

Московская ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

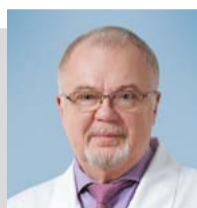
СЕГОДНЯ

№ 1(09) / 2022

Департамент
здравоохранения
города МосквыЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ
ДИСПАНСЕР

**ПО ПРОГНОЗАМ МЕЖДУНАРОДНОЙ ФЕДЕРАЦИИ ДИАБЕТА,
К 2030 ГОДУ В МИРЕ БУДЕТ 578 МЛН ТАКИХ БОЛЬНЫХ**

ОТ РЕДАКЦИИ



Михаил
Борисович
АНЦИФЕРОВ

Д.м.н., профессор, главный врач
ГБУЗ «Эндокринологический диспансер
Департамента здравоохранения
города Москвы», главный внештатный
специалист-эндокринолог Департамента
здравоохранения города Москвы,
заслуженный врач Москвы и России

Дорогие коллеги!

«Московская эндокринология сегодня» уже третий год знакомит своих читателей — столичных эндокринологов, врачей смежных специальностей и терапевтов с наиболее важными событиями в их профессиональной жизни. Поэтому первый выпуск газеты в текущем году приурочен к ежегодному конгрессу с международным участием, посвященному Всемирному дню борьбы с ожирением. Мероприятие, призванное консолидировать усилия профессионалов, привлечь широкое внимание врачебного сообщества к проблеме ожирения и его связи с сахарным диабетом, пройдет с 28 февраля по 2 марта в онлайн-формате.

Конгресс носит междисциплинарный характер и объединяет ведущих специалистов в глобальном диалоге о борьбе с ожирением, его коррекции и управлении метаболическими процессами. Разговор пойдет о методах профилактики и лечения ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета и его кардиологических осложнений, будут затронуты вопросы диетологии, женского и мужского здоровья, бариатрической хирургии.

А с 1 по 3 апреля в инновационном центре «Сколково» состоится главное ежегодное событие, которое с нетерпением ожидают врачи московской эндокринологической службы. Речь идет о XVIII Московском городском съезде эндокринологов «Эндокринология столицы — 2022». На съезде, объединяющем более 1300 специалистов из разных регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья, выступят ведущие отечественные и иностранные эксперты. С их докладами мы обязательно познакомим вас в ближайших выпусках газеты.

В текущем номере представляем вашему вниманию подборку наиболее интересных материалов, представленных на состоявшейся в ноябре прошлого года Всероссийской онлайн-конференции «Жизнь с сахарным диабетом от 0 до 100» и XI Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», прошедшей в Москве 11–12 декабря 2021 года.



ОСТАНОВИТЬ МОЗГОВУЮ КАТАСТРОФУ

Прорыв в лекарственной профилактике инсульта на фоне диабета

Доклад под таким названием был представлен доктором медицинских наук К.В. Антоновой на XI Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», прошедшей 11–12 декабря 2021 года в Москве. Мероприятие состоялось в рамках проекта «Внедрение новых медицинских технологий», руководит которым главный редактор нашей газеты профессор М.Б. Анциферов.



Ксения
Валентиновна
АНТОНОВА

Д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ
«Научный центр неврологии», Москва

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

В программе конференции прозвучали доклады ведущих эндокринологов, состоялись симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета (СД) и его осложнений, а также заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной

системы. Обсуждались и перспективы развития городской эндокринологической службы. Традиционно в работе таких конференций принимают участие более 1500 специалистов из разных регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья, и нынешняя не стала исключением. Доклад о прорыве в лекарственной профилактике инсульта на фоне СД привлек всеобщее внимание в силу чрезвычайной важности данной темы. Ведь течение СД 2 типа в подавляющем большинстве случаев сопровождается риском инсульта, в том числе повторного. По статистике, 30–50 % пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) страдают диабетом. Для миллионов таких больных прошлый год ознаменовался знаковым событием. В зарубежных клинических рекомендациях впервые появился

препарат первичной и вторичной профилактики ОНМК у пациентов с СД 2 типа и высоким риском инсульта.

ФАКТОР РИСКА

За последние 20 лет, по словам К.В. Антоновой, смертность от инфаркта в нашей стране снизилась в 3 раза, а от инсульта почти не изменилась. Так, в 1998 году от ОНМК погибали 16 % россиян, а в 2021 году — 11 %. Следовательно, наши усилия по профилактике этого заболевания не принесли заметного результата. Похожая ситуация складывается и в других развитых странах. В острый период инсульта летальность достигает 35 %, а в течение года после мозговой катастрофы умирает половина больных. СД представляет собой независимый и очень мощный фактор

Продолжение на с. 2 >>>

Прорыв в лекарственной профилактике инсульта на фоне диабета

<<< Окончание, начало статьи на с. 1

риска развития ишемического инсульта (ИИ). Этот риск у больных СД удваивается по сравнению с людьми без нарушений углеводного обмена, а при добавлении дополнительных факторов, например гипертонии, возрастает в 2,8–6,3 раза. Причем вероятность инсульта повышается в наибольшей степени у людей молодого и среднего возраста (от 40 до 59 лет). У женщин подобный риск на 27 % больше, чем у мужчин. Как уже говорилось, в 30–50 % случаев инсульта у пациентов имелся диагноз СД, а в 50–66 % — стойкая или транзиторная гипергликемия.

У пациентов с диабетом, перенесших инсульт, обычно бывают хуже результаты системного тромболизиса и наблюдается больше коморбидных заболеваний, чем у лиц без инфаркта и инсульта. К тому же инсульт на фоне СД отличается повышенной летальностью.

Что же касается течения цереброваскулярных заболеваний, на фоне диабета ускоряется прогрессирование атеросклероза и гипертонии, а также церебральной микроангиопатии, очень часто нарушаются функции сосудистой стенки церебральных артерий. Риск когнитивных нарушений у больных СД возрастает в 1,8 раза, а при перенесенном инсульте вероятность развития деменции увеличивается более чем вдвое. Причем уже на этапе предиабета частота постинсультной деменции составляет 36 % против 18 % у людей без нарушений углеводного обмена. Разница ровно в 2 раза со всей очевидностью показывает, насколько существенно СД отягощает развитие постинсультных повреждений мозга.

ОПАСНЫЕ БЛЯШКИ

Ишемический инсульт на фоне СД наблюдается гораздо чаще, чем геморрагический. А среди ИИ самый частый у больных диабетом — атеротромботический. Реже встречаются кардиоэмболические, лакунарные и гемодинамические инсульты. Церебральный атеросклероз при СД диагностируется значительно чаще и протекает более активно, чем у людей с нормальным углеводным обменом. При ультразвуковом исследовании у больных диабетом выявляется больше гемодинамически значимых стенозов и атеросклеротических бляшек. Их излюбленными мишенями становятся парацеребральные и интракраниальные артерии. Да и сами бляшки у таких пациентов отличаются крайне опасными свойствами — нестабильностью или же способностью к разрывам и эмбологенностью. В составе бляшек присутствуют множественные очаги атероматоза и большое количество липофагов. Причем мозговые сосуды повреждаются не только за счет образования бляшек на их внутренней выстилке. В средней оболочке многих артерий образуются очаги фиброза с кальцинозом. Общим результатом перечисленных морфологических расстройств становится значительное увеличение риска ИИ у больных диабетом.

Но почему же тогда на фоне СД атеротромбозы, в том числе цереброваскулярные, развиваются значительно чаще? Сравнение тромбоцитов здоровых людей и больных СД при конфокальной микроскопии показало, что в последних случаях на поверхностях этих кровяных телец, становящихся патологически неровными, образуется множество микрочастиц. Это происходит за счет повышенной экспрессии рецепторов, приводящей тромбоциты в состояние гиперактивности. Ее итогом становится повышенная

агрегация тромбоцитов с образованием тромбов, а также возрастание концентрации в плазме крови фибриногена и D-димеров. D-димер — это продукт распада фибрина, небольшой фрагмент белка, остающийся в крови после разрушения тромба. Димером он называется потому, что содержит два соединяющихся D-фрагмента фибриногена. Повышенные уровни функциональной активности тромбоцитов, фибриногена и D-димеров напрямую связаны с выраженностью неврологических нарушений, тяжелым функциональным исходом и, наряду с уровнем гликированного гемоглобина, служат маркерами неблагоприятного прогноза ИИ у больных сахарным диабетом.

Недостаточный гликемический контроль и высокий гликированный гемоглобин — вот главные предвестники тяжелого протекания инсульта и плохого восстановления пациента после него. В нашей работе, подчеркнула докладчик, было установлено, что положительная корреляция более тяжелого протекания инсульта и повышенного уровня HbA1c начинается уже тогда, когда этот показатель соответствует 7 %.

О ТРУДНОСТЯХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга, а также компьютерная и магнитно-резонансная томография при сочетании у больного ОНМК с СД выявляют более выраженные, чем у постинсультных пациентов без диабета, признаки атеросклеротического поражения церебральных артерий, а также более тяжелые очаговые постинсультные изменения в веществе головного мозга. Более того, в мозге больных диабетом фиксируются множественные мелкие кисты, явления лейкоареоза, атрофические изменения, что указывает на хроническую цереброваскулярную ишемию. Больные СД 2 типа восстанавливаются после инсульта значительно хуже, чем пациенты без диабета. Собственное

исследование, проведенное докладчиком и ее коллегами в 2020 году, показало, что особенно заметно это проявляется при сравнении числа больных со значительной положительной динамикой в обеих группах. Хорошее восстановление наблюдалось у 49 % пациентов с ишемическим инсультом без СД и лишь у 30 % с диабетом и инсультом (рис. 1).

У перенесших ИИ на фоне СД 2 отмечались более тяжелая инвалидизация, по итогам госпитального периода, и меньшая эффективность внутривенной тромболитической терапии (рис. 2).

Зарубежные исследования, проведенные Р. Chaturvedi и соавт. в 2020 году, показали, что уже после постинсультного восстановительного периода качество жизни, а также степень функциональной независимости больные СД оценивают значительно хуже по сравнению с пациентами без диабета.

ДВОЙНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Как первичная, так и вторичная профилактика инсульта у больных СД, помимо поддержания адекватного и стабильного гликемического контроля, включает коррекцию образа жизни, контроль над уровнями артериального давления и липидов, а при необходимости — и антикоагулянтную терапию.

Что же касается назначения противодиабетических препаратов для первичной и вторичной профилактики инсульта, оказалось, что здесь целесообразны лишь единицы из более чем ста подобных лекарств.

Метформин, препараты сульфонилмочевин, тиазолидины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), инсулины, как и многие другие сахароснижающие препараты, не оказывают достоверного влияния на риск наступления инсульта.

Канаглифлозин, эмпаглифлозин и некоторые другие глифлозины, сообщила К.В. Антонова, обладают выраженным кардиопротективным эффектом. Он проявляется в снижении риска наступления событий, объединенных точкой MACE (нефатальные

инфаркт и инсульт и сердечно-сосудистая смерть). Но если приглядеться внимательнее к влияниям канаглифлозина и дапаглифлозина на каждый из этих рисков в отдельности, можно увидеть достаточно сильное снижение вероятности сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта на фоне недостоверного изменения риска инсульта. Ни один другой препарат из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ2) также не проявил себя как значимое средство профилактики инсульта.

Зато такими свойствами обладают дулаглитид и семаглутид — препараты из группы инкретинов, или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП1). В то же время другие инкретины — экзенатид, лираглутид и албиглутид, как оказалось, не снижают риск инсульта. Таким образом, у нас пока нет оснований считать это действие настолько же класс-специфическим эффектом аГПП1, как и кардиопротективное действие инкретинов. Лекарства данного класса снижают сердечно-сосудистую смертность и риск несмертельного инфаркта у пациентов с СД 2 типа и факторами кардиологического риска или уже зарегистрированными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В июле 2021 года Американская ассоциация кардиологов и Американская ассоциация профилактики и терапии инсульта включили инкретины в клинические рекомендации по лечению больных СД 2 типа. В этих документах говорится: «У пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, включая ИИ, когда предотвращение дальнейших сосудистых событий является приоритетом, терапия аГПП1 должна быть добавлена к метформину независимо от исходного уровня HbA1c».

Одним из оснований такого решения американских кардиологов и неврологов послужили результаты завершеного в 2019 году исследования REWIND. В нем участвовали 9,9 тысячи пациентов с СД 2 типа из 24 стран и шести континентов. В течение 6 лет они раз в неделю получали инъекции лекарства из группы аГПП1, а именно дулаглитид в дозе 1,5 мг. Препарат на 24 % снижал риски всех видов инсульта. Но после выделения при статистическом анализе геморрагического инсульта оказалось, что данное лекарство не влияет на риск этого цереброваскулярного события. В то же время дулаглитид сокращает риск только ИИ на 25 % и на 26 % — риск инсульта с плохим восстановлением (со степенью функциональных нарушений по шкале Ренкина выше 3 баллов). Несмотря на ожидания организаторов исследования REWIND, дулаглитид не улучшал функциональное восстановление больных после инсульта. Зато этот препарат, подчеркнула К.В. Антонова, на 14 % снижал кумулятивный риск развития когнитивных нарушений при СД 2 типа. Спикер назвала это прорывом, потому что впервые был выявлен нейропротективный эффект противодиабетического препарата независимо от того, страдал ли пациент инсультом.

Каким образом инкретины могут предупреждать тромботические события, а след за ними и ишемический инсульт? Прежде всего за счет противодействия тромбоцитарной дисфункции и гиперкоагуляции крови. Поэтому сегодня препараты из группы аГПП1, наряду с самыми современными антитромботическими, гиполипидемическими и противовоспалительными средствами, рассматриваются в качестве таргетной терапии предупреждения инсульта. 📌

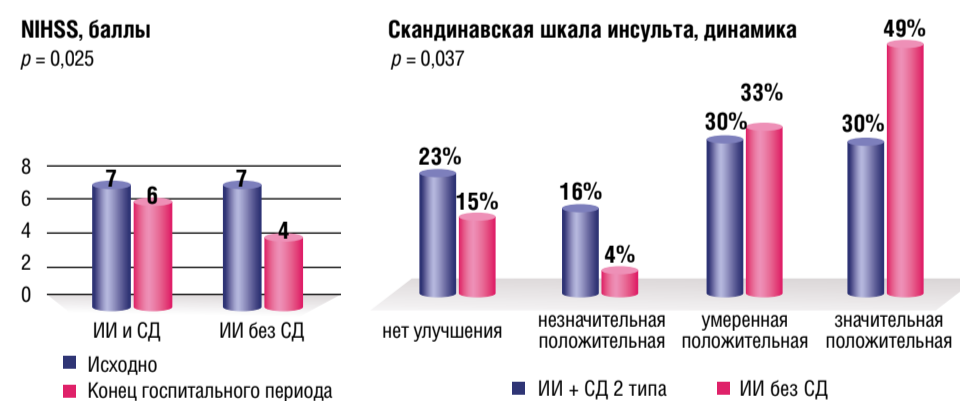


Рисунок 1. Динамика неврологических нарушений в остром периоде ишемического инсульта (ИИ)

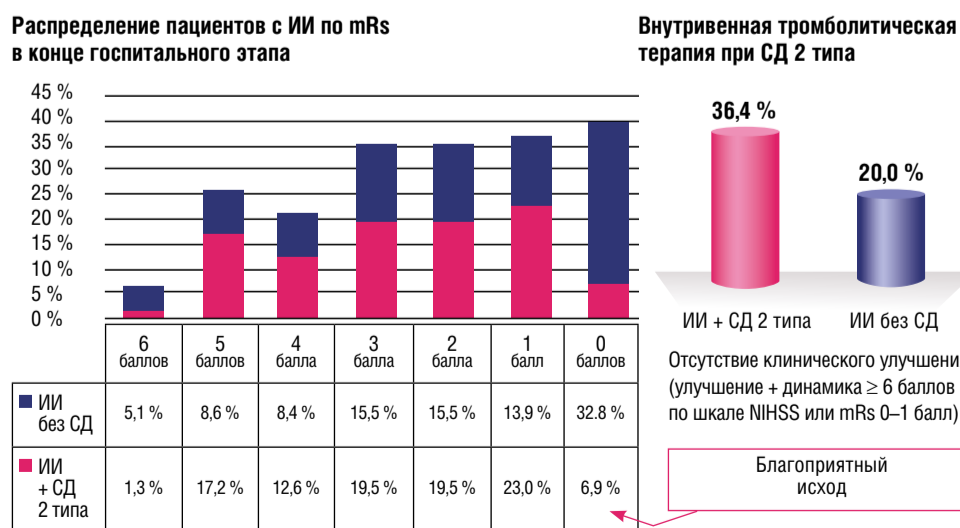


Рисунок 2. Худшее восстановление функциональных возможностей у пациентов с ишемическим инсультом на фоне СД 2 типа

Алгоритмы управления сахарным диабетом у беременных

С таким докладом на XI Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» выступила к. м. н. Е.Ю. ПАШКОВА, рассказавшая о последних клинических рекомендациях по контролю и лечению сахарного диабета при подготовке к беременности, в период вынашивания ребенка и при развитии гестационного диабета.



Евгения
Юрьевна
ПАШКОВА

К.м.н., зав. отделением эндокринологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина ДЗМ», доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

ЗОНА ВЫСОКОГО РИСКА

По данным Международной федерации акушеров и гинекологов, в развитых странах гипергликемия как проявление сахарного диабета (СД) становится одним из наиболее распространенных состояний, определяющих патологическое течение и исходы беременности. Сегодня 14–17 % беременностей протекают в условиях гипергликемии, из них 83 % нарушений углеводного обмена приходится на гестационный СД (гСД).

СД — сильнейший независимый фактор риска осложнений беременности. Преждевременные роды происходят у 37 % будущих мам с СД как первого, так и второго типа, то есть в 5 раз чаще, чем в общей популяции (7 %). Во столько же раз чаще у женщин с диабетом рождаются дети с избыточной массой тела (свыше 90 перцентилей) и также в 5 раз чаще такие малыши госпитализируются в отделения для новорожденных.

Дистоция плечиков плода, когда они застревают в родовых путях, у рожениц с СД встречается в 3 раза чаще, чем у женщин без этой патологии. И во столько же раз чаще дети матерей с диабетом попадают в отделения интенсивной терапии. У таких новорожденных в 11 раз чаще развивается паралич Эрба — Дюшена, возникающий при травмировании плечевого сплетения в ходе родовспомогательных пособий.

В клинические рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA), а затем и в аналогичные документы других стран уже на этапе подготовки к беременности введены более жесткие целевые показатели гликемического контроля, чем для остальных пациенток с СД детородного возраста. Контролировать гликемию необходимо перед едой и через 2 часа после приема пищи (норма — менее 6,1 и менее 7,8 ммоль/л соответственно), перед сном и даже в отдельные сутки в ночное время.

Эксперты ADA также указали, что на этапе планирования беременности с целью профилактики самопроизвольного выкидыша и тяжелых пороков развития плода целевой уровень HbA1c должен быть как можно ближе к физиологическим значениям и не превышать 6 % при минимальном количестве гипогликемий.

ПОДГОТОВКА К ЗАЧАТИЮ

Больные СД детородного возраста должны избегать незапланированной беременности. Метаанализ пороков развития новорожденных от мам, подготовленных к беременности, и от не планировавших ее, показал, что у последних подобные пороки встречаются в 3 раза чаще (в 2 и 6 % случаев соответственно).

В российских клинических рекомендациях по гСД сказано, что зачатие нежелательно при уровне HbA1c выше 7 %, а также при следующих поражениях почек и глаз, которыми осложняется СД:

- тяжелая нефропатия с уровнем креатинина сыворотки свыше 120 мкмоль/л;
- скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м²;
- суточная протеинурия свыше 3 г и неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ);
- пролиферативная ретинопатия и макулопатия до проведения лазерной коррекции сетчатки.

Также в этом отечественном документе обозначено, что при СД у женщины эффек-

тивный метод контрацепции необходимо применять до тех пор, пока не будет завершено обследование с тщательной оценкой результатов. Затем начинается пошаговая подготовка к беременности:

- обучение в школе диабета;
- информирование пациентки о возможном риске для мамы и плода в связи с СД;
- достижение идеальной компенсации заболевания по названным выше показателям HbA1c, глюкозы плазмы натощак и т.д.;
- артериальное давление не должно превышать 130/80 мм рт. ст. Если женщина страдает АГ, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) следует прекратить до отказа от контрацепции.

Из-за повышенного риска заболевания щитовидной железы пациенткам с СД 1 типа необходимо определение уровня тиреотропного гормона и тироксина, а также антител к тиреопероксидазе. При подготовке к беременности все женщины с СД должны ежедневно принимать по 500 мкг фолиевой кислоты и 250 мкг йодида калия, а также получать адекватное лечение ретинопатии и нефропатии при наличии данных заболеваний.

Даже в таких странах с развитым здравоохранением, как Великобритания, подготовка к беременности женщин с СД остается недостаточной. Например, лишь 38 % англичанок с СД 1 типа и 25 % с СД 2 типа обра-

Поэтому задача врача — не просто проинформировать пациентку о том, как контролировать гликемию и лечиться на этапе подготовки к зачатию и во время беременности. Необходимо следить за состоянием таких больных, добиваться от них ведения дневника самоконтроля и регулярно читать его. Если женщина отнеслась к рекомендациям эндокринолога небрежно, он должен использовать весь свой опыт коммуникации с пациентами, чтобы убедить ее изменить поведение во избежание грозных и непоправимых последствий.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При наступлении беременности клинические рекомендации по гСД требуют еще более жесткого самоконтроля гликемии не менее 7 раз в сутки: перед едой, через час после приема пищи и перед сном. А при плохом самочувствии, повышенном риске гипогликемии или титрации дозы пролонгированного инсулина дополнительный самоконтроль производится также в 3 и 6 часов.

Терапия СД как первого, так и второго типа у беременных имеет ряд принципиальных особенностей. Для оптимального контроля гликемии рекомендованы базис-болюсная или помповая инсулинотерапия. При этом пероральные сахароснижающие препараты должны быть отменены. Перевод на инсулинотерапию оптимален уже на этапе планирования зачатия. При подтверждении беременности у женщины с кардиологическими заболеваниями нужно немедленно отменить гипотензивные препараты из группы иАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II, а также блокаторы кальциевых каналов, диуретики и статины. Разрешены к применению следующие кардиологические средства — метилдопа, лабеталол, дилтиазем, доксазозин, клонидин.

Докладчик призвала коллег быть предельно внимательными к пациенткам еще и потому, что во время беременности в течении диабета может произойти много неожиданного. А самая важная из предсказуемых перемен состоит в лавинообразном росте потребности в инсулине. Исследование 2017 года больных СД 1 типа на помповой инсулинотерапии показало, что суммарная суточная доза инсулина увеличилась в среднем с 33 ЕД перед беременностью до 94 ЕД к моменту родов. При этом доза базального инсулина возросла примерно вдвое (с 16 до 24 ЕД), а болюсного — даже вчетверо (с 17 до 70 ЕД).

Подобные изменения потребности в инсулине происходят из-за мощного негативного влияния беременности на течение СД. Повышение инсулинорезистентности (ИР) в период гестации имеет особое значение для женщин с СД 2 типа, которые и исходно были резистентны к инсулину. Консультирование таких пациенток по вопросам питания и своевременная коррекция дозы инсулина крайне важны для предотвращения у них гипогликемии. 📌

Подготовил Александр Рылов, к.м.н.
Окончание статьи читайте в следующем номере



ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У БЕРЕМЕННЫХ

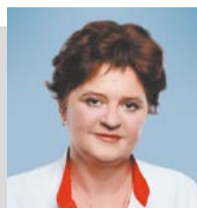
- Глюкоза плазмы натощак, перед едой и сном, в 3 и 6 часов — менее 5,1 ммоль/л
- Глюкоза через час после еды — менее 7,0 ммоль/л
- HbA1c — не выше 6 %, причем контроль гликированного гемоглобина осуществляется не реже раза в триместр
- Самоконтроль кетонурии или кетонемии выполняется утром натощак раз в неделю

лись за консультацией, чтобы узнать, как контролировать и лечить диабет во время предстоящей беременности. Данные о гликемическом контроле были получены только от 40 % готовящихся к зачатию пациенток с СД 1 типа и от 29 % — с СД 2 типа. А фолиевую кислоту принимали лишь 43 и 29 % женщин с этими заболеваниями соответственно.

У многих женщин и во время беременности комплаенс остается недостаточным.

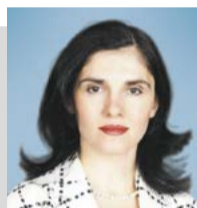
Предотвратить несладкую перспективу жизни

В последнее время тревожным рефреном звучит мысль о том, что сахарный диабет со скоростью цунами распространяется по нашей планете. В мире около 537 млн взрослых страдают данным заболеванием, и эта цифра прогрессивно растет. Однако едва ли менее тревожной стоит считать ситуацию с распространением предшествующего диабету состояния.



Марина Владимировна ШЕСТАКОВА

Профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России



Оксана Михайловна ДРАПКИНА

Профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» и главный внештатный специалист-терапевт и Минздрава России



Виктор Викторович ФОМИН

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» и главный внештатный специалист общей врачебной практики Минздрава России

яний, сопровождающихся нарушением углеводного обмена. К сожалению, большинство социальных гарантий распространяются на случаи уже состоявшихся заболеваний, что делает профилактику в рамках системы ОМС чрезвычайно затруднительной, несмотря на то что тезис «болезнь зачастую легче предотвратить, чем лечить» — аксиома современной медицины.

По мнению спикера, основная роль в ведении пациентов, страдающих предиабетом, ложится на терапевта. При этом под наблюдением такому пациенту полагается находиться пожизненно. Специалист должен анализировать и учитывать наличие сопутствующих патологий, например неалкогольного жирового гепатоза печени и ожирения, оценивать маркеры предиабета, в том числе черный акантоз и акне, а также следует заниматься активной профилактикой кардиоваскулярных нарушений.

РОЛЬ ТЕРАПЕВТА

В свою очередь профессор О.М. Драпкина напомнила о том, что действующий приказ Минздрава РФ № 173-н регламентирует роль терапевта и врача общей практики в диспансерном наблюдении пациентов с предиабетом, а также о введении в программу диспансеризации анализа на гликированный гемоглобин. Спикер коснулась весьма неблагоприятной роли рекламы в формировании пищевого поведения населения страны, особенно детей и подростков, что способствует распространению ожирения и усугублению проблемы предиабета и сахарного диабета (СД).

Академик М.В. Шестакова подчеркнула, что в МКБ-11 дано четкое определение предиабета как болезни, в отличие от ранее принятого отношения к этому состоянию как в большей степени лабораторной находке. Практически аналогичную ситуацию можно наблюдать по отношению к ожирению. Несмотря на существенную распространенность, избыточную массу тела, как и само ожирение, редко рассматривают в качестве отдельной нозологии, что неверно. Неверно в том числе и потому, что ожирение идет рука об руку со многими заболеваниями, включая СД.

По мнению спикера, бить тревогу в отношении лиц с предвестниками диабета должны терапевты и врачи общей практики, а также другие специалисты уже при появлении первых «звоночков» потенциального риска: гипертензии, дислипидемии, неблагоприятной наследственности по диабету, неалкогольной жировой болезни печени. Этой категории пациентов необходимо как можно раньше назначать лабораторное исследование глюкозы натощак, выполнять тест толерантности к глюкозе, проверять уровень гликированного гемоглобина. Именно последний показатель позволяет с высокой долей вероятности верифицировать предиабет и диабет.

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА

Не осталась за рамками обсуждения экспертов круглого стола и проблема терапии предиабета. Академик М.В. Шестакова

отметила чрезвычайную важность и эффективность рекомендаций по модификации образа жизни и особенно диеты пациентов. Однако при всей значимости и простоте этой меры, мотивация пациентов к ней пока остается большой проблемой и требует от всех специалистов вдумчивой и методичной разъяснительной работы.

Среди средств медикаментозной терапии предпочтение отдается метформину как немедленного высвобождения, так и пролонгированного (например, Глюкофаж Лонг, который применяется в дозировке 1500 мг в сутки). Отечественные и международные исследования подтвердили эффективность медикаментозной терапии предиабета метформином, обеспечивающим контроль уровня гликемии натощак и предотвращающим ночной выброс глюкозы печенью.

В одном из исследований, выполненных на базе НМИЦ эндокринологии, было показано, что комплексная терапия с использованием метформина и модификации образа жизни пациентов, страдающих

предиабетом, оказалась более эффективной, чем только изменение образа жизни. Так, через год с момента начала исследования только у 4% представителей первой группы развился СД 2 типа, тогда как среди непринимавших метформин этот показатель был на уровне 15%.

ВЫСОКАЯ КОМПЛАЕНТНОСТЬ

Профессор О.М. Драпкина напомнила о том, что большая доля успеха в преодолении предиабета заключается в рутинной работе терапевта, предусматривающей информирование и мотивацию пациентов к изменению образа жизни, пожизненное наблюдение и своевременное выполнение программы диспансеризации, в том числе контроль показателей углеводного обмена, липидов и артериального давления. В этой работе нет мелочей: важно не просто сделать назначение, но и отследить результативность терапии, достижение пациентом целевых показателей. Кроме того, существенно повысить комплаентность больных по отношению к лечению может и понимание того факта, что анализы, выявляющие нарушения углеводного обмена, входят в программу ОМС, о чем также важно знать пациентам.

В целом проблема предиабета выходит далеко за рамки компетенций одного специалиста. Несмотря на ведущую роль терапевта, здесь также необходимо междисциплинарное взаимодействие, равно как и методичная, кропотливая работа по налаживанию контакта между врачом и пациентом. Именно к такому выводу единодушно пришли участники круглого стола, и жизнь подтверждает это в полной мере.

Список литературы находится в редакции

ТРЕВОЖНАЯ СТАТИСТИКА

В ходе национального кросс-секционного исследования NATIO нарушения углеводного обмена были обнаружены у 19,3% (20,7 млн) взрослого населения России в возрасте 20–79 лет. Эксперты полагают, что разумная стратегия профилактики болезни, выявление предрасполагающих факторов на максимально раннем этапе помогут изменить ситуацию к лучшему.

Именно поэтому в 2018 году при поддержке компании Merck была выдвинута инициатива проведения Дня предиабета. В рамках этой инициативы 29 октября 2021 года состоялся круглый стол «Предиабет как междисциплинарная задача: время действовать». Участие в мероприятии приняли ведущие отечественные эксперты в данной области — академик РАН М.В. Шестакова, а также члены-корреспонденты РАН О.М. Драпкина и В.В. Фомин.

Профессиональная дискуссия была чрезвычайно интересной и охватила довольно широкий круг актуальных вопросов диагностики предиабета, ведения пациентов с позиций действующих клинических рекомендаций и международных гайдлайнов.

В своем выступлении профессор В.В. Фомин обратил внимание на существующую проблему своевременной профилактики состо-

Преимущества Глюкофаж® Лонг по сравнению с метформином немедленного высвобождения

- Улучшение контроля гликемии^{2,3}**
- Удобство применения — прием всего 1 раз в сутки^{1,3}**
- Лучшая переносимость⁴**
- Победитель в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой»⁵**

СОВРЕМЕННАЯ И ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНАЯ ФОРМА ОРИГИНАЛЬНОГО МЕТФОРМИНА ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА И ПРЕДИАБЕТОМ³

СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ГПН — глюкоза плазмы натощак, HbA1c — гликированный гемоглобин (%), HbA1c — метформин-ниженный препарат
1. Titmarsh P et al. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721-729. 2. DeGroot G, et al. Drug Design, Development and Therapy. 2017; 11:1481-1488. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг 500 мг (IPPC-00229870), 750 мг (IPPC-0005059) и 1000 мг (IPPC-0022994), 4. Blonde L et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 29:565-72. 5. Russian Pharma Awards 2020 от 15.12.2020 (Премия в области фармации) 1-ое место в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой». 6. Клинические рекомендации Сахарный диабет 2 типа у взрослых под редакцией И.И. Давыдова, М.В. Шестаковой, 2019 г.

Сопровождающая инструкция по медицинскому применению препарата ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ®
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ® (метформин). Регистрационное удостоверение: ПИ-010505. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** Таблетки с пролонгированным высвобождением 750 мг. **ПОКАЗАНИЯ:** сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с избыточным весом, при неэффективности диеты и физических нагрузок; в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Мониторинг предиабета в случае, если изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к метформину или к любому из компонентов; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома; кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек (креатинин креатинина менее 30 мкмоль/л); острые состояния, ассоциированные с риском развития нарушенной функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, метеоризме, приступах рвоты), почечная недостаточность, инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок, коматозные выходящие из комы, тяжелые нарушения функции печени, которые могут приводить к развитию тяжелой гипогликемии (в т.ч. острой печеночной недостаточности, хронической печеночной недостаточности с нестабильными показателями гемодинамики, длительной недостаточностью, острой инфекцией микробной), обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение искусственной (см. раздел «Способы введения») почечной недостаточности, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация, беременность, лактация (до 1 ч в анамнезе); применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиологических или рентгенологических исследований с применением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Способ применения и дозы:** Таблетки Глюкофаж® Лонг следует принимать регулярно, независимо от приема пищи, с достаточным количеством жидкости. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗА:** Таблетки пролонгированного действия следует принимать 1 раз в сутки в вечернее время. Пациенту следует принимать следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Глюкофаж® Лонг. При необходимости применения данной дозы необходимо использовать препарат Глюкофаж® Лонг в соответствующей дозировке. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** со стороны нервной системы: часто — нарушение вкуса (металлический привкус во рту), со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Метформин увеличивает дозу может улучшить метаболическую переносимость. Побочные эффекты обычно проходят в период адаптации к лекарственному средству. **ОСЛОЖНЕНИЯ:** Лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за приема метформина. Случай лактоацидоза при приеме метформина возникает в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прервано за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и не может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. После метформин выводится почками, перед началом лечения и особенно в последующем необходимо соблюдать норму креатинина: не более 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, каждые 3-4 месяца у пациентов с креатинином креатинина 45-59 мкмоль/л и каждые 3 мес у пациентов с креатинином креатинина 30-44 мкмоль/л. В случае выявления креатинина менее 30 мкмоль/л применение препарата противопоказано. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** отпускается по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Препараты подлежат и информации о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054, Москва, Россия, Валаевая улица, 35, 6 этаж, Бизнес-центр Wall Street, drug.safety.notice@merckgroup.com, Тел: +7 495 937 3304, Факс: +7 495 937 3305, www.merckgroup.com. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия краткой инструкции по медицинскому применению для докторов 750 мг, действительна с 25 октября 2019 г. Соответствует GDS 9 V 1.8 - 09/2019.

000 «Мерк», 115054, Москва, ул. Валаевая, д. 35
Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05, www.merckgroup.com

RU-GLPL-00046

Merck

Реклама

Эртуглифлозин: опережая осложнения



11–12 декабря 2021 года в Москве прошла XI Межрегиональная конференция «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний». В рамках одного из пленарных заседаний «Современная терапия сахарного диабета 2 типа — тактика опережения в профилактике рисков осложнений» эксперты обсудили актуальные инструменты, позволяющие врачу управлять осложнениями диабета, предупреждая их развитие и повышая качество жизни пациентов.



Нина
Александровна
ПЕТУНИНА

Член-корр. РАН, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России



Николай
Александрович
ДЕМИДОВ

К.м.н., ГБУЗ «Городская больница г. Московский Департамента здравоохранения города Москвы»



Мария
Сергеевна
НОВИКОВА

К.м.н., ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»

пациентов с СД 2 типа. Спикер предположила, что основная проблема заключается не в отсутствии препаратов, а в недостаточности совершенных стратегиях терапии. Раннее назначение комбинированной терапии, контроль ее эффективности каждые 3–6 месяцев и своевременную интенсификацию лечения докладчик назвала приоритетными способами преодоления клинической инертности.

Важен многофакторный подход, в рамках которого иНГЛТ2 обладают благоприятным действием по сравнению с метформином и ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Ведь иНГЛТ2 не только снижают уровень HbA1c, но и способствуют нормализации массы тела и АД, не повышая риск гипогликемии. Польза от интенсификации терапии метформином и ситаглиптином была показана в исследовании VERTIS SITA2: у пациентов, которые не достигали целевых значений HbA1c (HbA1c на фоне лечения составлял 7,0–10,5 %), добавление эртуглифлозина позволяло добиться целевых значений HbA1c через 26 недель терапии.

Н.А. Петунина назвала комбинацию «метформин + ситаглиптин + эртуглифлозин» практически идеальной с точки зрения влияния на звенья патогенеза СД 2 типа. Спикер выступила за замену стратегии «лечения до неудачи» на стратегию «лечения до цели», предполагающую раннее назначение эффективной схемы гипогликемической терапии. Этот подход нашел

этой группы достаточно надежен, что подтвердило исследование VERTIS CV. А исследование VERTIS MET продемонстрировало безопасность эртуглифлозина в отношении минеральной плотности костной ткани в общей популяции и даже у женщин, находящихся в постменопаузе 3 года и более.

Согласно российским алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД от 2021 года и алгоритмам гликемического контроля Американской коллегии эндокринологов, учитывающим персонализацию выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы, у пациентов с факторами риска, атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек (ХБП) иНГЛТ2 являются препаратами приоритетного выбора. По стандартам Американской диабетической ассоциации иНГЛТ2 предпочтительны у больных СД 2 типа в сочетании с ХБП.

О ЧЕМ ГОВОРIT РЕГИСТР

Н.А. Демидов представил статистические данные московского регистра СД, согласно которым около половины больных диабетом 2 типа в столице получают пероральный сахароснижающий препарат в режиме монотерапии. Причем метформин оказывается этим монопрепаратом только в 72,7 % случаев. 20,9 % пациентов получают монотерапию сульфонилмочевинной. В основном это пациенты старше

человек используется комбинация современных препаратов (ингибитор ДПП-4 + иНГЛТ2).

Докладчик констатировал, что есть к чему стремиться: из 328 тысяч больных СД 2 типа, включенных в Московский регистр СД, приблизительно 200 тысяч человек (60 % диспансерной группы СД 2 типа) нуждаются в иНГЛТ2. Несомненную пользу от применения иНГЛТ2 получают и пациенты из зоны вторичной профилактики с уже имеющимися атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХБП, а также больные с факторами сердечно-сосудистого риска в рамках первичной профилактики. Учитывая, что сегодня иНГЛТ2 получают порядка 14–15 % пациентов, масштаб применения иНГЛТ2 должен расшириться примерно в 4 раза.

Достижение этой цели спикер назвал делом будущего. Сегодня нет возможности обеспечить иНГЛТ2 всех нуждающихся в данных препаратах, поэтому в Москве стартовал проект динамического наблюдения за пациентами из целевых категорий экстремально высокого риска. Выяснилось, что в 2021 году, по сравнению с 2020 годом, абсолютное число больных, например, с хронической сердечной недостаточностью, получающих иНГЛТ2, увеличилось практически в 4 раза. Лидируют в этом плане Юго-Восточный, Северо-Западный, Троицкий и Новомосковский административные округа столицы. То, что мы еще недавно называли перспективной, сегодня является свершившимся фактом. Кроме того, в рамках класса иНГЛТ2 появляются новые молекулы, новые данные, ниша применения препаратов этой группы огромна, а их ценность в будущем, по мнению спикера, может превысить значимость метформина.

ОСОБОЕ МЕСТО

М.С. Новикова начала сообщение с напоминания о том, что иНГЛТ2 сегодня занимают особое место в лечении СД 2 типа, поскольку оказывают действие не только на само заболевание, но и на его осложнения. В частности, одной из сопутствующих диабету патологий является ХБП. А значит, иНГЛТ2 с их не только кардио-, но и нефропротективным действием приобретают тут особое значение.

Представитель иНГЛТ2 эртуглифлозин — это хорошо изученный препарат с обширной доказательной базой. Эртуглифлозин был предметом изучения в клинических исследованиях III фазы при участии около 13,5 тысячи пациентов с СД 2 типа. *In vitro* препарат продемонстрировал конкурентоспособность и даже лучшие показатели в сравнении с ЛС, уже существующими внутри данного класса, по способности селективного связывания с рецепторами SGLT2. Биодоступность эртуглифлозина при пероральном приеме приближается к 100 %, максимальная эффективность достигается в течение часа, а период полувыведения составляет 17 часов — это максимальное значение среди всех иНГЛТ2.

Исследования, предшествовавшие протоколу VERTIS CV, обнадеживали в плане однонаправленного вектора нефропротективных свойств иНГЛТ2, но предоставляли неоднородные результаты по сердечно-сосудистым эффектам. Изначально VERTIS CV было запланировано как исследование *non-inferiority* (не меньшей эффективности) эртуглифлозина по сравнению с плацебо, его популяция во многом дополняла когорту исследования EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин). Практически у 100 % участников VERTIS CV были подтверждены сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, доля пациентов с ХСН в анамнезе была самой большой среди всех исследований сердечно-

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ

Во вступительном слове Н.А. Петунина поставила целью симпозиума продолжение дискуссии о современных стратегиях управления осложнениями сахарного диабета (СД) 2 типа и предложила предметно рассмотреть данный вопрос на примере современного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) эртуглифлозина. Нина Александровна выразила уверенность в активном использовании препарата в клинической практике, после чего спикеры перешли к рассмотрению доказательной базы и дебатам.

Научную часть заседания открывал доклад Н.А. Петуниной, напомнившей коллегам о том, что современная терапия СД 2 типа ориентирована на единое управление целями в рамках персонализированного подхода, который предполагает достижение индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и влияние на сердечно-сосудистый риск, в том числе у коморбидных пациентов. Показано, что комбинированное снижение HbA1c, систолического артериального давления (САД) и липидов уменьшает число сердечно-сосудистых событий на 75 %.

Хотя спектр сахароснижающих препаратов за последние годы расширился и сейчас насчитывает девять классов, исследование NHANES наглядно показало, что тренд достижения целевых значений HbA1c сохраняется лишь у половины

Из 328 тысяч больных сахарным диабетом 2 типа в Москве 200 тысяч нуждаются в иНГЛТ2. Необходимы они и пациентам с факторами сердечно-сосудистого риска, а также с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП. Учитывая, что иНГЛТ2 сейчас получают 14–15 % больных, их применение должно расшириться в 4 раза

отражение в рекомендациях терапевтического сообщества PDCE 2020, в которых говорится о необходимости назначать метформин и иНГЛТ2 пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском параллельно, а не пошагово.

В революционном исследовании VERTIS FACTORIAL переход от монотерапии непосредственно к тройной комбинации продемонстрировал достоверно более высокую эффективность достижения целевого уровня HbA1c в сравнении с добавлением к метформину лишь одного препарата. В исследовании VERTIS CV было показано положительное влияние эртуглифлозина на динамику массы тела и САД. Таким образом, основой сахароснижающей терапии сегодня остается метформин, но его применение в комбинациях позволяет получить дополнительные преимущества у пациентов с СД 2 типа. При этом иНГЛТ2 хорошо сочетаются с любыми классами гипогликемических препаратов. Профиль безопасности лекарственных средств (ЛС)

70 лет с длительностью течения СД около 11 лет, каждый четвертый из них страдает сердечно-сосудистым заболеванием. Однако число получающих 2–3 сахароснижающих препарата и более растет год от года.

Самой популярной двойной комбинацией оказалось сочетание метформина с сульфонилмочевинной, а в качестве тройной комбинации чаще всего назначается метформин с сульфонилмочевинной и иНГЛТ2. Николай Александрович рассматривает это как позитивный результат работы последних лет, позволившей вывести комбинацию «метформин + сульфонилмочевина + иНГЛТ2» на первое место среди тройных комбинаций сахароснижающей терапии. Сегодня в Москве 27,2 % пациентов с СД 2 типа получают современные сахароснижающие препараты. При этом доля ингибиторов ДПП-4 в динамике уменьшается, уступая место иНГЛТ2, которые принимают 12,1 % столичных пациентов с СД 2 типа. При лечении более 5 тысяч

сосудистой безопасности иНГЛТ2. Также у участников протокола VERTIS CV оказалась самая большая длительность СД. ХБП была представлена 1, 2 и 3а стадиями.

Первичная комбинированная конечная точка MACE характеризовалась следующими событиями — сердечно-сосудистой смертью, нефатальным инфарктом миокарда или нефатальным инсультом и не имела доказательного результата в сравнении с плацебо. Субанализ по этой конечной точке также не показал преимуществ эртуглифлозина перед плацебо, но при этом продемонстрировал сравнимую безопасность. Однако, как и в ранее проведенных рандомизированных клинических исследованиях (DECLARE-TIMI 58, CANVAS, EMPA-REG OUTCOME, CREDENCE), была получена достоверная разница частоты госпитализаций по причине сердечной недостаточности (СН). Эта разница составила 3,0 %, а именно — 2,5 % для эртуглифлозина и 3,6 % для плацебо ($p = 0,006$). При этом известно, что каждая последующая госпитализация по причине СН ухудшает прогноз пациента, являясь мощным предиктором смертности таких больных.

Нефрологов больше всего интересует тема почечных исходов, и, хотя VERTIS CV было запланировано как non-inferiority, именно по почечным исходам эртуглифлозин показал преимущество перед плацебо (ранее для эртуглифлозина достоверное преимущество показано не было). Вторичной ренальной конечной точкой в протоколе VERTIS CV были летальные исходы в связи с заболеваниями почек, потребностью в диализе/трансплантации или удвоением сывороточного креатинина по сравнению с исходным уровнем.

Изначально практически 80 % популяции участников составляли пациенты с относительно сохранной функцией почек (ХБП 1–2 стадий). Казалось бы, такая выборка не позволяет достичь заявленной вторичной конечной точки. Повышение уровня креатинина становится очевидным при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как минимум на 40–50 %. В этом случае расширение субанализа по полученным результатам с включением пациентов со снижением расчетной СКФ (рСКФ) на 40 % и менее позволило убедительно продемонстрировать нефропротективные свойства эртуглифлозина по сравнению с плацебо на 34 %, что сопоставимо с результатами других крупных рандомизированных клинических исследований.

Особенно заметным преимущество оказалось у пациентов с ХБП 2 стадии и больных с микроальбуминурией. Было продемонстрировано снижение прогрессирования альбуминурии, а более чем в 21 % случаев — регресс альбуминурии (плацебо в 17,7 % случаев). В динамике альбуминурии через 60 месяцев разница групп эртуглифлозина относительно плацебо составила более 16 %. На фоне применения эртуглифлозина наблюдался достоверный регресс не только микро-, но и макроальбуминурии, что еще раз подтверждает эффект нефропротекции препарата по сравнению с группой плацебо.

Максимальный эффект динамики альбуминурии наблюдался у пациентов с макроальбуминурией — показатель снизился на 33,5 % в сравнении с группой плацебо. Торможение прогрессирования ХБП на фоне приема эртуглифлозина подтвердило и уменьшение снижения рСКФ. При-

чем наиболее убедительный результат был получен у самой тяжелой категории пациентов, у которых наблюдались и макроальбуминурия, и снижение рСКФ. Удержание рСКФ у таких больных составило почти 6 мл/мин/1,73 м². Такого результата не было получено ни в одном из предшествующих исследований иНГЛТ2.

Таким образом, расширенный субанализ убедительно доказал нефропротективные свойства эртуглифлозина. Сердечно-сосудистая безопасность препарата в исследовании VERTIS CV соответство-

вало. В группе эртуглифлозина над плацебо преобладали только грибковые инфекции половых органов у мужчин и женщин. Таким образом, эртуглифлозин является представителем класса иНГЛТ2, применение которого позволяет не только достичь нефропротекции, но и избежать острого повреждения почек — достаточно частого осложнения при лечении СД. Спикер подчеркнула, что клиницисты могут без опасений назначать эртуглифлозин пациентам, у которых СД 2 типа сочетается с ХБП. Соответствующие указания имеются в инструкции по применению препарата Стиглатра®.



ВЫСОКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Подводя итог состоявшейся дискуссии, Н.А. Петунина подчеркнула, что эртуглифлозин является достойным представителем класса иНГЛТ2 с убедительной доказательной базой по оценке эффективности и безопасности препарата. Сохраняя класс-эффект по сердечно-сосудистым преимуществам в виде снижения риска госпитализаций по причине ХСН, препарат продемонстрировал высокий потенциал нефропротекции.

Сегодня эртуглифлозин включен в алгоритмы оказания помощи при СД. В качестве дополнительных преимуществ эртуглифлозина Нина Александровна назвала лояльную ценовую политику в отношении данного препарата и включение его в список жизненно необходимых и важных лекарственных средств с 1 января 2022 года. Эксперт выразила надежду, что все вышеперечисленное будет способствовать высокой доступности препарата в клинической практике. 📌

Екатерина Демьяновская, к.м.н.

ДОСТИГАЯ ЦЕЛИ*

со СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)



Стиглатра
(эртуглифлозин)

ВКЛЮЧЕН
В ЖНВЛП
с 01.01.2022

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

*Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень HbA1c менее 7.0%³



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

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Стиглатра.
2. Регистрационное удостоверение № ЛП-005959 от 02.12.2019.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)

Стиглатра (эртуглифлозин): таблетки 5 мг, таблетки 15 мг
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Противопоказания. Повышенная чувствительность к эртуглифлозину или любому другому из компонентов лекарственного препарата; Тяжелая степень печеночной недостаточности (данные по эффективности и безопасности отсутствуют); Нарушение функции почек с рСКФ устойчиво ниже 45 мл/мин/1,73 м² или с клиренсом креатинина менее 45 мл/мин или пациенты на диализе; Диабетический кетоацидоз; Сахарный диабет 1 типа; Детский возраст до 18 лет; Беременность и период грудного вскармливания; Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
С осторожностью: нарушение функции почек с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина < 60 мл/мин (для начала терапии).

Особые указания. До начала терапии оценить состояние ОЦК и при необходимости провести его коррекцию. Может наблюдаться симпатоматическая гипотензия, особенно у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина меньше 60 мл/мин), пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), пациентов, принимающих диуретики или у пациентов, получающих антигипертензивную терапию с гипотензией в анамнезе. При подозрении на диабетический кетоацидоз лечение эртуглифлозином следует немедленно прекратить. Препарат Стиглатра не следует начинать применять у пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин. Прием препарата Стиглатра следует прекратить, если рСКФ стабильно меньше 45 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина стабильно меньше 45 мл/мин. Может повышать риск гипогликемии при использовании в комбинации с инсулином и/или препаратом секретогоном инсулина. Выведение глюкозы почками может сопровождаться повышением риска инфекций мочевыводящих путей.

Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции. НР, возникшие за время клинических исследований: очень часто - вульвовагинальные грибковые инфекции и другие грибковые инфекции половых органов у женщин, часто - кандидозный баланит и другие грибковые инфекции половых органов у мужчин, гипогликемия, снижение ОЦК, учащенное мочеиспускание, вульвовагинальный зуд, жажда, изменение концентрации липидов сыворотки крови, повышение концентрации гемоглобина, повышение концентрации азота мочевины крови.

Показания: у пациентов с СД 2 типа в возрасте 18 лет и старше в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля: в качестве монотерапии у пациентов, которым применение метформина не показано из-за непереносимости или противопоказаний; в качестве комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином) и препаратами инсулина при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

RU-STE-00159_01.22

Реклама



Леонид
Юльевич
МОРГУНОВ

Д.м.н., профессор ФГАОВ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения Москвы»

Диабетическая болезнь легких: мираж или реальность?

В описании традиционных макро- и микрососудистых поздних осложнений у пациентов с сахарным диабетом упускается из виду поражение легких, приводящее к выраженному снижению их функции. Число исследований диабетической болезни легких пока невелико, поскольку клиническое значение такой альтерации практически не принимается в расчет из-за исходного обширного физиологического резерва органа.

ЛЕГКАЯ МИШЕНЬ

Легкие обладают сложной альвеолярно-капиллярной сетью, которая служит мишенью для диабетических микрососудистых повреждений. Пациенты с сахарным диабетом (СД) часто сообщают о респираторных симптомах и имеют высокий риск легочных заболеваний. Гипергликемия приводит к интерстициальному фиброзу и микроангиопатии альвеолярных капилляров. Она ассоциирована с нарушением функции легких, в том числе сокращением объема форсированного выдоха за секунду (ОФВ1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и функциональной остаточной емкости легких, а также вызывает избыточную продукцию слизи в дыхательных путях, что способствует высокой заболеваемости и смертности.

СД при заболеваниях бронхолегочного аппарата всегда рассматривался как сопутствующая патология, определяющая тактику при основном диагнозе, хотя патофизиология и метаболизм при обоих состояниях имеют сходные механизмы развития. Истинная связь между легочными заболеваниями и СД до конца не выяснена, но известно, что гипергликемия:

- способствует росту гиперчувствительности дыхательных путей посредством Rho-ассоциированной протеинкиназы;
- ускоряет фиброз легких за счет активации сигнального преобразователя и активатора транскрипции 3, фактора роста соединительной ткани и трансформирующего фактора роста β;
- потенцирует появление раковых клеток, хроническое воспаление, высвобождение воспалительных цитокинов и окислительный стресс за счет активации транскрипционного ядерного фактора и НАДФН-оксидазы;
- провоцирует продукцию реактивных форм кислорода и азота;
- способствует нарушению функции дыхательных мышц.

Снижение функции легких у пациентов с СД, характеризующихся низким ОФВ1, происходит в 2–3 раза быстрее, чем у людей без нарушений углеводного обмена (уменьшение на 71 мл в год по сравнению с ожидаемым снижением у здоровых на 25–30 мл в год). Сокращаются ФЖЕЛ и динамическая податливость легких, нарастает обструкция периферических дыхательных путей, а также уменьшается диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

Легочная вегетативная нейропатия у пациентов с СД способствует нарушению респираторной реакции на гипоксию, но не гиперкапнию, что приводит к снижению респираторной реакции на центральные и периферические раздражители. Вегетативная нейропатия легких нарушает мукоцилиарный клиренс и повышает риск инфекций. Нейропатия диафрагмального нерва и снижение силы дыхательных мышц из-за нарушения метаболизма глюкозы ведут к их дисфункции у пациентов с СД.

МНОГО ФАКТОРОВ

Патофизиология легочных симптомов при СД многофакторна и до конца не изучена. Механизмы, лежащие в основе дисфункции легких у пациентов с СД, включают гипергликемию, гиперинсулинемию, вегетативную автономную нейропатию, окислительный стресс, микро- и макроангиопатию капилляров альвеол и легочных артериол, гликирование тканевых белков, изменения структуры коллагена и эластина, дисфункцию сурфактанта.

Молекулярные основы ассоциации «диабет — легкие» также еще предстоит полностью исследовать и понять. Предложено несколько молекулярных моделей, в основном ассоциированных с провоспалительными механизмами. Один из таких маркеров — рецептор конечных продуктов гликирования экспрессируется в легких, способствуя воспалению сосудов у пациентов с СД. Другой, интерлейкин-6 — биомаркер воспаления и метаболической

выносливости дыхательной мускулатуры, обратно коррелирующая со степенью метаболического контроля — уровнем HbA1c (гликированного гемоглобина). Нейропатия диафрагмального нерва также изменяет реактивность бронхов, вызывая дисфункцию дыхательных мышц у пациентов с СД. Функциональные расстройства дыхательной мускулатуры, вызванные нарушением метаболизма мышц или диафрагмальной нейропатией, уменьшают объем легких и ускоряют развитие рестриктивных осложнений. Кардиопульмональные тесты демонстрируют значительное снижение максимальной рабочей нагрузки и потребления кислорода у больных СД.

Кроме того, системное хроническое воспаление, обусловленное окислительным стрессом и потерей антиоксидантной способности, может вызывать дисфункцию эндотелия легких и утолщение интерстиция на фоне диабета. Крупная капиллярная сеть легких (площадь поверхности 140 м²),



По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 году численность больных сахарным диабетом превысила 463 миллиона человек, удвоившись за последние 10 лет. Международная федерация диабета предсказывает рост числа таких пациентов во всем мире к 2030 году до 578 миллионов. Их легкие находятся в зоне риска

дисфункции рассматривается в качестве предиктора тяжести заболеваний легких.

Обнаружено снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода при СД как первого, так и второго типа из-за:

- утолщения базальной мембраны легочных капилляров;
- уменьшения объема крови в них;
- дисфункции кардиальной вегетативной нервной системы;
- неферментативного гликирования белков во внеклеточном матриксе;
- локального окислительного стресса в эндотелии легкого.

Исследования продемонстрировали дисфункцию дыхательных мышц при СД, в основном из-за нарушения метаболизма в них. У больных диабетом снижается

характеризующаяся мощным микрососудистым резервом, служит основным защитным механизмом от легочных осложнений, вызванных СД. Вот почему микро- и микрососудистые дисфункции в легких развиваются позже, чем в других органах. Однако связь СД с первичным заболеванием легких может вызвать серьезное сокращение их микрососудистого резерва с повышенным риском развития патологии.

ПАГУБНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Во многих исследованиях сообщалось о различных легочных осложнениях у пациентов с диабетом. Хроническая гипергликемия вызывает неферментативное гликирование как грудной стенки, так и коллагена бронхиального дерева, что приводит к фиброзу. Из-за повышенного катаболизма белков снижается сила дыхательной мускулатуры, а нейропатия диафраг-

мального нерва может вызвать частичный паралич диафрагмы и снижение дыхательной функции. СД вызывает утолщение базальной мембраны за счет ее гликирования и снижает диффузионную способность легких, а также провоцирует гликирование иммуноглобулина, чем увеличивает вероятность острых и хронических инфекций, которые также ведут к фиброзу легочной паренхимы. Локальные биохимические изменения в легких на фоне гипергликемии и ослабление их антиоксидантной защиты приводят к уменьшению дыхательного объема и ухудшению бронходилатации.

Пагубные эффекты инсулинорезистентности и СД в дыхательной системе клинически менее очевидны или маскируются экстраполяцией этих метаболических заболеваний на другие органы-мишени. Эпидемиологические и экспериментальные данные предполагают связь между легочной артериальной гипертензией и диабетом. Эти предрасполагающие факторы ведут к ранним изменениям в легочной ткани, которые в сочетании с инсулинорезистентностью могут ускорить дебют сосудистого заболевания легких или легочной гипертензии.

Для оценки влияния СД на рестриктивное и обструктивное нарушение функции легких проводилось 5-летнее проспективное исследование. В него вошли 7524 участника в возрасте от 40 до 69 лет без нарушения функции легких (НФЛ) на исходном уровне. Рестриктивное и обструктивное НФЛ определялось как ФЖЕЛ менее 80 % от прогнозируемой и ОФВ/ФЖЕЛ менее 0,7 соответственно. В течение периода наблюдения у 171 и 639 человек соответственно развились рестриктивные и обструктивные НФЛ. При СД риск рестриктивного НФЛ оказался в 1,6 раза выше, чем при отсутствии этого диагноза, после поправки на пол, возраст, рост, абдоминальное ожирение, статус курения, физические упражнения, систолическое артериальное давление, холестерин липопротеинов высокой плотности и исходную функцию легких. Напротив, у больных СД не выявлялось значимо более высокого риска обструктивных нарушений. СД 2 типа диагностируется у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в 18,7 %, а без ХОБЛ — в 10,5 % случаев. Результаты некоторых исследований показывают тесную связь между гликемическим статусом и спирометрическими показателями — ОФВ1 и ФЖЕЛ. Связь между обеими нозологиями подтверждается как эпидемиологическими данными, так и общими патогенетическими механизмами — хроническим системным воспалением, окислительным стрессом, гипоксией, хронической гипергликемией, побочными эффектами препаратов, применяемых при лечении двух заболеваний, — ингаляционных и (или) системных кортикостероидов, ингаляционных бронходилататоров, пероральных гипогликемических средств. Тем не менее патогенетические механизмы, лежащие в основе СД 2 типа у пациен-

тов с ХОБЛ, до сих пор не ясны и требуют детального изучения.

ДИАБЕТ ПЛЮС АСТМА

Как эпидемиологические данные, так и повседневная медицинская практика демонстрируют сочетание различных типов СД у больных бронхиальной астмой (БА). Наличие у пациента БА и СД 1 типа коррелирует с дисфункцией иммунной системы и неблагоприятной наследственностью. А при сочетании с СД 2 типа отмечается важная роль ожирения и инсулинорезистентности в стимуляции чрезмерного провоспалительного иммунного ответа. Данные исследований показывают, что и БА, и СД взаимно усугубляют клинические проявления, влияя на прогноз и терапевтические возможности. Ожирение, независимо или как часть метаболического синдрома, а также СД 2 типа считаются факторами риска развития БА. Поперечные исследования, проведенные у астматиков с ожирением, демонстрируют худшую компенсацию БА и большее снижение функции легких. У таких пациентов выявляются общие метаболические механизмы в виде системного воспаления, активности инфламмосомы и адипокинов, гипергликемии, гиперинсулинемии, изменения механики легких, митохондриальной дисфункции, нарушения метаболизма оксида азота и лейкотриенов.

Взаимосвязь между ХОБЛ, функцией легких и СД 2 типа остается спорной. Проведенный поиск в базах данных PubMed и EMBASE позволил проанализировать 13 когортных исследований сочетания ХОБЛ с риском развития СД 2 типа. В них изучалось 307 335 случаев СД 2 типа из 7 683 784 субъектов. Риск СД 2 типа был значительно выше у пациентов с ХОБЛ, более низкая ФЖЕЛ ассоциировалась с нарастанием риска СД 2 типа. Диабет поражает 2–37 % пациентов с ХОБЛ и имеет отрицательную связь с качеством жизни и функцией легких. Для изучения этой корреляции исследовалась медицинская документация 152 пациентов с ХОБЛ, госпитализированных и обследованных на наличие СД. Всем пациентам выполнялась спирометрия. 13,2 % (20/152) из них получали препараты для лечения СД. У 21,7 % (33/152) имелся впервые диагностированный СД и у 30,9 % (47/152) — предиабет. Сам по себе СД не ассоциировался со снижением качества жизни и функции легких, однако нелеченый СД привел к ухудшению и того, и другого. Уровень HbA1c отрицательно коррелировал с ЖЕЛ. Больные ХОБЛ, госпитализированные по поводу обострения, имели высокий риск нарушения метаболизма глюкозы.

ХОБЛ может рассматриваться как фактор риска СД 2 типа из-за множества патофизиологических изменений, таких как вос-

паление и окислительный стресс, инсулинорезистентность, увеличение веса и изменение метаболизма адипокинов. С другой стороны, СД может действовать как независимый фактор, отрицательно влияющий на структуру и функцию легких. СД ассоциирован с повышенным риском легочных инфекций, обострений заболевания и ухудшением исходов ХОБЛ. Сопутствующая ХОБЛ также может увеличить риск СД 2 типа. ХОБЛ может рассматриваться как фактор риска новых случаев СД 2 типа, и, напротив, оба типа сахарного диабета следует считать факторами, способствующими развитию обструктивного заболевания легких. Такой подход способен потенциально улучшить результаты и медицинский контроль обоих состояний и, следовательно, уменьшить бремя расходов на здравоохранение.

КОМОРБИДНЫЙ ФОН

Ретроспективный анализ, проведенный в клинике респираторных заболеваний университета Тор Вергата (Италия) с 2010 по 2012 год, учитывал возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), статус курения, функцию легких, методы лечения и сопутствующие заболевания. Было выявлено 493 пациента с ХОБЛ. 92 (18,7 %) из них страдали СД 2 типа. Распределение распространенности было близким в разных возрастных группах, но ассоциация оказалась сильнее у больных младше 65 лет. Связь присутствовала только у людей с ожирением и оказалось значимой лишь при умеренной и тяжелой степени ХОБЛ. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний достоверно ассоциировалось с СД у пациентов с ХОБЛ, а связь с СД 2 типа была выше у страдающих ХОБЛ по сравнению с популяцией в целом и коррелировала с увеличением ИМТ и наличием иных сопутствующих заболеваний.

Коморбидный СД 2 типа часто встречается у пациентов с ХОБЛ. Одной из самых распространенных причин госпитализации больных ХОБЛ являются ее обострения. Проспективное когортное исследование при участии 512 пациентов старше 40 лет с ХОБЛ из Центра первичной медико-санитарной помощи в Моллеруссе (Испания) показало распространенность диабета на уровне 25,8 %. В течение второго года наблюдения 18,2 % пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа были госпитализированы с обострением по сравнению с 8,9 % лиц с ХОБЛ без диабета. Переменными, ассоциированными с госпитализацией, оказались:

- СД;
- мужской пол;
- возраст;
- количество госпитализаций в течение предыдущего года или более одной госпитализации (все они коррелировали с более высоким риском смерти).

СД ассоциируется со снижением ОФВ1, ФЖЕЛ и диффузионной способности монооксида углерода в легких, повышением соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ. При исследовании функции легких у курящих более 10 лет с СД и без него, с ХОБЛ и без нее у 10 129 участников исследования обнаружилось снижение легочной функции на фоне диабета после учета известных факторов риска, а также переносимости физических нагрузок и качества жизни даже на функциональных стадиях ХОБЛ.

ДИАБЕТИЧЕСКОЕ ЛЕГКОЕ

У больных СД часто нарушается функция легких, особенно при рестриктивном паттерне, который недавно был описан как диабетическое легкое. Поскольку артериальная гипертензия (АГ) у пациентов с СД встречается часто, изучалось, является ли она отягчающим фактором при этой патологии. В рамках перекрестного VI Кореянского национального исследования здоровья и питания (KNHANES) гликемия натощак, АД, легочная функция и лабораторные данные изучались у 4644 человек в возрасте от 40 до 79 лет. Функция легких оказалась существенно сниженной при АГ, нарушении гликемии натощак и СД. Комбинация АГ и СД оказывала сильнейшее негативное влияние на ФЖЕЛ. Результаты KNHANES показывают, что диабет и гипертония обладают синергетической связью, снижающей функцию легких.

СД — важный фактор риска внебольничной пневмонии (ВП), но распространенность недиагностированного СД и предиабета у пациентов с ВП неизвестна. Для уточнения этого показателя было предпринято многоцентровое проспективное когортное исследование больниц и частных практик в Германии и Австрии при участии 1961 взрослого с данным диагнозом. У 15 % из них имел место СД, у 5 % — не диагностированный ранее, и у 37,5 % — предиабет. Мужской пол, индекс массы тела $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ и гипергликемия при поступлении 6–11 ммоль/л ассоциировались с не диагностированным ранее СД. У таких пациентов уровень 180-дневной смертности был выше, чем у пациентов без СД (12,1 % против 3,8 % соответственно).

Распространенность СД среди больных туберкулезом легких, их клинические характеристики и исходы изучались в ретроспективном популяционном исследовании в Шанхае, в которое вошел 201 пациент. У 19,9 % (40/201) из них обнаружили СД. Больные туберкулезом легких с СД чаще всего были старше 50 лет, имели полостные образования в легких, положительный мазок мокроты на микобактерии туберкулеза и большую длительность противотуберкулезного лечения. Кроме того, у них отмечалась более

высокая доля положительных результатов мазка мокроты на втором месяце лечения и частота рецидивов через 5 лет. Это подтверждает необходимость раннего двустороннего скрининга и совместного лечения обоих заболеваний.

Когортное исследование влияния СД на результаты лечения 621 пациента с легочным туберкулезом в Армении обнаружило, что 5,8 % из них страдали СД. Вероятность неэффективной терапии была в 8,99 раза выше среди больных туберкулезом и СД по сравнению с теми, у кого диабета не было, после поправки на вес и статус мазка мокроты. Коморбидность диабета отрицательно сказывалась на результатах лечения туберкулеза.

Для оценки влияния ранее существовавшего СД на исходы у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) были проанализированы наблюдательные исследования из баз данных PubMed, EMBASE и Кокрейновского центрального реестра контролируемых исследований. Сравнялся прогноз больных НМРЛ с диабетом и без него. В метаанализ включили 17 из 1475 исследований. Ранее существовавший СД оказывал значительное негативное влияние на общую выживаемость пациентов с НМРЛ (особенно подвергшихся хирургическому лечению) по сравнению с теми, кто получал только консервативное. Кроме того, ранее существовавший СД с большей вероятностью ассоциировался с худшим прогнозом у азиатских пациентов с НМРЛ по сравнению с европейскими.

Интересные результаты получены при метаанализе распространенности СД у больных новой коронавирусной инфекцией (НКИ), выполненном путем поиска в базах данных PubMed, EMBASE, Web of Science и MEDLINE наблюдательных исследований, которые были проведены до 25 февраля 2020 года. Критериям отбора соответствовали 9 работ. Общая распространенность СД составила 9 %, в том числе у пациентов с легким течением НКИ — 7 %, с тяжелым — 17 %.

Таким образом, связь между СД и патологией легких очевидна. Диабет служит фактором риска заболеваний бронхолегочной системы, поскольку имеет с ними во многом общие патогенетические механизмы. Устранение факторов риска СД и компенсация углеводного обмена необходимы для сдерживания роста распространенности и прогрессирования легочных осложнений у таких пациентов. Требуются дальнейшие клинические исследования для лучшего понимания течения заболеваний легких у больных СД для коррекции лечения, стабилизации прогноза и предотвращения осложнений. Ⓜ

Реклама

Восемнадцатый Московский съезд Эндокринологов

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
СТОЛИЦЫ 2022

1–3 апреля Skolkovo




Цифровые технологии мониторинга глюкозы

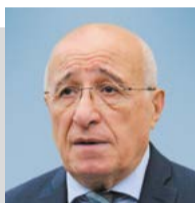


В ходе XI Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» большое внимание уделялось новым стратегиям и инструментам управления гликемией и рисками сахарного диабета. Заинтересованный разговор на данную тему велся ведущими отечественными экспертами на пленарном заседании, посвященном современным цифровым технологиям мониторинга уровня глюкозы.



Александр
Сергеевич
АМЕТОВ

Д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, руководитель сетевой кафедры ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема»



Ашот
Мусаелович
МКРТУМЯН

Д.м.н., профессор, заслуженный врач России, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических заболеваний ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логанова Департамента здравоохранения Москвы»

БУДУЩЕЕ УЖЕ ЗДЕСЬ

Во вступительном слове Ашот Мусаелович Мкртумян подчеркнул, что цифровые технологии мониторинга глюкозы действительно являются нашей новой реальностью, которая соответствует уровню медицины XXI века. То, что еще вчера в эндокринологии считалось перспективой далекого будущего, сегодня стало настоящим и вошло в клиническую практику.

Первый доклад «Навигация глюкозы как способ управления кардиометаболическими рисками» сделал А.С. Аметов. Александр Сергеевич подчеркнул, что ключевое слово в названии его сообщения — «управление». По данным Всемирной федерации диабета, сегодня сахарным диабетом (СД) страдают более 537 млн человек в мире, и это пациенты особого риска. У них в три раза выше опасность сердечно-сосудистых осложнений и в четыре — сердечно-сосудистой смертности. Больным СД 2 типа выполняется 30 % всех операций стентирования коронарных артерий в мире. Ежегодно порядка 5–6 млн человек погибают от причин, так или иначе связанных с СД. Этот тренд стойко сохраняется, несмотря на наши несомненные успехи в достижении целевых значений глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c).

Парадокс заключается в том, что содержание глюкозы в сыворотке крови и HbA1c у пациентов снижается, а смертность остается на прежнем уровне. Это означает, что мы что-то делаем не так и одного только снижения гликемии и HbA1c недостаточно, чтобы предупреждать осложнения и летальные исходы СД 2 типа. Переломить ситуацию можно, изменив собственные представления и скорость реакции на появляющиеся новейшие данные о патогенезе осложнений СД и стратегиях

их профилактики и коррекции. Спикер подчеркнул, что ключевая роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений СД принадлежит не гипергликемии как таковой, а глюкозотоксичности, которая развивается и начинает оказывать негативное влияние задолго до установления диагноза СД 2 типа. Порог глюкозотоксичности невелик — всего 6,4 ммоль/л. А.С. Аметов провел аналогию с избыточным весом и липотоксичностью.

ИСТОРИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

История управления гликемией берет начало с 1993 года, когда в Лос-Анджелесе были озвучены результаты революционного исследования DCCT о контроле СД и его осложнений. Было показано, что многолетнее поддержание HbA1c на уровне 7,2 % снижает риск негативных последствий на 50 %. Для эффективного контроля гликемии участники протокола DCCT на протяжении 11 лет измеряли ее показатели от 3 до 7 раз в сутки. Это делалось для самоуправления с целью соблюдения тщательного баланса приема пищи, физической активности и поступления инсулина. В дальнейшем было достоверно показано, что снижение HbA1c на каждый 1 % ассоциировалось с уменьшением риска смерти на 21 %.

Однако уровень HbA1c не отражает краткосрочных колебаний гликемии и не позволяет отследить величину и частоту вариативности глюкозы в течение суток и ежедневно. Выраженные колебания содержания глюкозы гораздо опаснее ее стабильно высокого уровня, так как сопровождаются и глюкозотоксичностью, и глюкозодефицитом, между тем уровень HbA1c

не о периодическом определении глюкозы и HbA1c, а о немедленном реагировании на ситуацию. Поэтому введение в мировую диабетологию практики непрерывного мониторинга глюкозы можно назвать еще одной революцией. В 2021 году Американская диабетическая ассоциация (ADA) включила непрерывный мониторинг глюкозы в стандарты оказания помощи при СД.

В документе говорится, что показатель времени в целевом диапазоне коррелирует с риском микрососудистых осложнений и рекомендуется к использованию для оценки гликемического контроля, а показатели за пределами целевого диапазона могут успешно применяться для коррекции режимов терапии. При непрерывном мониторинровании пациенты видят все изменения уровня глюкозы в любой момент времени. При сканировании датчика телефоном, на котором запущено специальное приложение, на экране отображается текущее значение гликемии, стрелка тенденции и график содержания глюкозы в плазме крови за последние 8 часов. Это позволяет пациенту принимать решения по питанию и образу жизни в режиме реального времени.

В цифровую экосистему Flash мониторинга можно включать, кроме самого пациента, его родственников, а также лечащего врача. Простые измерения и их анализ, спокойствие и поддержка близких, оптимизация рабочего времени доктора — все это отвечает требованиям сегодняшнего дня. Непрерывное мониторинрование позволяет легко придерживаться правильной модификации образа жизни — мы знаем, что 90 %

на 2,3 часа, а уровень HbA1c значимо снижается по сравнению с исходным. А.С. Аметов назвал эти достижения фантастическими и крайне важными, подчеркнув, что непрерывный мониторинг глюкозы способствует улучшению процесса принятия решений, пониманию пациентом особенностей заболевания и повышению мотивации в изменении образа жизни.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР

А.М. Мкртумян представил обзор клинических данных о частоте и длительности использования непрерывного мониторинга глюкозы. Ашот Мусаелович напомнил, что неудовлетворительную компенсацию СД практически у всех пациентов выявило именно внедрение самоконтроля глюкозы в 1970-х годах. Контроль гликемии натошак и пренебрежение исследованием постпрандиальной гликемии приводят к искажению представлений о заболевании и рисках осложнений. Из-за необходимости каждый раз прокалывать кожу, чтобы узнать уровень глюкозы с помощью традиционных устройств для самоконтроля (глюкометров), приверженность пациентов к нему остается низкой.

Исследования показали, что в Великобритании и Дании 61 % больных СД 2 типа осуществляют самоконтроль глюкозы реже раза в сутки. В США 24 % пациентов с СД как первого, так и второго типа контролируют уровень глюкозы реже раза в неделю и лишь 33 % больных проводят самоконтроль с частотой, рекомендованной врачом. Американские пациенты с СД 2 типа используют в течение года на 14 % меньше тест-полосок для глюкометров, чем рекомендовано. В Великобритании больные СД 1 и 2 типа используют в среднем лишь 2,1 тест-полоски ежедневно. В целом можно сказать, что в соответствии с рекомендациями лечащего врача осуществляют самоконтроль глюкозы лишь треть пациентов, а остальные пропускают его из-за негативного влияния процедуры на их повседневную активность.

Спикер задался вопросом, в чем же дело, и, опираясь на данные исследований, пришел к выводу, что самоконтроль с помощью тест-полосок является инвазивным, болезненным, неудобным для многих пациентов и напоминает им о заболевании, вызывая дискомфорт. Болезненность и неудобство могут быть значимыми сдерживающими факторами для регулярного определения уровня глюкозы в крови. В результате более 40 % пациентов с СД 1 и 2 типа на интенсифицированной инсулинотерапии измеряют гликемию один или два раза в день. Неудивительно, что многие не могут добиться оптимального гликемического контроля — лишь каждый четвертый пациент на инсулинотерапии достигает целевого уровня HbA1c менее 7 %.

Спикер убедительно продемонстрировал, что полная картина гликемии в течение суток отсутствует даже у больных, которые регулярно определяют уровень глюкозы при помощи глюкометров и тест-полосок. Глюкометр предоставляет результаты

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ АДЕКВАТНОГО КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ

Для больных сахарным диабетом первостепенное значение имеет адекватный контроль уровня гликемии. Когда схемы терапии становятся все более сложными, правильный самоконтроль посредством периодического самостоятельного измерения уровня глюкозы в крови становится решающим в достижении этой цели. В последнее десятилетие непрерывный мониторинг глюкозы, предоставляющий информацию о постоянных тенденциях изменения ее уровня в плазме крови, оказывается все более востребованным. Соответственно и система Flash мониторинга глюкозы FreeStyle Libre пользуется все большей популярностью среди врачей и пациентов.

при этом может оставаться в пределах целевых значений. Одномоментное мониторинрование гликемии и сердечного ритма показало, что колебания уровня глюкозы сопровождаются многочисленными эпизодами ишемии миокарда с депрессией сегмента ST и эпизодами желудочковой аритмии. В основном это происходит в ночное время: неслучайно именно ночью отмечается наибольшая частота смерти среди пациентов с СД.

Кроме того, повышение суточной вариабельности гликемии и увеличение времени нахождения в гипергликемии более 6 % в сутки являются независимыми предикторами желудочковых аритмий. Гликемия более 15 ммоль/л приводит к нарушению вегетативной регуляции сердечного ритма и артериального давления. Все это свидетельствует о том, что надо вести разговор

пациентов с СД 2 типа имеют избыток массы тела, и 47 % из них при постановке диагноза опасаются, что им придется придерживаться строгой диеты. Но когда пациенты начинают мониторинрование глюкозы, они обращают больше внимания на адекватное питание в реальном времени, более эффективно и легко снижают калорийность пищи и массу тела — в среднем на 6,2 кг за 12 недель.

Исследование показало, что применение системы мониторинга FreeStyle Libre у пациентов с СД 2 типа позволяет снизить частоту экстренных госпитализаций из-за острых осложнений СД на 61 %, а частоту развития диабетического кетоацидоза — на 52 %. За 12 недель использования FreeStyle Libre у пациентов с СД 2 типа, получающих неинсулиновую сахароснижающую терапию, время в целевом диапазоне увеличивается

только на определенный момент времени, не отражая полной картины. На самом же деле оказывается, что число эпизодов гипогликемии в течение тех же суток значительно выше, чем было зафиксировано с помощью тест-полосок.

Эффект «точечного самоконтроля» удалось преодолеть благодаря Flash мониторингу глюкозы. Его применение при СД 1 типа ассоциируется с уменьшением продолжительности гипогликемий и сокращением частоты таких эпизодов, в том числе ночных и тяжелых. А при СД 2 типа — со снижением HbA1c на 0,82 % за 10 недель использования, сокращением частоты госпитализаций по причине диабетического кетоацидоза на 52 % и снижением общего числа госпитализаций и экстренных обращений за медицинской помощью на 61 %.

Для пациента цифровая платформа Flash мониторинга означает простоту и комфортность анализа с помощью современного гаджета — смартфона, для его родственников — спокойствие, для врача — возможность получить точную динамическую информацию о гликемическом профиле больного в любое удобное время благодаря цифровым телемедицинским технологиям.

Спикер назвал данную экосистему очень удобной и эффективной для использования на практике, подтвердив свои слова данными от 64 288 датчиков обезличенных пользователей из европейских стран. Оказалось, что потребность в информации об уровне глюкозы у пациентов составила в среднем 16,3 сканирования в сутки. И здесь справедлива тактика «чем чаще,

Применение Flash мониторинга глюкозы при сахарном диабете 1 типа ассоциируется с уменьшением частоты и продолжительности гипогликемий, в том числе ночных и тяжелых. А при диабете 2 типа — со снижением HbA1c на 0,82 % за 10 недель, сокращением частоты госпитализаций по причине диабетического кетоацидоза на 52 %, а общего числа госпитализаций и экстренных обращений за медицинской помощью — на 61 %

тем лучше». Более частые сканирования ассоциируются с более благоприятными показателями гликемического контроля: снижением расчетного HbA1c, увеличением времени в целевом диапазоне, уменьшением времени ниже и выше диапазона. Поэтому, однажды протестировав на себе Flash мониторинг, пациент наблюдает значимое повышение эффективности самоконтроля и гибкости лечения. Это, в свою очередь, приводит к повышению приверженности мониторингу, что подтвердило исследование IMPACT, в котором изучались эффективность и безопасность Flash мониторинга у пациентов с СД 1 типа.

В данном исследовании динамическая частота сканирований с помощью системы Flash мониторинга составила 15,1 раза в сутки по сравнению с 5,5 тестирования с помощью глюкометра. Применение Flash мониторинга глюкозы ассоциировалось со снижением потребности пациентов в использовании тест-полосок до 0,5 раза в сутки. Аналогичные результаты получены в исследовании REPLACE у больных

СД 2 типа: пациенты с системой Flash мониторинга проводили в среднем 8,3 сканирования в сутки, при этом потребность в тест-полосках уменьшилась с 3,8 до 0,3 раза в сутки.

ADA рекомендует раннее начало и длительное использование непрерывного мониторинга гликемии без прерываний. Это предписание основывается в том числе на данных исследования, в котором при применении Flash мониторинга среднее снижение HbA1c в течение первых 2 месяцев составило 0,56 % с сохранением изменений на протяжении как минимум 12 месяцев при условии продолжения Flash мониторинга. Эксперты пришли к выводу о том, что постоянное длительное использование Flash мониторинга глюкозы позволяет достигать и удерживать целевой уровень HbA1c у пациентов с СД как первого, так и второго типа. Между тем прерывание Flash мониторинга приводит к ухудшению показателей гликемического контроля с возрастанием значений HbA1c.

Ретроспективный анализ показал, что использование пациентами приложения FreeStyle Libre Link ассоциируется с более значимым улучшением гликемического контроля, чем при применении сканеров: время в целевом диапазоне в течение года составило 65,3 % (для сканеров — 60,5 %), в диапазоне гипергликемии — 31,3 % (для сканеров — 36,0 %), средний уровень глюкозы — 9,0 ммоль/л (для сканеров — 9,5 %). Спикер заключил, что задача современного врача состоит в донесении этой информации до пациента и информировании о современных системах самоконтроля глюкозы в крови в рамках терапевтического обучения больных.

Во время обсуждения докладов спикеры подтвердили важность позитивной мотивации пациентов к использованию Flash мониторинга глюкозы. Эксперты подчеркнули, что не возражают против определения HbA1c и гликемии с помощью глюкометров. Однако предложили учитывать, что ориентации на HbA1c как единственный показатель для принятия терапевтических решений и оценки качества лечения недостаточно, а применение глюкометров предполагает более высокую нагрузку на пациентов. Спикеры сравнили тест-полоски и Flash мониторинг с дорожными картами на бумажных носителях и в виде электронных навигаторов. Понятно, что навигатор гораздо удобнее! Flash мониторинг позволяет врачу отслеживать гликемию у пациента и проводить коррекцию терапии и образа жизни в любой момент, что удобно для доктора, а для больного более безопасно и эффективно.

Екатерина Демьяновская, к.м.н.

МИРОВАЯ СТАТИСТИКА

Обнадеживающие результаты международных исследований

Технология Flash мониторинга глюкозы FreeStyle Libre предоставляет значительно больше данных, чем результаты, полученные при традиционном периодическом измерении гликемии, которые могут не фиксировать интервалы экстремальной изменчивости, вариабельность гликемии или ночные гипогликемические события.



В проспективном когортном исследовании в Саудовской Аравии изучали преимущества 3-месячного использования Flash мониторинга глюкозы у 95 больных СД 1 типа, анкетированных по шкале диабетического дистресса (DDS) и Питтсбургскому индексу качества сна (PSQI). У всех пациентов значительно снизились средние показатели DDS (3,8 против 2,5) и PSQI (8,7 против 3,9), а также уровень HbA1c (8,3 против 7,7 %) и число эпизодов гипогликемии (3,0 против 2,3). Средняя частота измерения уровня глюкозы в крови в день возросла (5,2 против 2,5). Улучшились не только показатели компенсации углеводного обмена, но и качество сна.

В итальянском проспективном исследовании сравнивали эффективность Flash мониторинга глюкозы FreeStyle Libre и самоконтроля с помощью глюкометра у взрослых с СД 2 типа, находившихся на лечении инсулином в отделениях общего профиля. Flash мониторинг продемонстрировал более низкий среднесуточный уровень гликемии и более высокую выявляемость гипогликемических событий, особенно ночных и длительных.

В японском 90-дневном исследовании изучали влияние Flash мониторинга на гликемический контроль у 94 пациентов с СД 2 типа на базисно-болюсной инсулинотерапии. Время в целевом диапазоне, состоянии гипергликемии и расчетный HbA1c изменились на +1,7 ± 3, -1,6 ± 0,4 часа в день и -0,4 ± 0,8 % соответственно. Число проколов пальца сократилось с 2,9 ± 1,3 до 1,9 ± 1,4 в день, а средняя частота сканирования составила 11,3 измерения в сутки. Средний балл удовлетворенности возрос на 11,8 ± 5,3.



**ПАЦИЕНТЫ
МОГУТ
ЭТО ДЕЛАТЬ
В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ,
В ЛЮБОМ МЕСТЕ****



- Измерять свой уровень глюкозы с помощью телефона¹
- Делиться своими результатами с врачом и близкими²

Приложение FreeStyle LibreLink доступно

FreeStyle Libre
СИСТЕМА FLASH МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ

Узнайте больше на FREESTYLEDIABETES.RU

life. to the fullest.®
Abbott

*При установке нового датчика требуется 60 минут для адаптации датчика к Вашему телу, измерения уровня глюкозы не доступны в течение этого 1 часа. **Датчик водостоек, однако не погружайте датчик FreeStyle Libre в воду на глубину более 1 метра и не держите его под водой дольше 30 минут. Не используйте FreeStyle Libre на высоте более 3 048 метров. 1. Приложение FreeStyle LibreLink и сканер FreeStyle Libre имеют сканер, но не идентичные функции. Требуется определение уровня глюкозы с помощью глюкометра в периоды резких его колебаний, так как уровень глюкозы в интерстициальной жидкости может не точно отражать уровень глюкозы в крови, а также в случаях гипогликемии или ее угрозы, сообщаемой приложением FreeStyle LibreLink, и в случаях, когда симптомы не соответствуют показаниям приложения. Датчик FreeStyle Libre взаимодействует со сканером FreeStyle Libre или с приложением FreeStyle LibreLink, запущенным этим датчиком. Датчик, запущенный сканером FreeStyle Libre, будет также работать с приложением FreeStyle LibreLink. Приложение FreeStyle LibreLink совместимо только с определенными мобильными устройствами и операционными системами. Проверьте на сайте информацию о совместимости устройств перед использованием. Для использования FreeStyle LibreLink требуется регистрация в LibreView. 2. Делиться своими результатами можно через программное обеспечение LibreView и приложение LibreLink. ©2021 Abbott, FreeStyle, Libre и связанные с ними торговые марки являются собственностью компании Abbott. Другие товарные знаки принадлежат другим соответствующим правообладателям. ООО «Абботт Лабс», 125171, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр.1, ОГРН 1077748154859. Сканер FreeStyle Libre системы Flash мониторинга глюкозы FreeStyle Libre © принадлежатности РУ № РЗН 2018/6766 от 11.12.2020 (важно взаимн. РУ № РЗН 2018/6766 от 11.03.2020). Датчик FreeStyle Libre системы Flash мониторинга глюкозы FreeStyle Libre РУ № РЗН 2018/6764 от 11.12.2020 (важно взаимн. РУ № РЗН 2018/6764 от 12.03.2020). Фото предоставлено только для иллюстрации и не изображает реальных пациентов и их данные. Указывающее лицо не моложе 18 лет должно контролировать, проводить измерения, помогать ребенку с использованием системы FreeStyle Libre и интерпретацией показаний. ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ADC-36747 v2.0

Михаил Михайлович Завадовский о механике развития пола

Год назад исполнилось 130 лет со дня рождения М.М. Завадовского — эндокринолога, эмбриолога, генетика, ученого необычайно широкого кругозора, выдающегося теоретика и блестящего экспериментатора. Он основал школу биологов и был директором Московского зоопарка.

Михаил Михайлович родился 17 июля 1891 года в имении отца, обедневшего помещика Михаила Владимировича Завадовского, в селе Покровка-Скоричево Елисаветградского уезда Херсонской губернии. Ныне это Кировоградская область Украины. В семье было четверо детей, причем брат Борис (младше на 3,5 года) также стал выдающимся ученым-биологом и академиком ВАСХНИЛ, автором трудов по физиологии желез внутренней секреции. Интерес к природе у обоих проявился рано — коллекция насекомых, голубятня с редкими видами голубей, обезьяна у соседа вызвали жгучий интерес. Отец умер, когда Мише исполнилось 4 года, а Боря еще только родился. Воспитывала детей мать — Мария Лаврентьевна, дочь покровского священника Лаврентия Исааковича Коцюбинского, происходившего из дворян. После смерти мужа она переехала в Елисаветград. Здесь в 1908 году 17-летний Миша окончил реальное училище, а в 1909-м поступил на естественное отделение физико-математического факультета Московского государственного университета по специальности «экспериментальная биология» (физиология животных). На взгляды Михаила Завадовского большое влияние оказали лекции основателя школы российской орнитологии Михаила Александровича Мензбира и исследователя проводящих путей центральной нервной системы, анатома Петра Ивановича Карузина. А слова основоположника первой в России физической школы Петра Николаевича Лебедева о том, что студент должен «не обучаться, а обучать самого себя», стали девизом жизни М.М. Завадовского. Он называл Лебедева своим учителем и посвятил ему свою первую книгу «Пол и развитие его признаков» (1922 г.), а подписал ее так: «Художнику мысли и научного опыта».

На втором курсе Михаил начал работать в лаборатории выдающегося русского биолога Николая Константиновича Кольцова, заинтересовавшись изучением физико-химических свойств оболочки яиц аскариды. Собранные здесь данные легли в основу дипломной работы «О липоидной полупроницаемой оболочке яйца *Ascaris megaloccephala*», опубликованной в 1915 году. Научные изыскания не мешали личной жизни: в 20 лет Завадовский женился на Александре Ивановне Михайловой. В браке родилось трое детей, но младенческий возраст пережила лишь одна дочь, Марина, оставившая воспоминания об отце. После окончания учебы в 1914 году Завадовский занял место ассистента в лаборатории низких температур в Народном университете Шаняевского. В 1915 году его пригласили ассистентом на кафедру зоологии Московских выс-



ших женских курсов, а после сдачи магистерских экзаменов Завадовский начал читать курс экспериментальной биологии в Университете Шаняевского и Московском университете.

ТРАНСФОРМАЦИЯ ПОЛА

В 1919 году в заповеднике Аскания-Нова (Херсонская область) М.М. Завадовский приступил к ставшим впоследствии классическими экспериментам по трансформации пола у птиц и млекопитающих. В опытах, выполненных на широком круге объектов (фазаны, куры и утки, антилопы нильгау, гарна и гну, косули и лани, бараны и быки серой украинской породы), впервые в мире было показано, что половые признаки после кастрации, при отсутствии влияния половых гормонов, сдвигаются в сторону гомогаметного пола: у птиц — в сторону самцов (ZZ), а у млекопитающих — самок (XX). В труднейших условиях Гражданской войны Михаил Михайлович сумел завершить эти эксперименты и написать монографию «Пол и развитие его признаков», вошедшую в золотой фонд мировой науки. Сегодня практически нет учебников по генетике, общей и экспериментальной биологии, где бы не упоминались результаты этих работ. В 1923 году М.М. Завадовский становится директором Московского зоопарка. Под его руководством зоопарк стал научной базой МГУ, здесь были организованы лаборатория экспериментальной биологии и практикум для студентов. «Московский зоопарк был впервые поставлен на большую высоту не только как музейное, но и как научно-исследовательское учреждение, послужив образцом для других зоопарков Союза», — писал о работе Завадовского академик Н.И. Вавилов. Проводившиеся здесь работы о связи морфологических признаков и активности желез внутренней секреции у различных видов животных легли в основу монографии «Динамика развития организма».

Благодаря усилиям Завадовского зоопарку выделили дополнительную территорию. Были созданы «Остров зверей», «Турья горка», появился большой пруд, построены обширные вольеры, основан кружок юных биологов зоопарка — КЮБЗ, воспитавший множество ученых.

В 1930-х годах М.М. Завадовский возглавлял кафедру динамики развития на биологическом факультете МГУ и лабораторию физиологии развития сельскохозяйственных животных во вновь созданном Всесоюзном институте животноводства (ВИЖ), где изучал регуляцию половой функции самок, а именно возможность искусственной овуляции и полиовуляции для повышения многоплодия у овец и коров путем применения гонадотропных препаратов. В случае каракульских овец этот метод дал огромный экономический эффект. Уже в 1939 году родилось на 50 % больше ягнят, чем в предыдущем. Итоги работы вошли в монографию «Гормональный метод стимуляции многоплодия овец» (1941). Смелая постановка проблем, открытие фундаментальных закономерностей в регуляции размножения сельскохозяйственных животных послужили поводом для присуждения М.М. Завадовскому степени доктора биологических наук. В 1935 году он становится академиком, а затем и вице-президентом ВАСХНИЛ (Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук имени Ленина), которую возглавлял академик Н.И. Вавилов. В 1940 году Завадовский был награжден Большой золотой медалью Всесоюзной сельскохозяйственной выставки, в 1944-м за подготовку кадров в МГУ — орденом Трудового Красного Знамени, а в 1946 году ему присуждается Государственная (Сталинская) премия.

На XV Международном конгрессе физиологов в Ленинграде в 1935 году М.М. Завадовский выдвинул идею «взаимно противоречивого взаимодействия органов в теле животного» и «принципа обратных связей», к которому впоследствии пришел и отец кибернетики Норберт Винер. Монография М.М. Завадовского «Противоречивое взаимодействие между органами в теле развивающегося животного» послужила основой для дальнейших исследований нейрогуморальных функций в организме.

ИЗ ВОСПОМИНАНИЙ ДОЧЕРИ

«Он оставался самим собой в самые трудные времена. К началу 1941 года накопился огромный материал об эффективности метода стимуляции многоплодия сельскохозяйственных животных. Помню, как папа стоя слушает радио — сообщение о войне. Выражение его лица тревожное и потрясенное. Уходя на работу, он впервые вместо обычного aufwiedersehen громко говорит

по-русски: „До свидания“. Через месяц начались бомбежки Москвы. В первую же ночь от зажигательной бомбы сгорела наша квартира в доме на территории зоопарка. Мы остались без крыши над головой и вещей. Некоторое время жили в чужом кабинете в ВАСХНИЛ. Спали на диване, на столе, на полу. Осенью Академия эвакуировалась, и папа решил, что мы тоже должны ехать. Уезжали под бомбежкой, в теплушках на нарах и через 3 недели прибыли в Омск. Работы по многоплодию внедрялись в практику в совхозах и колхозах Казахстана и Узбекистана, поэтому вскоре Михаила Михайловича пригласили в Казахский филиал АН СССР, в Алма-Ату. Здесь он получил лабораторию и сравнительно большой штат сотрудников и мог широко развернуть работы по многоплодию овец, а также исследования на козах, верблюдах, лошадях и коровах. Популярность метода среди зоотехников, чабанов была огромна. Вместо одного рождалось 2–3 и более крепких и здоровых ягненка, так необходимых в голодное военное время. Метод был проверен на огромном поголовье овец в течение 35 лет и дал дополнительно шерсть, мясо и миллионы в валюте за каракульские шкурки. Но несмотря на все успехи, Лысенко и его подручные продолжали третировать отца и мешать работе. В ход шло все: травля в печати, ложь, публичные оскорбления, вплоть до привлечения к суду за опоздание на пять минут и мнимые прогулы.

В 1943 году Завадовский возвращался в Москву с тяжелым чувством. Страшным ударом стало уничтожение лаборатории экспериментальной биологии на территории зоопарка, создававшейся с такой любовью. Во дворе Института животноводства сжигались книги „вейсманистов-морганистов“. И все это делали не немцы, а академик Лысенко. Было вывезено ценнейшее оборудование, купленное Завадовским в Германии, разрушен виварий. Ученого лишили возможности продолжать исследования. Но успехи работы по многоплодию сельскохозяйственных животных были так велики, что за эту разработку М.М. Завадовскому в 1946 году была присуждена Госпремия, несмотря на противодействие лысенковцев».

Казалось, что новое направление в биологии прочно завоевало право на существование: создана школа М.М. Завадовского, опубликовано более 400 научных работ, приоритет советской науки по динамике развития признан во всем мире. Но все перечеркнула сессия ВАСХНИЛ в августе 1948 года, после которой М.М. Завадовский был уволен из МГУ, а кафедра динамики развития закрыта. Ликвидировали и его лабораторию во Всесоюзном институте животноводства. Даже родной брат Борис на этой сессии критиковал Михаила Михайловича за морганизм. Выдающийся ученый остался без работы. В области биологии основ животноводства, в частности в эндокринологии, советская наука из-за лысенковщины надолго потеряла передовые позиции. Лаборатория физиологии развития сельскохозяйственных животных под руководством Михаила Михайловича была вновь открыта в ВИЖе только в 1954 году после многочисленных записок в ЦК КПСС. А в 1957 году Завадовского не стало... 📄

Иван Белокрылов, Наталья Фоменко