцинаты, выраженная гипоэхогенность), 26–87%	

В исследовании Y. Sych et al. [20] продемонстрирована хорошая воспроизводимость и согласованность заключений между врачами УЗИ при использовании EU-TIRADS (коэффициент каппа Коэна 0,67). Чувствительность EU-TIRADS в диагностике РЩЖ составила 89,74–92,31%, специфичность — около 60%, что позволяет успешно применять ее в клинической практике.

Тем не менее продолжается поиск дополнительных УЗ-признаков, характерных для РЩЖ. В частности, широко распространена оценка кровотока в узлах, для чего используется цветное доплеровское картирование (ЦДК). Это УЗ-технология, основанная на регистрации скорости кровотока и его распределении в тканях. В ретроспективном исследовании M. Cho et al. [21] было показано, что доброкачественные и злокачественные узлы достоверно различаются по типу васкуляризации, причем интрадулярный тип кровотока был независимым предиктором злокачественности. Методика ЦДК имеет ряд недостатков: неизбежные искажения изображения, фоновый шум, зависимость от угла постановки датчика. При оценке степени васкуляризации узлов крайне важны корректные настройки ультразвукового аппарата.

Чувствительность ЦДК в отображении сосудов может быть значительно повышена при использовании УЗИ с применением контрастных препаратов. Данные литературы по ультразвуковой визуализации ЩЖ с контрастным усилением противоречивы [12]. В. Zhang et al. [22] выявили достоверные различия в захвате контрастного вещества между доброкачественными (кольцевидный тип накопления) и злокачественными (гетерогенный тип) узлами и связали его с неравномерным ростом сосудов и распределением кровотока внутри злокачественных образований. Совместное использование контраст-усиленного УЗИ и оценки узловых образований по TIRADS увеличивает диагностическую точность с 90,3% до 96,0% по сравнению со стандартным УЗИ ($p < 0,01$) [23].

Ультразвуковая эластография — вспомогательная методика при оценке узловых образований ЩЖ, основанная на измерении их эластических свойств (жесткости). Высокие показатели жесткости более характерны для злокачественных узлов. Метод продемонстрировал высокую чувствительность (95,3%), специфичность (98,2%)

и диагностическую точность (96%) для предоперационной диагностики РЩЖ [24].

В настоящее время применяются два метода — компрессионная эластография и эластография с использованием сдвиговых волн. Информативность эластографии зависит от квалификации и опыта врача УЗ-диагностики, требуется специальное обучение. Метод не заменяет стандартное УЗИ и является вспомогательным инструментом при отборе узлов, требующих проведения ТАБ. При наличии образований с неоднородной структурой рекомендовано проведение ТАБ участков с повышенной жесткостью по данным эластографии [25].

Тонкоигольная аспирационная биопсия

Тонкоигольная аспирационная биопсия (под УЗ-контролем является «золотым стандартом» дифференциальной диагностики узлов ЩЖ и обеспечивает высокие показатели чувствительности (65–98%) и специфичности (72–100%). Внедрение ТАБ в клиническую практику значительно снизило число ненужных операций у пациентов с доброкачественными узлами [26]. ТАБ проводится в случае, если размер узла ЩЖ равен или превышает 1 см. При образованиях менее 1 см, если пациент не относится к группе риска агрессивных форм РЩЖ, проведение ТАБ нецелесообразно, независимо от УЗ-характеристик [19].

В 2007 г. в Национальном институте рака США (г. Бетесда) была предложена классификация Bethesda для цитологических заключений узлов ЩЖ, в которой выделяют 6 диагностических категорий, различающихся по риску злокачественности и тактике ведения пациента. В 2017 г. классификация Bethesda была пересмотрена, риски злокачественности для каждой диагностической категории были уточнены на основе новых данных в области патологии ЩЖ [27]. В основе проведенной реклассификации лежат данные исследования Yu. Nikiforov et al., в ходе которого оценивалась частота неблагоприятных исходов в группах неинвазивного и инвазивного вариантов фолликулярного варианта папиллярного рака. Показано, что неинвазивный инкапсулированный вариант (encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma, EFVPTC) характеризуется неагрессивным течением и генетически отличается от инвазивных вариантов, что позволяет переименовать его в неинвазивную фолликулярную опухоль с ядрами папиллярного типа (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP) и проводить менее агрессивное лечение [28]. NIFTP составляет до 13% от общего числа случаев РЩЖ, изменение классификации Bethesda привело к снижению риска злокачественности для III и IV категорий [29].

Создание классификации Bethesda облегчило коммуникацию между цитологами, лечащими врачами (хирурги, эндокринологи) и радиологами, увеличило диагностическую точность и специфичность ТАБ, что привело к снижению числа операций на доброкачественных узлах ЩЖ [30]. Цитологическая категория Bethesda определяет дальнейшую тактику ведения (табл. 2).

Узлы III и IV категории Bethesda наиболее сложны в плане оценки злокачественности. Узлы III категории (атипия неопределенного значения / фолликулярное образование неопределенного значения, atypia of undetermined significance / follicular lesion of undetermined significance, AUS/FLUS) по данным цитологического исследования содержат клетки с архитектурной и/или ядерной атипией

Таблица 2. Цитологические категории Bethesda

Категория Bethesda	Процент заключенных ТАБ, %	Риск злокачественности, %	Тактика ведения
I	2-20	5-10	Повторная ТАБ
II	60-70	0-3	Наблюдение
III	3-6	6-18	Повторная ТАБ, молекулярно-генетический анализ или гемитиреоидэктомия
IV	10	10-40	Молекулярно-генетический анализ или гемитиреоидэктомия
V	1-6	45-60	Тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия
VI	3-7	94-96	

(ядерные бороздки, увеличенные ядра с гипохромным хроматином, изменения контура и формы ядер), которая отличает их от доброкачественных узлов, но недостаточна для заключения о злокачественном характере образования. Вероятность РЩЖ составляет 6–18% при исключении NIFTP. Рекомендована повторная ТАБ, по результатам которой уточняются вероятность злокачественности и показаны к оперативному лечению [31].

Образования категории IV (фолликулярная неоплазия / подозрение на фолликулярную неоплазию, follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm, FN/SFN) при цитологическом исследовании представляют собой скопление фолликулярных клеток, образующих микрофолликулы либо наслаивающихся друг на друга (нарушение архитектоники), но не имеющих ядерных изменений, характерных для папиллярного рака. FN/SFN выявляются в 10% всех пунктируемых узлов и имеют риск злокачественности 10–40% при исключении NIFTP.

В случае неинформативного/неопределенного заключения по данным ТАБ возможно проведение core-биопсии. Процедура выполняется под контролем УЗИ. Игла для core-биопсии состоит из стилета, обеспечивающего прохождение сквозь мягкие ткани, и режущей канюли, которая служит для забора образцов. Особенности строения иглы позволяют получить большой объем материала для гистологического, иммуногистохимического исследования, оценки капсулы узла. В работе M. Raja et al. [32] core-биопсия продемонстрировала большую чувствительность (96%) и специфичность (93,7%) в сравнении с повторной ТАБ для образований категории III. К недостаткам метода можно отнести отсутствие стандартизированной системы оценки образцов, а также техническую сложность метода в сравнении с ТАБ. Исследование должно выполняться опытным специалистом, большое значение имеет выбор оптимальной длины иглы и предварительная оценка траектории ее введения при УЗИ, что повышает безопасность и эффективность процедуры [33].

Жидкостная цитология (ЖЦ) ЩЖ — метод диагностики, при котором клеточный материал из узла, получаемый при пункции, помещается в пробирку с консервирующим раствором, центрифугируется, с помощью автоматического прибора равномерно наносится на предметное стекло и окрашивается. Конечным результатом является готовый стеклопрепарат, в котором все клетки тонким

слоем сосредоточены в центральной области размером 13–20 мм². Метод позволяет лучше сохранять и транспортировать клеточный материал, а также применять дополнительные методы диагностики (молекулярно-генетические, иммуноцитохимические). При анализе фолликулярных образований возможно лучше оценить особенности строения ядер клеток, так как в мазке отсутствуют сгустки крови и фибрина [34]. Чувствительность ЖЦ составляет 67%, специфичность — 90%, точность — 78%, ТАБ — 74, 58, 67% соответственно. ЖЦ и ТАБ являются взаимно дополняющими друг друга методами, их совместное использование повышает диагностическую точность [4].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Использование генетических маркеров может быть рассмотрено при ведении пациентов с узлами III и IV категорий Bethesda [13]. В частности, высокоспецифично исследование точечной мутации BRAFV600E (встречается при папиллярном РЩЖ в 45% случаев). BRAFV600E в 6,9% случаев РЩЖ сочетается с TERT, что приводит к разному высокоагрессивных типов опухоли с повышенным риском рецидива (68,6%) и ухудшает прогноз [35, 36]. ATA рекомендует использовать диагностические генетические панели (ThyroSeq v2, Afirma). Использование панели из 7 генов (BRAF, NRAS, HRAS, KRAS, RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8/PPAR γ) для уточнения диагноза узлов IV категории показало чувствительность 57–75%, специфичность — 97–100% [2, 14].

Помимо исследования мутаций генов также оценивается уровень микроРНК — регуляторных молекул, влияющих на транскрипционную и посттранскрипционную экспрессию генов. МикроРНК могут служить биологическими маркерами опухолевого процесса, а определение уровня их экспрессии служит вспомогательным методом при диагностике РЩЖ [37]. Проводятся исследования, оценивающие взаимосвязь между профилем экспрессии микроРНК и злокачественным потенциалом фолликулярных опухолей ЩЖ. В работе M. Knyazeva et al. [38] реципрокное нарушение регуляции экспрессии miR-146b и miR-451 послужило диагностическим маркером, связанным со злокачественной трансформацией и инвазивным ростом фолликулярных новообразований ЩЖ.

Лабораторные методы играют важную роль при диагностике неопределенных узлов ЩЖ. Оценка базальной концентрации кальцитонина используется для диагностики медулярного рака (МРЩЖ) и значительно превосходит ТАБ по чувствительности и специфичности. По данным C.-Y. Liu et al. [39], МРЩЖ определялся при ТАБ в 91,7% случаев, 4,8% попадали в категорию FN/SFN, 2,1% — в категорию AUS/FLUS, еще для 1,4% тип рака не был правильно установлен. Концентрацию кальцитонина необходимо оценивать с учетом гендерных различий верхней границы референса (женщины — до 5 пг/мл, мужчины — до 12 пг/мл) [14]. Повышение базального уровня кальцитонина выше 100 пг/мл крайне подозрительно в отношении МРЩЖ и является показанием к операции; умеренное повышение кальцитонина (10–100 пг/мл) требует проведения ТАБ из узла со смывом на кальцитонин либо проведения стимуляционного теста с глюконатом кальция / пентагастрином.

РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ

Позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой, отличаясь большей доступностью и мень-

шей стоимостью по сравнению с генетическими методами исследования, обладает близкой к 100% чувствительностью при выявлении РЩЖ [40], однако не используется в рутинной диагностике узлов ЩЖ вследствие значительной лучевой нагрузки. ФДГ-ПЭТ является тестом исключения для РЩЖ с высокой отрицательной прогностической ценностью (83,3%) и может использоваться для оценки риска злокачественности при цитологически неопределенных узлах [41].

Сцинтиграфия — это метод функциональной диагностики, заключающийся во введении в организм радиоактивного изотопа и получении двумерного изображения путем определения испускаемого ими γ -излучения и традиционно используемый для диагностики заболеваний ЩЖ. Наиболее изученным РФП для оценки узлов ЩЖ является МИБИ (метоксиизобутилизонитрил), меченный ^{99m}Tc -пертехнетатом. Попадая в клетку, он локализуется на мембранах митохондрий, степень его накопления отображает метаболическую активность и может учитываться для диагностики РЩЖ. На сегодня установлено, что «горячие» узлы, по данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc -МИБИ, чаще являются злокачественными и большинство из них показывает длительную фиксацию МИБИ [42]. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ является тестом исключения со 100% отрицательной прогностической ценностью, отсутствие накопления в узле РФП позволяет с высокой степенью достоверности исключить злокачественность [43].

Выявление узлов III и IV категорий Bethesda является показанием к проведению молекулярно-генетического анализа либо хирургического лечения. Чаще всего проводится хирургическое лечение — вследствие недоступности генетических методов исследования. Согласно рекомендациям АТА гемитиреоидэктомия в данном случае является операцией выбора [2]. Суть операции состоит в удалении пораженной доли ЩЖ, в дальнейшем проводится плановое гистологическое исследование с оценкой капсулы узла. Большинство рекомендаций сегодня выступают против использования замороженных срезов узловых образований для интраоперационного гистологического исследования вследствие его низкой чувствительности и специфичности. Через 6–8 нед. после операции рекомендована оценка тиреоидного статуса, включающая определение уровня ТТГ и свободного Т4 в крови. При выявлении фолликулярной аденомы либо минимально инвазивного фолликулярного рака по данным гистологии расширение объема хирургического вмешательства (завершающая тиреоидэктомия) не требуется. В случае выявления агрессивных подтипов фолликулярного рака (инкапсулированный фолликулярный рак с сосудистой инвазией, широкоинвазивный фолликулярный рак) при гистологическом исследовании требуется проведение завершающей тиреоидэктомии — удаление оставшейся доли ЩЖ [35]. В ряде случаев тотальная тиреоидэктомия является операцией выбора при неопределенных узлах ЩЖ. Согласно T. Angell et al. [44] до 44% пациентов с узлами ЩЖ III и IV категорий Bethesda подвергаются тотальной тиреоидэктомии в качестве исходной операции. Тотальная тиреоидэктомия ассоциирована с большим риском осложнений по сравнению с гемитиреоидэктомией: так, риск повреждения возвратного гортанного нерва возрастает в 1,9 раза, стойкого гипопаратиреоза — в 3,2 раза, возникновения послеоперационной гематомы — в 2,6 раза [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность ультразвуковых, цитологических и радиологических характеристик узла составляет его фенотипическую картину. В настоящее время ведется поиск взаимосвязи между фенотипом фолликулярных опухолей ЩЖ и их риском злокачественности. В данном обзоре были представлены различные диагностические методы, используемые в диагностике образований III и IV категорий Bethesda, позволяющие повысить точность предоперационной диагностики фолликулярных опухолей. Продолжаются поиски новых перспективных методов, включающих радиоизотопные, генетические и лучевые исследования, разрабатываются современные протоколы ведения пациентов с фолликулярными образованиями, которые в будущем позволят заметно снизить частоту необоснованных операций на ЩЖ.

Литература

1. Uçar A.E., Sarikaya S.M., Parlak Ö., Yalçın A. Effect of nodule size on the reliability of fine-needle aspiration biopsy in thyroid nodules. *Turk J Med Sci.* 2014;44(6):1002–1009. DOI: 10.3906/sag-1312-56.
2. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
3. Аметов А.С., Дэпюи Т.И., Позднякова Н.В. и др. Генетические маркеры в диагностике рака щитовидной железы. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2018;7(1):42–49. [Ametov A.S., Depyui T.I., Pozdnyakova N.V. et al. Genetic markers in the diagnosis of thyroid cancer. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2018;7(1):42–49 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-00004.
4. Брынова О.В., Касоян К.Т., Шабалова И.П. и др. Метод жидкостной цитологии в диагностике заболеваний щитовидной железы. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016;61(4):225–228. [Brynova O.V., Kasoyan K.T., Shabalova I.P. et al. The technique of fluid cytology in diagnostic of thyroid diseases. *Russian clinical laboratory diagnostics.* 2016;61(4):225–228 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-4-225-228.
5. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Rumyantsev P.O., Ilyin A.A., Rumyantseva U.V., Saenko V.A. *Thyroid cancer. Modern approaches to diagnosis and treatment.* М.: GEOTAR-Media; 2009 (in Russ.)].
6. Park S., Oh C.M., Cho H. et al. Association between screening and the thyroid cancer "epidemic" in South Korea: evidence from a nationwide study. *BMJ.* 2016;355:i5745. DOI: 10.1136/bmj.i5745.
7. Ahn H.S., Kim H.J., Welch H.G. Korea's thyroid-cancer "epidemic" — screening and overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1765–1767 DOI: 10.1056/NEJMp1409841.
8. Fagin J.A., Wells S.A. Jr. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1054–1067. DOI: 10.1056/NEJMr1501993.
9. Perria F., Giordano A., Piscotia S. et al. Thyroid cancer management: from a suspicious nodule to targeted therapy. *Anticancer Drugs.* 2018;29(6):483–490. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000617.
10. Wong R., Farrell S.G., Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust.* 2018;209(2):92–98. DOI: 10.5694/mja17.01204.
11. Tan G.H., Gharib H., Reading C.C. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1995;155(22):2418–2423. DOI: 10.1001/archinte.155.22.2418.
12. Сенча А.Н. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Шаг за шагом. От простого к сложному. М.: МЕДпресс-информ; 2019. [Sencha A.N. *Ultrasound examination of the thyroid gland. Step by step. From simple to complex.* М.: MEDpress-inform; 2019 (in Russ.)].
13. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167–1214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110.
14. Клинические рекомендации. Дифференцированный рак щитовидной железы. 2019. [Clinical guidelines. Differentiated thyroid cancer. 2019 (in Russ.)].
15. Horvath E., Majlis S., Rossi R. et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1748–1751. DOI: 10.1210/jc.2008-1724.
16. Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G. et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):587–595. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.01.046.
17. Kwak J.Y., Han K.H., Yoon J.H. et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* 2011;260(3):892–899. DOI: 10.1148/radiol.11110206.
18. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225–237. DOI: 10.1159/000478927.
19. Diaz F., Duitama I.G., Radosevic A. et al. ACR-TIRADS and Eu-TIRADS, are they so different? *ECR 2019/C-2490.* Poster. DOI: 10.26044/ecr2019/C-2490.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Гипофосфатазия: семейный случай редкого заболевания

К.м.н. Е.С. Романенко

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

РЕЗЮМЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся весьма разнообразными клиническими проявлениями, что может затруднять своевременную постановку диагноза. В статье представлено описание семейного случая ГФФ — у двух братьев в одной семье заболевание манифестировало в детском возрасте. Первые клинические симптомы начали появляться на первом году жизни. Клинические проявления были типичными для ГФФ: рахитоподобные деформации конечностей, мышечная слабость, плохая переносимость физической нагрузки, раннее выпадение зубов. Симптомы заболевания отмечались со стороны различных органов и систем, что значительно влияло на физическое здоровье и качество жизни пациентов. Несмотря на типичность клинических проявлений, диагноз ГФФ был установлен у старшего брата в возрасте 6 лет. Сложности в постановке диагноза привели к отсроченному назначению терапии. Заподозрить ГФФ можно на основании сочетания клинических симптомов заболевания, характерных изменений по данным рентгенологического исследования. Для проведения дифференциальной диагностики необходимо определение активности щелочной фосфатазы. Подтверждается диагноз выявлением мутации в гене *ALPL* по результатам молекулярно-генетического исследования. Ранняя диагностика ГФФ имеет существенное значение для своевременного назначения ферментозаместительной терапии асфотазой альфа.

Ключевые слова: гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, ген *ALPL*, стридор, ферментозаместительная терапия, асфотаза альфа.

Для цитирования: Романенко Е.С. Гипофосфатазия: семейный случай редкого заболевания. РМЖ. 2022;1:36–40.

ABSTRACT

Hypophosphatasia: a family rare disease

E.S. Romanenko

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

Hypophosphatasia (HPP) is a rare hereditary disease characterized by a very diverse clinical manifestations, which hinders a timely diagnosis. The article presents a description of a family HPP — two brothers of the same family had the disease manifested in childhood. The first clinical symptoms began to appear in the first year of life. Clinical manifestations were typical for HPP: rickets-like lower limb deformities, muscle weakness, poor exercise tolerance, early tooth loss. The symptoms of the disease were observed from various organs and systems, which significantly affected the physical health and patients quality of life. Despite the typical clinical manifestations, the diagnosis of HPP was established in the older brother at the age of 6 years. Difficulties in the diagnosis led to a delayed prescription of therapy. It is possible to suspect HPP on the basis of a combination of disease clinical signs and characteristic changes according to X-ray examination. For differential diagnosis, it is necessary to determine the activity of alkaline phosphatase. The diagnosis is confirmed by the detection of a mutation in the *ALPL* gene based on the results of a molecular genetics. Early diagnosis of HPP is essential for the timely prescription of enzyme replacement therapy with asphotase alpha.

Keywords: hypophosphatasia, alkaline phosphatase, *ALPL* gene, stridor, enzyme replacement therapy, asphotase alpha.

For citation: Romanenko E.S. Hypophosphatasia: a family rare disease. RMJ. 2022;1:36–40.

ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — редкое наследственное метаболическое заболевание, вызванное мутациями в гене *ALPL*, кодирующем активность фермента тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ) [1, 2]. Наследование мутаций может происходить как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу [2]. Наличие патогенной мутации приводит к снижению активности тканенеспецифической ЩФ и неклеточному накоплению ферментных субстратов: неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5'-фосфата [1, 3], в результате чего нарушается минерализация костной ткани, обмен витамина B_6 в ЦНС, что в последующем определяет клинику заболевания.

Для клинической картины ГФФ наиболее характерными проявлениями являются дефекты формирования и развития опорно-двигательного аппарата — укорочение и деформация конечностей, грудной клетки, черепа. У детей с возрастом может наблюдаться низкая масса тела и задержка роста. С возрастом растет риск возникновения патологических, плохо консолидирующихся переломов, часто требующих хирургического лечения. Боли в мышцах и костях приводят к нарушению походки, прогрессирующему ограничению подвижности [1, 3, 4]. Деформации грудной клетки способствуют нарушению акта дыхания, вторичной гипоплазии легких, что может быть причиной тяжелых дыхательных расстройств [4, 5]. Развивающаяся гиперкальциемия, обусловленная нарушени-

ем кальций-фосфорного обмена, нередко является причиной нефрокальциноза с развитием прогрессирующего повреждения почек. Следствием нарушения обмена витамина V_6 являются неврологические симптомы заболевания: витамин- V_6 -зависимые судороги, внутричерепные кровоизлияния, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития. Из-за нарушения процесса формирования костей черепа может формироваться краниосиностоз с повышением внутричерепного давления [4, 6]. Преждевременное выпадение молочных или постоянных зубов, причем чаще всего с неизменным корнем, — один из характерных признаков ГФФ [4, 7].

Диагноз ГФФ основывается на характерных клинических симптомах, низкой активности ЩФ (с учетом возраста и пола пациентов), гиперкальциемии/гиперфосфатемии и характерной рентгенологической картины [3, 4, 10]. При рентгенографии длинных трубчатых костей выявляют деформации, остеопороз, участки гипоминерализации, а также расширение, «изъеденность» зон роста; типичны участки просветления в метафизах — так называемые «языки пламени». Подтверждается диагноз выявлением мутации в гене *ALPL* при молекулярно-генетическом исследовании.

До недавнего времени врачи не обладали достаточными знаниями о ГФФ, не знали о важности снижения показателя ЩФ. Следовательно, пациенты с ГФФ проходили под любыми другими диагнозами, клинически схожими с ГФФ. По этой причине лечение ГФФ было исключительно симптоматическим: диета с пониженным содержанием кальция, противосудорожные препараты, хирургическая помощь при возникновении переломов или развитии краниосиностоза, физиотерапия и лечебная гимнастика для укрепления опорно-двигательного аппарата. Предпринимались попытки лечения высокими дозами витамина D, бисфосфонатами или терипаратидом, однако ни один из таких подходов не приводил к клиническому улучшению [13]. В 2019 г. в РФ зарегистрирован лекарственный препарат для ферментозаместительной терапии ГФФ асфотаза альфа — рекомбинантная человеческая ЩФ [3].

В ГБУЗ ДГКБ № 8 г. Челябинска под наблюдением находятся 3 пациента с ГФФ. Ранее нами коротко был представлен опыт диагностики детской формы ГФФ у 2 пациентов в семье [10]. Целью настоящей публикации стало более подробное описание этих клинических наблюдений, клинических симптомов, наиболее характерных для детской формы заболевания, и представление результатов ферментозаместительной терапии у детей по итогам первого года лечения.

Клиническое наблюдение

В июне 2019 г. к детскому эндокринологу обратилась мать с двумя детьми. Жалобы при обращении к специалисту были однотипные: раннее выпадение зубов с неизменным корнем, быстрая утомляемость, деформации нижних конечностей.

При сборе анамнеза удалось установить, что ребенок Р. от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, хронической инфекции (грибковый вагинит). Роды на сроке 40–41 нед. гестации, родоразрешение путем кесарева сечения (ягодичное предлежание плода). Масса при рождении — 3490 г, длина — 51 см, окружность головы — 36 см, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. С воз-

раста 1 мес. ребенок наблюдался ортопедом по поводу дисплазии тазобедренных суставов, у невролога — по поводу синдрома мышечной гипотонии. Педиатр назначал профилактику и лечение рахита. Мама регулярно выполняла рекомендации специалистов, но значимого эффекта от проводимых мероприятий получено не было. В течение первого года рос и развивался по возрасту, регулярно наблюдался в условиях поликлиники. С 1 года у ребенка стали выпадать молочные зубы, появились боли в конечностях и быстрая утомляемость.

Родители также отмечали, что ребенок часто падает. Первое обращение к стоматологам было в возрасте 1 год 1 мес. по поводу выпадения молочных зубов. Осмотрен стоматологом, дано заключение: Генерализованный пародонтит тяжелой степени. Повторное обращение к стоматологу в возрасте 2 лет было по поводу продолжающейся потери молочных зубов. Заключение стоматологов оставалось прежним: Генерализованный пародонтит тяжелой степени. Было предложено изготовление накладок для улучшения жевательной функции. В возрасте 4 лет консультирован ортопедом по месту жительства по поводу сохраняющихся болей в конечностях, частых падений, нарушения осанки. По результатам осмотра было дано заключение: Плоско-вальгусная деформация левой стопы, нарушение осанки. В возрасте 6 лет после незначительного удара о косяк у мальчика был диагностирован перелом ключицы.

В 2018 г. в семье родился второй мальчик. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза I триместра, хронической внутриутробной гипоксии плода, на 20-й неделе беременности мать перенесла ОРВИ. Роды на сроке 40 нед., самостоятельные. Масса тела при рождении — 3240 г, длина — 52 см, окружность головы — 36 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Ребенок регулярно наблюдается специалистами в поликлинике, проводятся инструментальные обследования. С возраста 1 мес. мальчик наблюдается ЛОР-врачом по поводу врожденного стридора. В 3 мес. ребенок консультирован неврологом, установлен диагноз: Синдром мышечной дистонии. Рахит 1-й степени, начальные проявления, по поводу чего был рекомендован курс массажа и прием витамина D. В 11 мес. ребенок упал, и при ударе во время падения с высоты собственного роста у него выпали 2 нижних резца (рис. 1). С рождения у ребенка отсутствует самостоятельный стул.

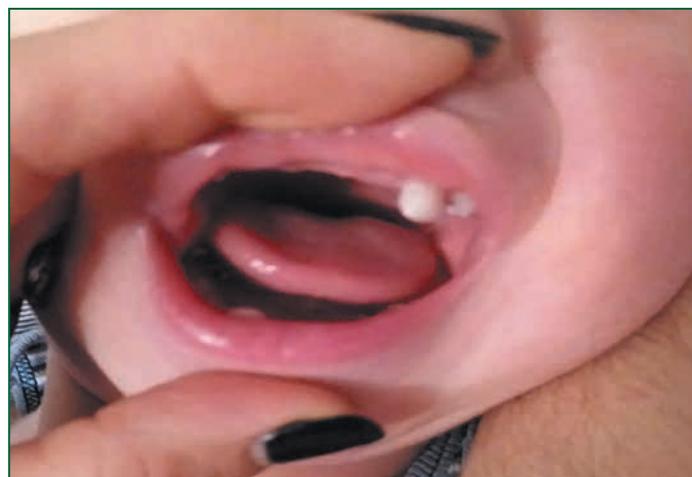


Рис. 1. Выпадение зубов без резорбции корня у пациента А. в возрасте 1 год

Таблица 1. Результаты обследования пациентов, имеющие непосредственное отношение к диагностике заболевания

Пациент Р., возраст 6 лет 4 мес.	Пациент А., возраст 1 год
Уровень ЩФ в динамике	
от 28,7 до 33,7 Ед/л (норма 93–309 Ед/л)	от 37,2 до 43 Ед/л (норма 104–345 Ед/л)
Рентгенография трубчатых костей	
Умеренный остеопороз костей голени, умеренные вальгусные деформации	Умеренные осевые деформации костей голени, умеренный остеопороз
Денситометрия всего тела	
Умеренное снижение минеральной плотности костной ткани	-
Эндоскопия полости носа, носоглотки, гортани	
-	Надгортанник подковообразной формы, хрящи гортани сформированы правильно. Черпаловидные хрящи слегка увеличены. Надгортанник и черпаловидные хрящи при форсированном вдохе пролабируют в гортань. Голосовые связки бледные, смыкаются полностью. В грушевидных синусах секрета нет. Заключение: Врожденный стридор. Ларингомалация
Молекулярно-генетическое исследование методом прямого секвенирования	
Вариант нуклеотидной последовательности с.571G>A, p.Glu191Lys в гетерозиготном состоянии в 6-м экзоне гена <i>ALPL</i> . Вариант нуклеотидной последовательности с.662delG, p.Gly221Valf*56 в гетерозиготном состоянии в 7-м экзоне гена <i>ALPL</i>	
Диагноз	
Гипофосфатазия, детская форма (обусловленная мутацией в гене <i>ALPL</i> с аутосомно-рецессивным типом наследования). Преждевременное выпадение зубов. Плоско-вальгусная установка стоп. Нарушение осанки. Остеопороз	Гипофосфатазия, детская форма (обусловленная мутацией в гене <i>ALPL</i> с аутосомно-рецессивным типом наследования). Преждевременное выпадение зубов. Варусная деформация нижних конечностей. Плоско-вальгусная установка стоп. Остеопороз. Стридор. Функциональный запор

Наблюдая однотипные жалобы и симптомы у детей, родители обратились к детскому эндокринологу для исключения наследственного заболевания. Пациентам проведено комплексное обследование в рамках дифференциальной диагностики нарушений фосфорно-кальциевого обмена, основные результаты представлены в таблице 1. Для подтверждения диагноза ГФФ пациентам и их родителям выполнены молекулярно-генетические исследования в лаборатории ФГБНУ «МГНЦ», а окончательный диагноз установлен при обследовании в отделении клинической генетики Института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

У матери пробандов уровень ЩФ составляет 28,4–36 Ед/л (норма 30–120 Ед/л), молекулярно-генетический анализ: методом прямого секвенирования определен вариант нуклеотидной последовательности с.662delG, p.Gly221Valf*56 в гене *ALPL* в гетерозиготном состоянии. У отца пробандов уровень ЩФ составляет 38 Ед/л (норма 53–128 Ед/л), молекулярно-генетический анализ: методом прямого секвенирования определен вариант нуклеотидной последовательности с.571G>A, p.Glu191Lys в гене *ALPL* в гетерозиготном состоянии. Родители пациентов Р. и А. не имеют клинических проявлений гипофосфатазии. Брак не родственный.

Обоим пациентам было рекомендовано проведение ферментозаместительной терапии. С мая 2020 г. по настоящее время дети получают заместительную терапию препаратом асфатаза альфа в дозе 2 мг/кг массы тела путем подкожной инъекции 3 р/нед. Коррекция дозы проводится с учетом антропометрических показателей пациентов.

На фоне терапии у детей начала развиваться гипокальциемия, которая потребовала заместительной терапии препаратами кальция. До начала ферментозаместительной терапии пациенту Р. было предложено провести тест с 6-минутной ходьбой для оценки толерантности к физической нагрузке. В ходе выполнения теста ребенок прошел 320 м, что соответствует 59% от нормального показателя у здоровых сверстников. На фоне терапии отмечается хорошая положительная динамика. С началом терапии у мальчиков прекратилось выпадение зубов. У старшего брата на месте выпавших молочных зубов растут постоянные зубы. Пациент А. (младший брат) посещает детский сад, растет и развивается соответственно возрасту. У ребенка через 10 дней от начала терапии появился самостоятельный стул. Хорошо справляется с физической нагрузкой. У мальчика уменьшились проявления стридора. В Институте педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России через 5 мес. от начала терапии проведена эндоскопия полости носа, носоглотки, гортани. Надгортанник подковообразной формы, хрящи гортани сформированы правильно. Черпаловидные хрящи увеличены, слизистая их гипертрофирована, надгортанник при форсированном вдохе теперь не пролабирует в гортань. Голосовые связки бледные, смыкаются полностью. В грушевидных синусах секрета нет. Дано заключение: Врожденный стридор. Гипертрофия черпаловидных хрящей. Ларингомалация. По результатам проведенного обследования было рекомендовано динамическое наблюдение оториноларингологом и при сохранении стридорозного дыхания в дальнейшем решение вопроса об оперативном лечении — аритеноидопластики.

Пациент Р. (старший брат) очень активен. Катается на велосипеде. Забыл про утомляемость, боли в конечностях. При проведении 6-минутного теста через 3 мес. от начала терапии ребенок без труда прошел расстояние в 580 м — 96% от нормального показателя для детей в возрасте 7 лет. Через 1 год от начала терапии ребенок начал посещать спортивную секцию и в настоящее время активно занимается футболом. При последнем обследовании (декабрь 2021 г.) показатели ЩФ в крови у старшего и младшего братьев составили 6780 Ед/л и 5920 Ед/л соответственно. Результаты дополнительных методов исследования представлены в таблице 2.

Единственным осложнением проводимой терапии является местная реакция в виде гиперемии в местах инъекций препарата (рис. 2). Данное осложнение является распространенным и, по данным литературы, встречается у пациентов, получающих лечение [11]. Применение асфотазы альфа может вызвать развитие реакций в месте инъекции (включая, но не ограничиваясь этим, эритему, сыпь, обесцвечивание, зуд, боль, папулу, узелок, атрофию), которые определены как связанные с терапией нежелательные явления, возникающие во время проведения инъекции или до конца дня, в который проведена инъекция.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данного семейного случая заболевания демонстрирует, что клинические проявления ГФФ очень разнообразны, затрагивают многие органы и системы. В результате такой полиморфности клинических симптомов и недостаточной осведомленности врачей дети наблюдались у разных специалистов, получая только симптоматическую терапию. Клинические проявления ГФФ у наших пациентов были типичны для данного заболевания и соответствовали их описанию в современной литературе. Братья имели рахитоподобные деформации конечностей, мышечную слабость, плохую переносимость физической нагрузки. У детей в анамнезе выявлялось раннее выпадение молочных зубов — важный диагностический критерий при постановке диагноза ГФФ. Однако данный симптом не был адекватно оценен, что отодвигало сроки постановки диагноза. У одного из братьев имели место проявления врожденного стридора и запора. В современной литературе не описаны эти состояния как проявления ГФФ. Однако на фоне терапии у ребенка нормализовался акт дефекации, отсутствует потребность в медикаментозных препаратах. Возможно, одной из причин развития запора могла быть гиперкальциемия, которая имеет место при ГФФ до назначения ферментозаместительной терапии. Так как стридор — это не заболевание, а симптом какой-либо патологии, а в данном случае у ребенка имеет место ларингомалация, относящаяся к тканевым порокам развития гортани, в основе которых лежат процессы дисхронии — врожденного нарушения темпов развития тканей, возникает вопрос: не мог ли внутриутробный дефицит ЩФ способствовать формированию данного порока?

Несвоевременная диагностика заболевания приводит к отсроченному назначению ферментозаместительной терапии асфотазой альфа. Важной особенностью ГФФ является прогрессирующий характер течения, и если при манифестации определялся только один симптом (например, гипотония с момента рождения), то в условиях дефицита фермента клинические проявления нарастают и утяжеляют течение заболевания.

Таблица 2. Результаты обследования пациентов

Показатель	Пациент Р.	Пациент А.	Норма
Кальций общий, ммоль/л	2,79	2,71	2,2-2,6
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,27	1,14	1,13-1,32
Фосфор, ммоль/л	0,91	1,1	0,87-1,45
Паратиреоидный гормон, пг/мл	26	37,5	16-87
25-ОН витамин D ₃ общий, нг/мл	32,4	39,0	30-100



Рис. 2. Реакции в местах подкожных инъекций асфотазы альфа

Наиболее простым и доступным методом дифференциальной диагностики заболевания является определение уровня активности ЩФ. Для постановки диагноза у пациентов использовалось сочетание клинических симптомов заболевания, характерных изменений при проведении рентгенологического исследования и снижения активности ЩФ ниже нормы. Также была проведена генетическая верификация, позволившая выявить мутации в гене *ALPL*.

Ранняя диагностика ГФФ имеет существенное значение в связи с появлением ферментозаместительной терапии асфотазой альфа. С учетом прогрессирующего характера врожденного заболевания раннее начало лечения означает лучший прогноз с точки зрения развития осложнений и инвалидизации детей. Дети с ГФФ требуют динамического наблюдения, так как на фоне терапии восстанавливаются темпы их роста и развития, что требует своевременной коррекции дозы препарата асфотаза альфа.

В представленных клинических наблюдениях терапия асфотазой альфа подтвердила свою эффективность: по итогам первого года лечения пациенты продемонстрировали хорошие темпы роста с коррекцией деформаций, повышение мышечной силы и толерантности к физическим нагрузкам, купирование болевого синдрома, улучшение качества костей по данным контрольных рентгенограмм, прекращение выпадения зубов. У детей на фоне терапии улучшилось качество жизни. Эти результаты полностью согласуются с опубликованными в международной литературе данными — ферментозаместительная терапия обеспечивает минерализацию костной ткани и способствует нормализации роста и развития ребенка, формированию моторных навыков, улучшению качества жизни [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ семейного случая заболевания ГФФ позволяет рекомендовать практикующим специалистам при наличии у пациента любой костной патологии с рахитоподобными проявлениями, раннего выпадения зубов, мышечной гипотонии проводить обязательную оценку уровня ЩФ — стартового лабораторного теста и в дальнейшем основного лабораторного теста для подтверждения диагноза ГФФ. При интерпретации результатов измерения ЩФ крайне важно использовать референсные диапазоны с учетом пола и возраста пациента. Ранняя диагностика ГФФ, основанная на сочетании клинических признаков, низкого уровня ЩФ, и при наличии мутаций в гене *ALPL* позволяет эффективно использовать ферментозаместительную терапию асфотазой альфа, подобрать правильную тактику ведения, значительно менять прогноз для пациентов с ГФФ. Чередование областей проведения инъекций обеспечит эффективный контроль за возникновением реакций в местах введения препарата.

Гипофосфатазия — это мультисистемное заболевание, требующее от врачей разных специальностей знаний о клинике заболевания для ранней его диагностики и в дальнейшем активного динамического наблюдения на фоне ферментозаместительной терапии асфотазой альфа.

Литература

1. Whyte M.P. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233–246. DOI: 10.1038/nrendo.2016.14.
2. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(5):5S51–5S56. DOI: 10.1016/S0929-693X(18)30014-9.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(6):539–543. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Savostianov K.V. et al. Clinical Recommendation to the Diagnostics and Treatment of Hypophosphatasia in Children. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):539–543 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v13i6.1665.
4. Гуркина Е.Ю., Воинова В.Ю., Кузенкова Л.М. и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ. *PMJ*. 2021;2:42–48. [Gurkina E.Yu., Voinova V.Yu., Kuzenkova L.M. et al. Hypophosphatasia. Review of clinical cases published in the Russian Federation. *RMJ*. 2021;2:42–48 (in Russ.).]
5. Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:777–786. DOI: 10.2147/TCRM.S87956.
6. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem*. 2015;76:309–322. DOI: 10.1007/978-94-017-7197-9_14.
7. Кисельникова Л.П., Калиниченко Н.Ю., Кульгускин И.Ю., Вислобокова Е.В. Стоматологические проблемы у детей с гипофосфатазией. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2016;15(4):36–38. [Kiselnikova L.P., Kalinichenko N.Yu., Kulguskin I.Yu., Vislobokova E.V. Dental problems in children with hypophosphatasia. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2016;15(4):36–38 (in Russ.).]
8. Mornet E., Nunes M.E. Hypophosphatasia. 2007 Nov 20 [updated 2016 Feb 4]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301329.
9. Whyte M.P., Leung E., Wilcox W.R. et al. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study. *J Pediatr*. 2019;209:116–124.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.01.049.
10. Храмова Е.Б., Левитина Е.В., Романенко Е.С. и др. Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? Клинические наблюдения. *Доктор.Ру*. 2020;19(3):35–39. [Khramova E.B., Levitina E.V., Romanenko E.S. et al. Hypophosphatasia: How to Suspect the Disease in Paediatric Patients? *Clinical Observation*. *Doctor.Ru*. 2020;19(3):35–39 (in Russ.).] DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39.
11. Калиниченко Н.Ю., Голоунина О.О., Гребенникова Т.А. и др. Опыт клинического применения асфотазы альфа у молодого пациента с детской формой гипофосфатазии. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(1):24–29. [Kalinichenko N.Yu., Golounina O.O., Tatiana A. Grebennikova T.A. et al. Clinical application experience of asfotase alfa for a young patient with childhood hypophosphatasia. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;22(1):24–29 (in Russ.).] DOI: 10.14341/osteo10136.
12. Reis F.S., Gomes D.C., Arantes H. P., Lazaretti-Castro M. A two-year follow-up of asfotase alfa replacement in a patient with hypophosphatasia: clinical, biochemical, and radiological evaluation. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;64:623–629. DOI: 10.20945/2359-3997000000222.
13. Fenn J.S., Lorde N., Ward J.M., Borovickova I. Hypophosphatasia. *J Clin Pathol*. 2021;74(10):635–640. DOI: 10.1136/jclinpath-2021-207426.

Возможность влияния на многофакторность развития гликемии при сахарном диабете 2 типа комбинированным сахароснижающим препаратом

К.м.н. А.В. Зилов, А.С. Фокина, член-корр. РАН В.В. Фадеев

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В обзоре обсуждаются вопросы дисфункции островковых клеток поджелудочной железы, взаимодействия α -, β - и Δ -клеток, роль препаратов, потенцирующих инкретиновый эффект, и их способность влиять на феномен инсулинорезистентности. Алоглиптин, типичный представитель класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4, повышает чувствительность β -клеток к стимулирующему действию пищи, усиливая секрецию инсулина и подавляя секрецию глюкагона. Пиоглитазон — основной на сегодняшний день агонист рецепторов PPAR γ , его активность направлена на увеличение чувствительности к инсулину мышц, печени, жировой ткани. Оба препарата хорошо изучены за последние годы в лечении сахарного диабета (СД) 2 типа в исследованиях сердечно-сосудистой безопасности, при неалкогольной жировой болезни печени и других состояниях. Комбинация данных препаратов существенно больше снижает HbA1c и гликемию натощак по сравнению с монотерапией у различных групп пациентов: ранее не получавших сахароснижающие препараты, ранее получавших метформин, ранее получавших комбинацию метформин + пиоглитазон. Наличие же готовой лекарственной формы алоглиптин + пиоглитазон является удобным для пациентов, увеличивая приверженность лечению, это один из вариантов терапии при непереносимости/противопоказаниях к метформину или следующая линия при неэффективности использования метформина у лиц с СД 2 типа.

Ключевые слова: алоглиптин, пиоглитазон, инкретиновый эффект, комбинированная терапия, готовая лекарственная форма, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Зилов А.В., Фокина А.С., Фадеев В.В. Возможность влияния на многофакторность развития гликемии при сахарном диабете 2 типа комбинированным сахароснижающим препаратом. РМЖ. 2022;1:41–45.

ABSTRACT

Combined hypoglycemic agent impact on the multifactorial development of glycemia in type 2 diabetes mellitus

A.V. Zilov, A.S. Fokina, V.V. Fadeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

The review discusses the issues concerning pancreatic islet cell dysfunction, the interaction of α -, β - and Δ -cells, the role of drugs that potentiate the incretin effect and their ability to affect the insulin resistance. Alogliptin, a typical representative of the DPP-4 inhibitors, increases the sensitivity of β -cells to the stimulating effect of food, elevating insulin secretion and inhibiting glucagon secretion. Pioglitazone is currently the main agonist of PPAR γ receptors. Its activity is aimed at increasing insulin sensitivity of muscles, liver, and adipose tissue. In recent years, both drugs have been well studied in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2) in cardiovascular safety trials, as well as in non-alcoholic fatty liver disease and other conditions. The combination of these drugs significantly reduced HbA1c and fasting glycemia levels versus monotherapy in various groups of patients under the following terms: previously not receiving hypoglycemic drugs, previously receiving metformin, previously receiving a combination of metformin + pioglitazone. The presence of a finished dosage form of alogliptin + pioglitazone is convenient for patients, as it increases compliance with the treatment. This is one of the therapy options if there is intolerance or contraindications to metformin, or the next-line therapy if the use of metformin is ineffective in patients with DM2.

Keywords: alogliptin, pioglitazone, incretin effect, combination therapy, finished dosage form, insulin resistance.

For citation: Zilov A.V., Fokina A.S., Fadeev V.V. Combined hypoglycemic agent impact on the multifactorial development of glycemia in type 2 diabetes mellitus. RMJ. 2022;1:41–45.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) на сегодняшний день рассматривается как многофакторное заболевание, основу которого составляет снижение биологической активности инсулина в тканях (инсулинорезистентность) в сочетании с разной степенью выраженности дисфункции островковых клеток поджелудочной железы (в первую очередь, с недостаточностью функции β -клеток) [1]. С приходом в клиническую практику в последние годы препаратов, потенцирующих инкретиновый эффект, многие исследо-

вательские группы обратили внимание на дисфункцию островковых клеток. Более того, фокус в патогенезе гипергликемии СД2 сместился именно на взаимодействия α -, β - и Δ -клеток [2]. В ряде исследований четко демонстрируется не только значимость глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в адекватном взаимодействии эндокринных клеток поджелудочной железы, но и важная роль глюкозозависимого инсулиногенного полипептида (ГИП) в инсулиновой секреции. Использование ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в клинической практике не только пока-

зало их достаточную эффективность в качестве сахароснижающих препаратов, но и продемонстрировало потенциал увеличения чувствительности и секреторной способности β -клеток. Учитывать возможность параллельного уменьшения продукции глюкагона α -клетками поджелудочной железы, восстановление и повышение эффекта инкретинов крайне важно с позиций патогенеза развития и прогрессирования СД2. Другим важнейшим компонентом развития и прогрессирования всей полиорганной недостаточности при СД2 является феномен инсулинорезистентности. Отсутствие длительное время на территории РФ препаратов, напрямую улучшающих чувствительность периферических тканей к инсулину, не позволяло в полной мере многофакторно профилактировать развитие и прогрессирование гипергликемии, усугубление повышенной атерогенной, протромботической и воспалительной активности висцеральных адипоцитов. Возвращение в клиническую практику в 2022 г. пиоглитазона, основного на сегодняшний день представителя агонистов рецепторов пероксисом гамма (PPAR γ), совмещение этой молекулы с представителем иДПП-4 алоглиптином в единую лекарственную форму под названием Инкресинк[®] открывают, на наш взгляд, дополнительные возможности эффективного и патогенетического управления СД2.

СВОЙСТВА АЛОГЛИПТИНА И ПИОГЛИТАЗОНА

Алоглиптин — типичный представитель класса ингибиторов ДПП-4. Молекула алоглиптина селективно связывает ДПП-4, действие это более чем в 10 000 раз мощнее в сравнении со связью с ДПП-2Б, ДПП-8 и ДПП-9. Препарат увеличивает продолжительность активности и, соответственно, действие ГПП-1 и ГИП, повышая чувствительность β -клеток к стимулирующему действию пищи, усиливая секрецию инсулина и подавляя секрецию глюкагона. Алоглиптин быстро всасывается, максимальная концентрация достигается в пределах 1 ч, а период полувыведения составляет порядка 20 ч. Прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства препарата, в основном в неизменном виде алоглиптин выводится с мочой [3].

Пиоглитазон — основной на сегодняшний день агонист рецепторов PPAR γ . Основная активность препарата направлена на увеличение чувствительности к инсулину мышц, печени, жировой ткани. Дополнительно препарат оказывает благоприятное влияние на липидный обмен, уменьшая коэффициент атерогенности и системное воспаление. Механизм действия препарата способствует перераспределению жировой ткани, уменьшая объем и активность висцерального жира и увеличивая жировые запасы подкожной клетчатки. Пиоглитазон имеет хорошую биодоступность, максимальная концентрация препарата достигается в пределах 1,5 ч, период полувыведения составляет около 11 ч. Прием пищи практически не изменяет концентрацию препарата, таким образом, он принимается 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Метаболизм препарата происходит преимущественно в печени с участием системы цитохрома P450. В этой связи применение гемфиброзила (ингибитора CYP2C8) совместно с пиоглитазоном требует уменьшения дозы последнего до 15 мг. Также индуктор данного цитохрома рифампицин существенно снижал концентрацию препарата в плазме крови [4, 5].

Каждый из компонентов препарата Инкресинк[®] хорошо изучен за последние годы в лечении СД2, исследованиях

по сердечно-сосудистой безопасности, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и другим состояниям [6–8].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛОГЛИПТИНА

Алоглиптин является одним из наиболее изученных представителей класса иДПП-4. Эффективность препарата была показана в различных рандомизированных исследованиях с большим количеством пациентов. Было отмечено клинически значимое улучшение показателей гликемического контроля у пациентов с СД2 как при монотерапии, так и в комбинации с основными таблетированными сахароснижающими препаратами и инсулином. В среднем назначение алоглиптина в дозе 25 мг приводило к снижению уровня HbA1c на 0,5–0,9%, при этом эффект наблюдался уже в 1-й месяц терапии. Среди показателей гликемии значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак по сравнению с плацебо было отмечено уже через 1 нед. после начала терапии [9–11]. При этом достигнутое улучшение уровня данного показателя сохранялось на протяжении исследования как в монотерапии, так и при добавлении алоглиптина к другим сахароснижающим препаратам. Все это позволило проводить долгосрочные рандомизированные и наблюдательные клинические исследования, полностью подтвердившие предварительные результаты [12]. В дальнейшем изучалась безопасность алоглиптина в отношении сердечно-сосудистых событий.

В 2013 г. были опубликованы результаты исследования EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care). В нем оценивалась сердечно-сосудистая безопасность алоглиптина при сравнении с плацебо у пациентов с СД2, перенесших острый коронарный синдром за 15–90 дней до рандомизации. Пациенты были рандомизированы в группы терапии алоглиптином (n=2701) и плацебо (n=2679) в дополнение к имеющейся стандартной сахароснижающей и сердечно-сосудистой терапии. Длительность лечения составила до 40 мес. (медиана — 18 мес.). Терапия алоглиптином была не хуже по сравнению с плацебо в отношении частоты возникновения крупных сердечно-сосудистых событий. Такие события отмечены у 305 (11,3%) пациентов в группе терапии алоглиптином и у 316 (11,8%) пациентов в группе плацебо. ОР составило 0,96, а верхняя граница одностороннего ДИ — 1,16, что соответствовало установленной границе <1,3 для дизайна с наименьшей эффективностью препарата по сравнению с контрольным. Динамика уровня HbA1c по сравнению с исходным составила -0,33% в группе алоглиптина и +0,03% в группе плацебо (p<0,001). По результатам проведенного исследования было показано, что терапия алоглиптином не увеличивает риск развития крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, т. е. у пациентов с СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром (ОР 0,962; односторонний 97,5% ДИ (0–1,16)) [6]. Более интересным, на наш взгляд, стало изучение эффективности, безопасности и влияния алоглиптина на сердечно-сосудистые события в разных группах пациентов. Так, разделение пациентов в зависимости от стадии хронической болезни почек привело к достаточно важным клиническим результатам [13]. На рисунках 1 и 2 четко видно, как добавление алоглиптина к имеющейся сахароснижающей и кардиопротективной терапии в сравнении с плацебо у пациентов с сохранной СКФ (>60 мл/мин/м²) существенно и достоверно снижает частоту основных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), в первую

очередь смертность при ИБС и в целом сердечно-сосудистую смертность. Применение комбинации алоглиптина с метформином при сравнении с комбинацией метформина и любого другого сахароснижающего препарата продемонстрировало снижение сердечно-сосудистой смертности на 51% (рис. 3). Итак, использование алоглиптина в клинической практике показало хорошую эффективность препарата.

Клиническая эффективность пиоглитазона

В ситуации, когда широкое использование пиоглитазона в нашей стране, как и в ряде европейских стран, было временно приостановлено, большому количеству специалистов необходимо актуализировать свои знания в отношении применения данного препарата.

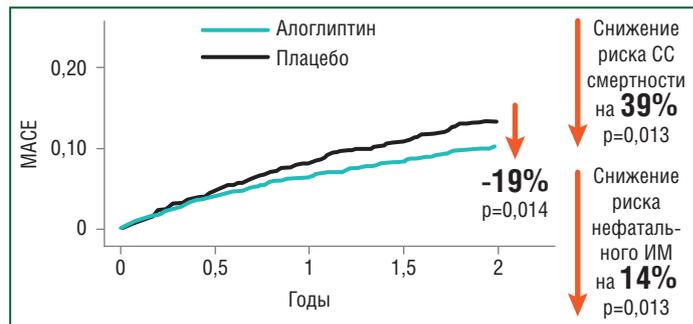


Рис. 1. Субанализ исследования EXAMINE у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (снижение риска МАСЕ на 19% в группе алоглиптина) [13]

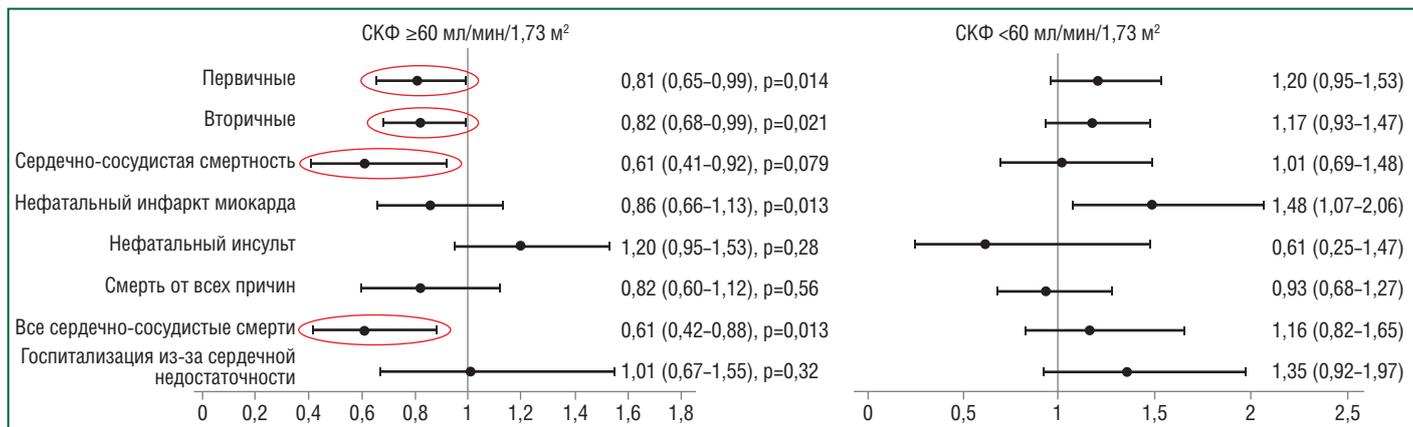


Рис. 2. Конечные точки исследования EXAMINE в зависимости от функции почек [13]

На наш взгляд, наибольшего внимания заслуживают некоторые исследования, в первую очередь, проводимые с участием пиоглитазона.

Первые исследования пиоглитазона были посвящены его клиническому эффекту в отношении гликемического контроля. Дозозависимый эффект (15, 30, 45 мг) выражался в снижении уровня HbA1c на 0,1, 0,8 и 1,8% соответственно. При этом снижение гликемии сопровождалось улучшением функции β -клеток и увеличением чувствительности организма к действию инсулина [14]. Следующим крупным пулом работ стали исследования, посвященные влиянию пиоглитазона на сердечно-сосудистую систему. Исследование PROactive, длившееся 3 года, показало, как в сравнении с плацебо прием 45 мг пиоглитазона снижал на 10% частоту основной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, ампутация нижних конечностей, острый коронарный синдром, реваскуляризационные мероприятия). Более важным, на наш взгляд, стало снижение на 28% ($p=0,045$) частоты повторных случаев инфаркта миокарда, на 47% ($p=0,0085$) — частоты повторного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [15, 16] (рис. 4). Исследование CHICAGO показало уменьшение толщины комплекса интимы-медиа сонных артерий при приеме пиоглитазона в сравнении с приемом глимепераида [17]. Наконец, исследование IRIS [18] у пациентов с инсулинорезистентностью и ранее перенесенным ОНМК показало снижение частоты инсультов и острого ИМ на 24% (ОР 0,76; ДИ 0,62–0,93, $p=0,007$).

В исследованиях, посвященных НАЖБП, пиоглитазон в дозе 15, 30 и 45 мг облегчал течение заболевания [8, 19].

В целом можно сделать вывод, что как данные по эффективному и безопасному применению алоглиптина при СД2,

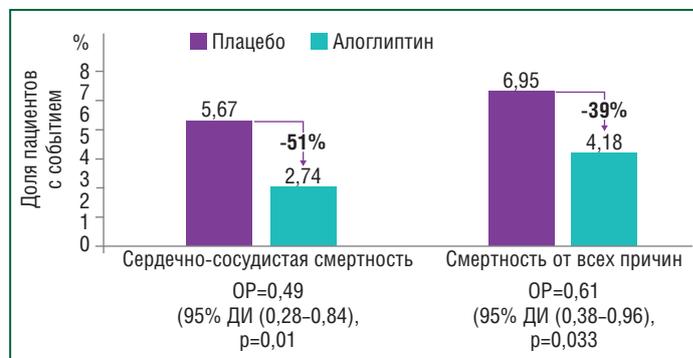


Рис. 3. Субанализ EXAMINE в группе пациентов с исходной двойной терапией (метформин + производное сульфонилмочевин) (снижение риска смерти при добавлении алоглиптина) [6]

так и использование пиоглитазона в этой группе пациентов может сделать рациональным совместное использование препаратов, в том числе в готовой лекарственной форме.

СОЧЕТАНИЕ АЛОГЛИПТИН + ПИОГЛИТАЗОН

На сегодняшний день доступно достаточно большое количество работ, посвященных эффективности комбинации алоглиптина с пиоглитазоном при СД2. Рассматривая эти работы, можно сделать следующие выводы:

1. У пациентов, ранее не получавших фармакотерапию сахароснижающими препаратами, в сравнении с монотерапией алоглиптином или пиоглитазоном любая из комбинаций (алоглиптин 12,5 мг + пиоглитазон

Випдомет® Випидия®
алоглиптин+метформин алоглиптин

ПОСТАВЬ ДИАБЕТ на паузу

Снижение риска*
нефатального ИМ

-14%¹

Снижение
риска* MACE**

-19%¹

Снижение риска
СС-смертности*

-39%¹

*По результатам проведенного субанализа исследования EXAMINE² в подгруппе пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1.73м² ИМ - инфаркт миокарда

**Конечная точка MACE - большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события. Комбинированная конечная точка времени до развития всех случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода.

1. Ferreira, et al. BMC Medicine. 2020; 18: 165. URL: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>.
2. 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):1327-1335. doi:10.1056/NEJM a1305889
Показание первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России не зарегистрировано.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ®. РУ № ЛП-002644 от 01.06.2017. **МНН:** алоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5, 25 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа — для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия® составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии, или в дополнение к метформину, тиазоли - диндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформин, тиазолидиндином или инсулином. Препарат Випидия® может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия® с производными сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформин и тиазолидиндином. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформин и производными сульфонилмочевины окончательно не установлены. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы препарата Випидия® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия® составляет 12,5 мг один раз в сутки. Алоглиптин не изучался у пациентов, проходящих перитонеальный диализ. Не требуется коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидия® у пациентов старше 65 лет. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV); тяжелая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжелая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастриальной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **С осторожностью:** острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформин и тиазолидиндином. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПДО-МЕТ®. РУ № ЛП-004576. **МНН:** Алоглиптин + метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 500 мг, 12,5 мг + 1000 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа: у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам; монотерапия; у пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформин, или в качестве замещения у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформин и алоглиптин в виде монопрепаратов; комбинированная терапия: в комбинации с пиоглитазоном, когда терапия метформин и пиоглитазоном не приводит к адекватному контролю гликемии; в комбинации с инсулином, когда терапия инсулином и метформин не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Препарат Випдомет® следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приемом пищи с целью уменьшения нежелательных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. В случае если пациент пропустил прием препарата Випдомет®, он должен принять его сразу после того, как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не следует принимать

двойную дозу препарата Випдомет® одновременно, в данном случае прием дозы следует пропустить. Доза препарата Випдомет® должна подбираться индивидуально. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при монотерапии метформин: рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформин и пиоглитазоном в максимально переносимой дозе: препарат Випдомет® назначают в дополнение к пиоглитазону, при этом принимаемая доза пиоглитазона должна быть сохранена. Рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг метформина в сутки. При проведении данной терапии следует соблюдать осторожность в связи с риском развития гипогликемии. В случае развития гипогликемии возможно рассмотрение снижения применяемых доз метформина или пиоглитазона. В качестве замещения у пациентов, принимающих алоглиптин и метформин в виде монопрепаратов: суточная доза алоглиптина и метформина в составе препарата Випдомет® должна соответствовать суточным дозам алоглиптина и метформина, принимаемым ранее. Разовая доза алоглиптина в составе препарата Випдомет® должна быть снижена в 2 раза, поскольку таблетка принимается 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимально переносимой дозе и инсулина: доза препарата Випдомет® должна обеспечивать прием алоглиптина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки и прием метформина в ранее принимаемой дозе. Во избежание риска развития гипогликемии возможно снижение дозы инсулина. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата Випдомет® составляет 2 таблетки. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** гиперчувствительность к алоглиптину, или метформину, или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; любой тип острого метаболического ацидоза: лактоацидоз (в том числе и в анамнезе), диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность средней или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушенной функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания); клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний/состояний, которые могут приводить к тканевой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); применение в течение 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст пациента до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; совместное применение с производными сульфонилмочевины в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Побочное действие (очень часто и часто):** инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, нарушение вкуса (металлический привкус во рту), боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит, гастрит, зуд, сыпь, гипогликемия в случае совместного применения с препаратами, содержащими сульфонилмочевину или инсулин. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; применение препарата Випдомет® в комбинации с пиоглитазоном; у пациентов с панкреатитом в анамнезе. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Реклама



100825. Дата выпуска: март 2022 г.
АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия,
г. Нижний Новгород, Бокс № 459,
ул. Салганская, 7. Тел.: +7 (831) 278-80-88,
+7 (800) 250-50-00. Факс: +7 (831) 430-72-13,
www.stada.ru.

Больше информации на сайте
www.endocrinology.ru -
отсканируйте QR-код!

STADA

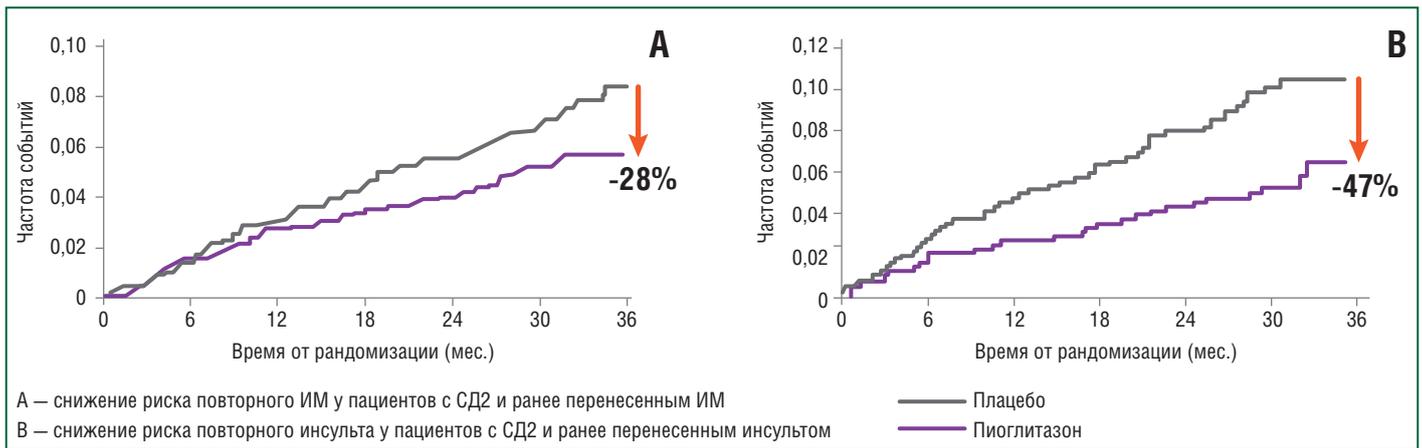


Рис. 4. Влияние пиоглитазона на риск развития повторного инфаркта миокарда (ИМ) и повторного инсульта (кривые Каплана – Мейера по времени до развития повторных кардиоваскулярных событий) [16]

30 мг или алоглиптин 25 мг + пиоглитазон 30 мг) существенно больше снижала HbA1c и гликемию натощак [20].

- У пациентов, ранее получавших метформин, но не достигших целевых значений гликемического контроля, добавление комбинации алоглиптин 12,5 мг + пиоглитазон 15–45 мг или алоглиптин 25 мг + пиоглитазон 15–45 мг в сравнении с добавлением монотерапии пиоглитазоном 15–45 мг существенно более эффективно снижало как HbA1c, так и гликемию натощак [21].
- В ситуации, когда пациенты получали комбинацию метформин + пиоглитазон, добавление комбинации алоглиптин 25 мг + пиоглитазон 30 мг с отменой предшествующей дозы пиоглитазона значительно больше снижало гликемию и HbA1c в сравнении с эскалацией дозы пиоглитазона до 45 мг [22].

Следует отметить, что полученные результаты легко объяснимы. Комбинация алоглиптина и пиоглитазона, действуя на разные звенья патогенеза гипергликемии при СД2, не может не давать большей эффективности, чем монотерапия или эскалация дозы одного из препаратов. Применение комбинации не повышает риск гипогликемических состояний, что делает эффективный гликемический контроль безопасным. Безусловно, некоторый набор веса и задержка жидкости, свойственные применению пиоглитазона, следует принимать во внимание, однако наличие алоглиптина в комбинации может свести к минимуму эти явления [23], поскольку отсутствует необходимость в высоких дозах пиоглитазона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования в отношении сахароснижающих препаратов, в первую очередь ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и ряда агонистов рецепторов ГПП-1, показавшие не только сердечно-сосудистую безопасность, но и определенные преимущества в отношении кардио-рено-метаболических исходов, существенно изменили схему назначения лекарств для контроля гликемии. Вместе с этим следует подчеркнуть, что в отношении как иДПП4, так и пиоглитазона остается большое пространство для разработки новых стратегий и тактик управления гликемией. Плейотропные эффекты пиоглитазона в отношении снижения прогрессирования атеросклеротических бляшек, его влияние на липидный спектр

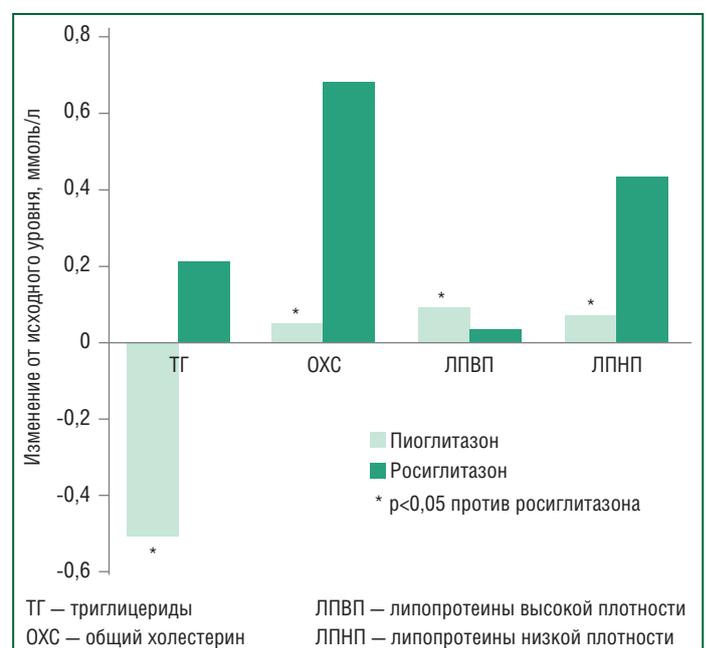


Рис. 5. Влияние пиоглитазона и росиглитазона на липидный спектр (результаты метаанализа 10 двойных слепых РКИ) [24]

(рис. 5) [24], на функцию β -клеток и на течение НАЖБП должны учитываться в комплексном управлении СД2. С учетом дополнительного эффекта алоглиптина в отношении показателей функции инсулинпродуцирующих клеток, глюкозозависимых механизмов действия сочетание алоглиптина и пиоглитазона представляет большой интерес и является хорошей перспективой терапии СД2. Наличие же готовой лекарственной формы из двух компонентов делает Инкресинк® более удобным для пациентов, увеличивая приверженность лечению. Двойная терапия иДПП4 и пиоглитазоном — один из вариантов терапии при непереносимости/противопоказаниях к метформину или следующая линия при неэффективности использования метформина у лиц с СД2.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Штада» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

3-ий Российский Конгресс

ФИТНЕС, ОРИЕНТИРОВАННЫЙ НА ЗДОРОВЬЕ

при диабете, ожирении, остеопорозе,
сердечно-сосудистых и других заболеваниях



Направления конгресса:

- Сахарный диабет
профессор Древаль А.В.



- Здоровый образ жизни
профессор Иванова Е.С.



- Реабилитация и кинезиология
профессор Васильева Л.Ф.



- Реабилитация и санаторно-курортное лечение
профессор Марченкова Л. А.



- Патология опорно-двигательного аппарата
к. м. н. Суботин



Приглашенные эксперты:

академик РАН Лядов К. В.



академик РАН Сергиенко В. И.



профессор Ачкасов Е. Е.



д. м. н. Фесюн А. Д.



Москва, ул. Новый Арбат, 36 9-10 июня 2022 г.



XVIII
МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ЭНДОКРИНОЛОГОВ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ 2022

1-3 апреля Skolkovo



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XVIII Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2022», который проходит 1-3 апреля 2022 года в Инновационном центре «Сколково» по адресу: г. Москва, Большой бульвар, д. 40, Бизнес-центр «Амальтея».

**Мероприятие проводится при поддержке:
Медицинской секции МООИ «Московская диабетическая ассоциация»
Московской ассоциации эндокринологов
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России**

В программе съезда - доклады ведущих экспертов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений; заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы. На съезде также обсудят проблемы персонализации терапевтической тактики и перспективы развития городской эндокринологической службы.

В 2022 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к съезду и его тематике. Предполагается, что к работе съезда присоединятся около 4,5 тысяч специалистов — более 1,5 тысяч очно и свыше 3 тысяч — онлайн.

В рамках съезда будет организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

Организована онлайн-трансляция заседаний съезда.

В мероприятиях предыдущего XVII Московского городского съезда эндокринологов 2021г. участвовало более 4000 специалистов (997 очно и свыше 3000 онлайн) из разных регионов России и стран ближнего и дальнего зарубежья. В выставочной экспозиции съезда были представлены 22 компании, информационную поддержку оказывали 15 изданий и электронных средств массовой информации.

Мероприятие внесено в план Департамента здравоохранения города Москвы о проведении конгрессно-выставочных и научно-образовательных мероприятий города Москвы на 2022г.

Подробная информация на сайте endo.moscow

Организатор мероприятия: Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Место проведения: Инновационный центр «Сколково», Бизнес-центр «Амальтея»
(г. Москва, Большой бульвар, д. 40)

**Посещение заседаний съезда по пригласительным билетам.
Ждем Вас и желаем успешной работы!**



Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, корп. 1
Тел./факс: (495) 797-62-92 (многоканальный)
(499) 750-07-27, 750-07-47

E-mail: info@imfd. Сайт: www.imfd.ru

endo.moscow

