

Московская ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

СЕГОДНЯ

Департамент
здравоохранения
города Москвы



ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ
ДИСПАНСЕР

Подписка
на издания
ИД «АБВ-пресс»

№ 3 (19) / 2024



**ЧИСЛО ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ЗА ГОД БОЛЬНЫХ СД 1-ГО ТИПА
ЗА 12 ЛЕТ СОКРАТИЛОСЬ С 17 147 ДО 11 848 ЧЕЛОВЕК**

ОТ РЕДАКЦИИ



Михаил
Борисович
АНЦИФЕРОВ

Д.м.н., профессор, президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист Департамента здравоохранения Москвы по эндокринологии, заслуженный врач РФ, заслуженный врач Москвы

Дорогие коллеги!

Третий в этом году выпуск газеты приурочен к началу осени, когда заканчивается период отпусков и приближается время подведения итогов. Вспомните, что нового вы узнали, какие навыки освоили, чему научились за прошедшие девять месяцев вступившего в свою последнюю четверть 2024-го года.

Время летит быстро — в эндокринологической службе Москвы уже начинается подготовка к запланированной в декабре XIV Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», в которой по сложившейся традиции примут участие ведущие российские эксперты в области эндокринологии, кардиологии, неврологии, нефрологии и других специальностей. Как всегда, в газете найдется место для репортажа о том, как пройдет конференция, и обзоров наиболее интересных докладов, которые будут на ней представлены.

Ну а в текущем номере мы продолжаем освещать события юбилейного XX Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы — 2024», состоявшегося в конце марта. Представляем вниманию читателей статьи, подготовленные по материалам съезда, в частности, публикацию о перспективах раннего выявления и мониторинга сахарного диабета 1-го типа, в которой обсуждается связь между сокращением продолжительности жизни таких пациентов и возрастом его диагностики. Также наши авторы обратились к вопросам о влиянии дефицита витаминов D и B₁₂ на развитие метаболических расстройств, ассоциированных с сахарным диабетом, о связи последнего с нарушениями ритма сердца, о генетических особенностях развития остеопороза, о новых показаниях к применению, казалось бы, давно известных и хорошо изученных препаратов и т.д.

Не забыты и наши замечательные учителя — в конце номера вы найдете статью о выдающемся физиологе-эндокринологе Василии Яковлевиче Данилевском, который был одним из прототипов профессора Преображенского в романе М. Булгакова «Собачье сердце».



**Витамин D,
ожирение
и диабет 4**

**Остановить
неинфекционную
эпидемию 6**

**Ниже сахар —
лучше ритм 8**

**Академик
В.Я. Данилевский 10**

КОНГРЕСС-ХОЛЛ

О чем молчит сахарный диабет 1-го типа? Перспективы раннего выявления и мониторинга

В обзоре доклада на вынесенную в заголовок тему, представленного кандидатом медицинских наук Натальей Альбертовной Черниковой на XX московском городском съезде эндокринологов «Эндокринология столицы — 2024», обсуждается связь между сокращением продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и возрастом его диагностики, а также необходимость скрининга детей для выявления этого заболевания на доклинической стадии.



Наталья
Альбертовна
ЧЕРНИКОВА

К.м.н., доцент кафедры эндокринологии, старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РОСТ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

СД 1-го типа — хроническое прогрессирующее заболевание, не поддающееся патогенетическому лечению. Несмотря на все достижения инсулинотерапии, большинство пациентов с данной патологией (а это примерно 70 % больных) не достигают

надлежащего контроля гликемии. А больные с ранним началом СД 1-го типа имеют дополнительный риск сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти или по крайней мере потери нескольких лет ожидаемой продолжительности жизни.

Быстрый рост заболеваемости СД 1-го типа не может не вызывать тревогу. Если в 2010 году в России было зарегистрировано 211 408 таких пациентов, то в 2022-м — уже 277 092. В то же время число впервые выявленных за год больных СД 1-го типа за те же 12 лет сократилось с 17 147 до 11 848. Ежегодный прирост новых случаев СД 1-го типа у маленьких россиян в последние 10 лет составлял примерно 9 %, а за 30 лет детей с данной патологией в стране стало в 4 раза больше: в 1994 году на 100 тыс. населения приходилось 37,5 ребенка с этим диагнозом, а в 2021-м — уже 155. Научно обоснованных объяснений этого феномена пока нет.

Число потерянных лет жизни относительно возраста на момент выявления СД 1-го типа тем больше, чем раньше был поставлен диагноз. Наиболее опасен в этом плане период диагностики до 10 лет: в таком случае мальчики в перспективе теряют в среднем 14,2 года жизни, а девочки — 17,7.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Возраст дебюта СД 1-го типа влияет на продолжительность жизни и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Общая и связанная с ССЗ смертность пациентов, которым диагноз был поставлен до достижения 10 лет, примерно в 5 раз выше по сравнению с теми, у кого эту патологию выявили в 26–30 лет. Риск развития наиболее распространенных ССЗ возрастает в 2–3 раза, если СД 1-го типа диагностировали в детстве. Также ухудшаются социальные перспективы больного и качество его

Окончание на с. 2 >>>

О чем молчит сахарный диабет 1-го типа? Перспективы раннего выявления и мониторинга

<<< Окончание, начало статьи на с. 1

жизни. Среди взрослых пациентов выше уровень безработицы, а те, кто трудоустроены, чаще берут больничный по сравнению с населением в целом. У 30 % детей с СД 1-го типа наблюдаются признаки депрессии, а у 32 % — повышенная тревожность. Заболевание может ухудшать качество сна и его длительность. Исследования свидетельствуют о том, что такие дети в среднем спят на 27 минут меньше, чем их здоровые сверстники. Взрослые пациенты тоже отмечают значительно худшее качество сна по сравнению с участниками из контрольной группы.

СД 1-го типа связан с сочетанием генетических и средовых факторов риска (ФР). К числу первых относятся:

- СД 1-го типа у родственников первой степени (родители и дети);
- высокая активность гена *HLA_DR3-DQ2*, которая считается предиктором нескольких аутоиммунных заболеваний, в том числе целиакии и СД 1-го типа;
- полиморфизмы гена *INS*, кодирующего инсулин;
- повышенная активность гена *PTPN22*;
- повышенная экспрессия наиболее распространенного варианта гена *IFIH1*.

Факторы риска со стороны окружающей среды:

- заражение вирусом Коксаки группы В;
- слишком раннее введение в прикорм малыша коровьего молока;
- высокие широты и холодный климат;
- ускоренный линейный рост и набор массы тела пациентом;
- принадлежность к европеоидной расе;
- возраст матери старше 35 лет;
- коронавирусная инфекция в раннем детстве.

Хотя патогенез СД 1-го типа остается не вполне понятным, изучение данных факторов может способствовать более точному определению вероятности развития заболевания. Зато в исследовании механизмов его прогрессирования уже после воздействия того или иного ФР наука продвинулась достаточно далеко.

РАЗВИТИЕ ПО СТАДИЯМ

Развитие СД 1-го типа начинается с повреждающего воздействия, которое вызывает высвобождение антигенов (АГ) из β -клеток. АГ активируют аутореактивные Т-клетки. Так создается провоспалительная среда, усугубляющая повреждение островковых клеток, что приводит к снижению выработки инсулина и в конечном итоге — к развитию СД 1-го типа.

- **На первой стадии**, когда погибших или поврежденных β -клеток еще сравнительно немного и сохраняется нормогликемия, в крови уже обнаруживаются одно или два антитела (АТ) против АГ β -клеток. По наличию этих специфических АТ и диагностируется ранняя стадия заболевания.

- **На второй стадии** помимо того же количества АТ у пациента уже имеется дисгликемия.
- **На третьей стадии**, когда большинство островковых клеток повреждены или погибли, наряду с АТ регистрируются гипергликемия и другие проявления СД 1-го типа, возникает потребность в экзогенном инсулине.

Таким образом, именно аутоиммунная реакция приводит к дисфункции и разрушению β -клеток, равно как и к необходимости использования инсулина. Почти у всех пациентов при наличии двух или более аутоантител против АГ β -клеток СД 1-го типа прогрессирует до клинической третьей стадии. Причем в таких ситуациях риск развития финальной клинической стадии в течение жизни пациента приближается к 100 %. Что же представляют собой АТ, ассоциированные с СД 1-го типа? В частности, это антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, тирозинфосфатазе, транспортеру цинка, инсулину и, наконец, к островковым β -клеткам. Четкая последовательность появления в плазме крови указанных аутоантител, позволяющая окончательно предсказывать развитие заболевания, пока не выявлена. Однако бесспорно доказано, что ключевым фактором начала СД 1-го типа является большое количество любых АТ. Сегодня в России широко доступны лабораторные анализы крови, позволяющие с высокой точностью выявлять людей с повышенным риском развития третьей стадии СД 1-го типа. Важно обследовать родственников больного, которые имеют значительно более высокую вероятность его развития по сравнению с общей популяцией. Риск заболевания возрастает в 10 раз, если у человека есть родители, братья или сестры с СД 1-го типа.

Бесспорно доказано, что точно такой же десятикратный риск, как и родственники первой степени пациента с СД 1-го типа, имеют дяди, тети, племянники и племянницы, дедушки и бабушки, двоюродные братья и сестры больного с указанной патологией (родственники второй и третьей степеней). Примерно у 20 % больных СД 1-го типа есть родственники с этим же заболеванием.

Выполнено уже 6 исследований случаев прогрессирования СД 1-го типа до третьей стадии с учетом семейного анамнеза и 7 работ, касающихся распространенности заболевания в общей популяции. Все они были связаны с подготовкой к внедрению в практику скрининга детей на СД 1-го типа для его выявления на доклинической стадии. Так, например, в ходе многонационального исследования TrialNet проводился скрининг на островковые аутоантитела у родственников в возрасте от 2,5 года до 45 лет пациентов с СД 1-го типа (всего 250 тысяч обследованных).

Авторы норвежского исследования MIDIA провели скрининг 47 тысяч новорожден-

ных на генетическую предрасположенность к СД 1-го типа, а в многонациональном скрининговом исследовании TEDDY оценили такой же риск у 400 тысяч новорожденных. В еще не завершившемся британском исследовании ELSA анализируют результаты программы скрининга на СД 1-го типа 20 тысяч детей от 3 до 13 лет. А вот Италия первой в мире приняла программу скрининга всех детей от года до 17 лет, причем не только на СД 1-го типа, но и на целиакию.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Еще в 2015 году специалисты Американской диабетической ассоциации (АДА) за диагностический критерий СД 1-го типа приняли наличие как минимум двух АТ вне зависимости от клинических проявлений. А в соответствии с клиническими рекомендациями (КР) по СД 1-го типа Российской ассоциации эндокринологов (2022 г.) подобный диагноз устанавливается на основании следующих составляющих:

- анамнестические данные и жалобы (неургентные и ургентные);
- лабораторные исследования:
 - а) уровень гликемии и (или) HbA_{1c} соответствует критериям СД 1-го типа;
 - б) диабетический кетоацидоз и (или) повышенный уровень кетонов в крови или моче (могут отсутствовать на доклинической стадии);
 - в) одно или более аутоантител, ассоциированных с СД 1-го типа.

В качестве критериев СД 1-го типа в отечественных КР приводятся:

- классические симптомы СД 1-го типа или гипергликемического кетоацидотического состояния в сочетании с концентрацией глюкозы в плазме венозной крови (ПВК) свыше 11,1 ммоль/л при случайном определении;
- уровень глюкозы в ПВК натощак свыше 7,0 ммоль/л;
- уровень глюкозы в ПВК через 2 часа после нагрузки свыше 11,1 ммоль/л при проведении перорального глюкозотолерантного теста;
- HbA_{1c} выше 6,5 %.

КОМУ НУЖЕН СКРИНИНГ

В 2024 году АДА приняла новые стандарты лечения диабета, в которых указано, кому необходим скрининг на СД 1-го типа. Прежде всего это люди с соответствующим семейным анамнезом, а в перспективе эксперты АДА считают необходимым подвергать скринингу всех детей и подростков.

В стандартах лечения АДА указано, что примерно у 80 % детей и подростков с СД 1-го типа первые островковые АТ появляются до шести лет, поэтому однократный скрининг оптимально выполнять в четыре года, а двукратный — в два года и шесть лет. Пациенту с первой стадией СД 1-го типа необходим следующий график обследований:

- каждые 6 месяцев — анализ на глюкозу и HbA_{1c} ;
- каждые 12 месяцев — пероральный глюкозотолерантный тест;
- каждый месяц — анализ мочи на глюкозу в домашних условиях.

Согласно стандартам АДА скрининг на доклинический СД 1-го типа проводится путем определения АТ к инсулину, декарбоксилазе глутаминовой кислоты, антигену двух островковых клеток, белку-транспортеру цинка. Множественные подтвержденные аутоантитела к островковым клеткам — значимый ФР клинического диабета. Для дальнейшего прогнозирования краткосрочного риска развития СД 1-го типа целесообразно провести анализ на дисгликемию. При выявлении множественных аутоантител пациента следует направить в специализированный центр для возможного включения в клиническое исследование или назначения лечения, чтобы максимально отсрочить клиническую манифестацию заболевания.

Вместе с Европейской ассоциацией по изучению диабета и рядом других профессиональных сообществ АДА разрабатывает международный консенсус о мониторинге пациентов с островковыми АТ для повышения эффективности ранней диагностики СД 1-го типа и снижения частоты диабетического кетоацидоза (ДКА) — распространенного и жизнеугрожающего, но потенциально предотвратимого осложнения этого заболевания. В американском исследовании DAISY в результате скринингового обследования родственников больных СД 1-го типа частота встречаемости ДКА у пациентов с развившимся диабетом составила всего 3 % вместо ожидавшихся 44 %.

В исследовании TEDDY, проведенном в США, Швеции, Финляндии и Германии, среди детей младше 5 лет с генетическим риском СД 1-го типа в результате скрининга выявили группу пациентов, у которых развилось это заболевание. Частота встречаемости ДКА составила у них 11 % вместо ожидаемых 17–36 % при отсутствии скрининга.

ДКА — основная причина смерти детей с СД 1-го типа. Частота его встречаемости у больных с данным диагнозом в Европе и Северной Америке составляет от 15 до 70 %. Несвоевременная диагностика существенно повышает риск развития ДКА. Самым опасным его последствием считается отек головного мозга, развивающийся у 0,5–0,9 % пациентов. У малышей с ДКА это наиболее частая причина летального исхода, который наступает в 21–24 % случаев при данной патологии. В развитых странах смертность от ДКА составляет около 1 %, в то время как в развивающихся она достигает 3–13 %. Вследствие отека головного мозга примерно у 4–15 % детей возникают психические нарушения.

У 43–64 % детей, госпитализированных с ДКА, из-за поражения почечных канальцев возникает острое нарушение функции почек. При этом от 34 до 41 % поступивших в стационар с гипергликемией или ДКА повторно госпитализируются в течение 30 дней по той же причине. Внедрение скрининга на выявление ранних стадий СД 1-го типа поможет предотвратить развитие осложнений и даст следующие преимущества:

- снижение на 90 % частоты случаев ДКА на этапе манифестации диабета;
- уменьшение стресса со стороны родителей и детей при постановке диагноза;
- возможность лучшей психологической адаптации;
- выявление потенциальных кандидатов для терапии, направленной на профилактику СД 1-го типа и изменяющей его течение.

Сегодня проводятся исследования нескольких препаратов, замедляющих или приостанавливающих аутоиммунный процесс при СД 1-го типа, что может отсрочить перевод пациента на инсулинотерапию или даже предотвратить необходимость в ней. 

Роман Кириллов, к.м.н.

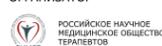
congress@rnmot.org

МОСКВА, 20-22 НОЯБРЯ 2024

19 НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС
ТЕРАПЕВТОВ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ОРГАНИЗАТОР



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



<https://rnmot.org/congress2024-main>

Мероприятие подано на аккредитацию в Координационный совет МЗ РФ по развитию непрерывного медицинского образования (НМО)



Наталья
Георгиевна
МОКРЫШЕВА

Д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой персонализированной и трансляционной медицины того же учреждения, Москва



Александр
Сергеевич
АМЕТОВ

Д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва



Гагик
Радилович
ГАЛСТЯН

Д.м.н., профессор, зав. отделением диабетической стопы и руководитель экспертного центра ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, президент Российской диабетической ассоциации, Москва



Фатима
Хаджимуратовна
ДЗГОЕВА

К.м.н., заведующая отделом диетологической помощи ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и доцент кафедры диабетологии и диетологии ИВ и ДПО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Кандидат медицинских наук Ф.Х. Дзгоева сообщила, что в декабре 2022 г. в Москве под эгидой Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) состоялся экспертный совет, посвященный вопросам недостаточности витамина В₁₂ при эндокринных и других заболеваниях у граждан России. Специалисты обсудили актуальность и распространенность данной проблемы в практике клиницистов, оценили ее роль в снижении качества жизни пациентов и разработали стратегию их ведения, адресованную врачам первичного амбулаторного звена. По результатам дискуссии и представленных в ходе совета докладов 17 экспертов семи специальностей были сформулированы согласованные выводы. Они легли в основу проекта клинических рекомендаций (КР) РНМОТ «Недостаточность витамина В₁₂». Работа над этим документом завершилась в октябре 2023 года. Докладчик подчеркнула его важность для российских врачей. Ведь, согласно опросам, 56 % из них не знают о текущих рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) относительно необходимости приема витамина В₁₂ и скрининга его недостаточности у пациентов с СД 2-го типа, использующих метформин. Подготовка первых отечественных КР по этим и другим наиболее актуальным проблемам, связанным с витамином В₁₂, должна расширить знания отечественных клиницистов в данном направлении. По словам члена-корреспондента РАН, профессора Н.Г. Мокрышевой, недостаточность витамина В₁₂ может быть вызвана широким спектром состояний и заболеваний, а также приемом целого ряда лекарств. К основным причинам ее развития относятся:

- нарушение метаболизма или всасывания витамина В₁₂ в желудке и тонкой кишке;

Дефицит витамина В₁₂ в практике эндокринолога

Продолжаем знакомить читателей с материалами V (XXX) Национального конгресса эндокринологов, в рамках которого при поддержке компании «Вёрваг Фарма» прошел симпозиум с названием, вынесенным в заголовок статьи.

- прием некоторых лекарств, большинство из которых используются длительно или пожизненно;
- алиментарный фактор (вегетарианская и особенно строгая веганская диета, полное или частичное голодание, специальные диеты, как, например, при подагре);
- пожилой возраст (из-за сочетания нескольких факторов);
- беременность и лактация;
- ингаляции закиси азота;
- заражение гельминтами.

К лекарствам, прием которых вызывает недостаточность витамина В₁₂, относятся, в частности, метформин и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Дефицитом В₁₂ страдают до 50 % пациентов, принимающих метформин, и 29 % постоянно использующих ИПП. Пожилой возраст — не менее распространенный фактор риска дефицита В₁₂, низкие концентрации которого отмечаются у 56 % людей 65–74 лет и у 93 % — старше 75 лет. Профессор Е.В. Екушева напомнила, что лабораторная диагностика дефицита витамина В₁₂ имеет ограничения, что давно известно и было подчеркнуто и отражено в КР-2023. Поэтому наиболее важными аспектами при анализе статуса витамина В₁₂ служат клиническая картина и выявление факторов риска его дефицита, которые необходимо оценивать даже при нормальном уровне этого витамина.

Итак, выявление клинических симптомов имеет наивысший приоритет при установлении диагноза дефицита В₁₂. Дополнительная же лабораторная диагностика у пациентов из групп риска с клиническими проявлениями гиповитаминоза не рекомендуется. Наиболее ранними клиническими проявлениями дефицита витамина В₁₂ становятся неврологические расстройства, существенно опережающие гематологические или иные нарушения. Поэтому для предотвращения повреждения нервной системы недостаток В₁₂ важно корректировать уже на ранних этапах. Согласно КР-2023 рекомендуется клиническая диагностика недостаточности В₁₂ при наличии у пациента из группы риска следующих неврологических проявлений гиповитаминоза:

- когнитивные нарушения, в том числе ослабление внимания, трудности с запоминанием, замедленность и забывчивость вплоть до деменции;
- раздражительность, утомляемость, сонливость, апатия, депрессия, бессонница;
- нарушения чувствительности — симметричные парестезии (покалывания) в руках и ногах или онемение;
- нарушения походки, включая потерю устойчивости при ходьбе или синдром беспокойных ног.

Большинству пациентов дефицит витамина В₁₂ восполняют путем его парентерального введения, напомнил профессор А.С. Аметов. Однако пероральный прием удобнее, а его эффективность (начиная с первоначальных доз 1000 мкг ежедневно) подтверждена результатами обзора Cochrane Group. Пероральный прием позволяет избежать дискомфорта в момент укола, беспокойства, связанного с необходимостью посещения поликлиники для введения препарата, и затрат на ежемесячные инъекции. Недостаток витамина В₁₂ корректируется при ежедневном приеме перорально, лучше утром натощак, одной таблеткой (1000 мкг) препарата В₁₂ Анкерманн (производитель «Вёрваг Фарма»). Показания к его назначению следующие:

- при недостаточном поступлении В₁₂ с пищей;
- при нарушении его всасывания (приеме метформина или ИПП, синдроме мальабсорбции и др.);

- при гиперхромной мегалобластной макроцитарной, пернициозной и других макроцитарных анемиях.

Продолжительность приема зависит от причины гиповитаминоза и может быть пожизненной (например, при пернициозной анемии или после бариатрической операции на желудке). В₁₂ Анкерманн 1000 мкг — единственное в России лекарство в таблетках для нормализации содержания витамина В₁₂ даже у пациентов с его нарушенным всасыванием. Это достигается благодаря фармакокинетике препарата, включающей активную и пассивную диффузию (транспорт лекарства). КР предусматривают назначение перорального приема витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг в сутки всем пациентам из групп высокого риска развития его недостаточности, имеющим неврологические проявления, до уменьшения или устранения симптомов на протяжении не менее 3–4 месяцев. Регулярность проведения таких курсов — не менее двух раз в год. Такова же и оптимальная схема лечения дефицита В₁₂ у пациентов с СД, предиабетом и ожирением, принимающих метформин или ИПП в связи с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Во же время для пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и другими аутоиммунными и эндокринными заболеваниями длительность подобного курса составляет 1,5 месяца, а в год рекомендуется 1–2 курса. «Пациенты, получающие терапию метформином, составляют самую

большую группу риска по дефициту В₁₂ среди всех больных с эндокринопатиями», — заявил профессор Г.Р. Галстан. Причина прежде всего в том, что принимающих метформин очень много. До 70 % пациентов с СД 2-го типа и более находятся на постоянной терапии данным препаратом, а это примерно 4 млн россиян. Если прибавить сюда пациентов с предиабетом, НАЖБП и СПКЯ, то цифра увеличится еще примерно на 1 млн. Два крупных мета-анализа 29 и 31 исследования подтвердили, что применение метформина у больных СД приводит к значительному снижению уровня витамина В₁₂. Развитие его дефицита может произойти уже через 4 месяца после начала приема препарата, хотя у большинства пациентов возникает лишь после 4–5 лет его использования. В одном из клинических исследований было показано, что прием метформина при лечении СД ассоциировался не только со снижением уровня витамина В₁₂, но и с ухудшением когнитивных функций вследствие этого гиповитаминоза. Добавление к терапии СД витамина В₁₂ может купировать вызванный метформином дефицит и улучшить показатели умственной деятельности. При неврологических нарушениях, вызванных дефицитом витамина В₁₂, купирование этого гиповитаминоза за счет приема витамина обеспечило 84 % больных выраженное улучшение симптоматики со стороны ЦНС, замедление когнитивного старения на 30 % и повышение скорости проведения импульса по сенсорному нерву со стороны периферической нервной системы.

Александр Рылов, к.м.н.

В₁₂ АНКЕРМАНН

Простая и эффективная рекомендация при дефиците витамина В₁₂

В₁₂

Новинка 1000 мкг

Легко принимать

Удобно 1 раз в день

Выбор пациентов

Единственный в России*

Краткая характеристика лекарственного препарата В₁₂ Анкерманн, 1 мг, таблетки, покрытые оболочкой / Действующее вещество: цианокобаламин. Показания к применению: Препарат В₁₂ Анкерманн показан к применению у взрослых для лечения дефицита витамина В₁₂ при его недостаточном поступлении с пищей, длительном нарушении сбалансированности питания (например, при строгой вегетарианской диете); при нарушении его всасывания вследствие синдрома мальабсорбции (вследствие недостаточной выработки внутреннего фактора), атрофии слизистой желудочно-кишечного тракта, применения некоторых лекарственных препаратов (например, ингибиторов протонной помпы, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, метформина), при заболеваниях терминального отдела подвздошной кишки (например, целиакия), синдрома слепой кишки, после гастрэктомии или операции шунтирования желудка; при гиперхромной мегалобластной макроцитарной анемии, пернициозной анемии, а также других формах макроцитарной анемии. Режим дозирования и способ применения: Взрослые. По 1 таблетке (1 мг цианокобаламина) в день. При тяжелых гематологических и неврологических симптомах лечение рекомендуется начинать с парентерального введения витамина В₁₂ до нормализации его уровня в крови. В случае хорошей переносимости продолжительность лечения не ограничена. Терапевтический эффект препарата должен подтверждаться регулярными обследованиями. Таблетки принимают внутрь, заливая небольшим количеством воды, не разжевывая, предпочтительно утром натощак. Противопоказания: гиперчувствительность к цианокобаламину или к любому из вспомогательных веществ; нарушение зрения, вызванное курением или употреблением алкоголя (табачно-алкогольная амблиопия), или воспаление зрительного нерва (ретробульбарный неврит) вследствие пернициозной анемии, дегенерация зрительного нерва; состояние, требующее детоксикации цианидов (в этом случае следует принимать другие производные кобаламина). Особые указания и меры предосторожности: необходимо контролировать эффективность пероральной терапии. У пациентов с почечной недостаточностью регулярно определять концентрацию витамина В₁₂ в сыворотке крови и корректировать режим лечения. Следует соблюдать осторожность у пациентов с сопутствующим недостатком фолиевой кислоты. Препарат В₁₂ Анкерманн содержит лактозу (в виде моногидрата) и сахарозу. Данная дозировка цианокобаламина (1 мг) не предназначена для применения в период беременности и лактации. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: см. общую характеристику лекарственного препарата. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат В₁₂ Анкерманн не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Нежелательные реакции. Нечасто: тяжелые реакции гиперчувствительности, которые могут проявляться в виде крапивницы, сыпи или зуде на больших участках тела. Частота неизвестна: урвядания на коже; лихорадка (см. общую характеристику лекарственного препарата). Передозировка. Витамин В₁₂ имеет широкий терапевтический диапазон. Симптомы отравления или передозировки неизвестны. При случайной передозировке при необходимости следует проводить симптоматическое лечение. Фармакологические свойства. Фармакотерапевтическая группа: витаминизированные препараты, витамин В₁₂ (цианокобаламин и его аналоги). Код АТХ: B03BA01. В организме человека витамин В₁₂ не синтезируется и поступает только с пищей. Витамин В₁₂ всасывается в основном, в тонкой кишке. Известны два механизма всасывания: активный, при котором витамин В₁₂ связывается с внутренним фактором, после чего происходит всасывание, и пассивный путь, обеспечивающий всасывание высоких доз перорально принимаемого витамина В₁₂ в случае недостатка внутреннего фактора. При приеме высоких доз (1 мг/день и более) всасывание в достаточном количестве происходит даже у пациентов с отсутствием внутреннего фактора. С увеличением дозы повышается общее количество всасываемого витамина В₁₂ в абсолютном выражении. Витамин В₁₂ выделяется преимущественно с желчью, и до 1 мкг реабсорбируется энтерогепатическим путем. Если не за принимать высокие дозы, в особенности после парентерального введения, поступление витамина В₁₂ превышает способность организма к его накоплению, его избыток выводится с мочой. Признаки дефицита. Гематологическим проявлением недостаточности является мегалобластная анемия. Неврологическая манифестация недостаточности витамина В₁₂ — расстройства периферической и центральной нервной системы. Ранними признаками дефицита могут быть неспецифические симптомы, например слабость, бледность, парестезии рук и ног, нарушения походки, снижение физической силы. Срок годности: 3 года. Хранить при температуре не выше 25 °С. Перед применением необходимо ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата! С полной характеристикой лекарственного препарата можно ознакомиться на сайте www.woerwagpharma.ru

* В₁₂ Анкерманн — единственный в России лекарственный препарат с дозировкой витамина В₁₂ 1000 мкг в таблетках по данным аналитической базы данных IQVIA, 4 кв. 2022 г.
1. Bolaman Z, et al. Clin Ther. 2003; 25: 3124-3134. 2. Andres et al. 2018; Austin J Nutr Metab - Volume 5 Issue 2 - 2018.
3. Metaxas et al. Swiss Med Wkly 2017; 147: 1421-1421. 4. Kwong et al. BMC Fam Pract 2005 Feb 21; 6(1).
В₁₂ Анкерманн РУ № ЛП-№(000075)-(P)-RU

Дистрибьютор в РФ и организация, принимающая претензии потребителей:
000 «Вёрваг Фарма» 121170, РФ, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3, корп. 4.
Тел.: +7 (495) 382-85-56 www.woerwagpharma.ru

Дефицит витамина D у пациентов с избыточным весом и сахарным диабетом 2-го типа

Дефицит и недостаточность витамина D опасны тем, что повышают риск развития двух распространенных составляющих метаболического синдрома (МС): сахарного диабета (СД) 2-го типа и ожирения. Об этом рассказывает профессор Гагик Радикович Галстян, заведующий отделением диабетической стопы и руководитель экспертного центра ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, президент Российской диабетической ассоциации.



Гагик Радикович
ГАЛСТЯН

— **Врачебное сообщество сегодня настолько встревожено ростом распространенности дефицита витамина D, что данную ситуацию сравнивают с немой пандемией...**

— Важно понимать, что данные зарубежных и российских эпидемиологических исследований распространенности дефицита витамина D носят неоднозначный характер. Широкое распространение, по-видимому, имеют как недостаточность витамина D, так и его дефицит, выявляемые при уровнях 25(OH)D ниже 30 нг/мл и 20 нг/мл соответственно. Об истинной распространенности дефицита говорить сложно ввиду ограниченного внедрения в клиническую практику и даже в медицинские исследования стандартизированных методов измерения концентрации 25(OH)D. Одним словом, я бы не стал рекомендовать всем подряд измерение этого показателя. Было бы правильнее сфокусироваться на группах риска, которые хорошо известны и прописаны в клинических рекомендациях (КР). В этих группах нужно уделять пристальное внимание и первичной оценке состояния пациентов, и своевременной терапии препаратами витамина D, и мониторингу подобного дефицита.

— **Какие факторы способствуют росту распространенности дефицита витамина D?**

— Их достаточно много. Если корректные клинические исследования подтвердят существование упомянутой выше немой пандемии дефицита витамина D, прежде всего я связал бы ее с тем, что уровень этого витамина в последнее время стали чаще измерять, а также с появлением все больших возможностей для широкой лабораторной диагностики этого дефицитного состояния.

Доктора начали назначать анализы на содержание витамина D все большему числу пожилых людей, в том числе с избыточным весом, которых становится все больше по мере увеличения продолжительности жизни населения. А ведь пожилые, как и люди с избыточным весом и диабетом, относятся к группе риска по недостаточности и дефициту витамина D.

Заметный вклад в увеличение распространенности дефицита витамина D также вносят массовое использование солнцезащитных средств, недостаточное пребывание современного человека на воздухе и все более длительное — в помещениях и других пространствах со сниженной инсоляцией, увеличение популярности бариатрических операций, изменение характера питания под влиянием, например, пропаганды различных модных диет.

— **Связь избыточной массы тела с дефицитом витамина D очевидна. Лишний вес — триггер его формирования, причем, как правило, полные пациенты уже имеют диагноз недостаточности или дефицита витамина D. Почему так?**

— Частота выявления подобного дефицита у пациентов с ожирением примерно на 30 % выше по сравнению с общей популяцией. При этом попытки снижения веса не приводили к устранению дефицита витамина D. И, наоборот, его прием, направленный на устранение дефицитного состояния, не вызывал как самостоятельный компонент терапии клинически значимое уменьшение массы тела. Наиболее вероятное объяснение высокой распространенности дефицита витамина D среди людей с избыточным весом состоит в том, что он депонируется в подкожно-жировой клетчатке и становится малодоступен для попадания в центральный кровоток.

— **Есть мнение, что дефицит витамина D — самостоятельный фактор риска развития и прогрессирования ожирения...**

— Речь может идти о тех патологических процессах, которые сопутствуют ожирению, а не о его прогрессировании в смысле дальнейшей прибавки веса. В частности, это увеличение выработки провоспалительных цитокинов и повышение провоспалительной активности в организме в целом. В этом смысле устранение дефицита витамина D у человека с ожирением способно положительно повлиять на данные патологические процессы. Но целью такого лечения будет не снижение массы тела, а уменьшение тех последствий, которые влечет за собой дефицит витамина D. В то же время существует мнение, что низкий уровень витамина D способствует развитию ожирения и (или), по крайней мере, препятствует снижению массы тела. Так, исследования, проведенные *in vitro*, показали, что 1,25-дигидроксивитамин D блокирует дифференцировку адипоцитов и синтез белка, обеспечивающего перенос жирных кислот, который необходим в процессах липолиза, супрессирует активность рецепторов PPAR- γ , а также подавляет экспрессию гена синтазы свободных жирных кислот — важного фермента липогенеза [1, 2]. Таким образом, в условиях дефицита витамина D наблюдаются активация липогенеза и торможение липолиза, что приводит к увеличению объема жировой массы.

Натуральные источники витамина D

Продукт

Витамин D (мкг)

Печень скумбрии
1500

Печень камбалы
50–100

Печень трески
40–80

Сельдь
1,5

Треска
0,37–2,5

Скумбрия
0,125–0,175

Говяжья печень
0,025

Желток куриного яйца
0,013–0,05

Сливочное масло (летнее)
0,025

Сливочное масло (зимнее)
0,008



— Дефицит витамина D служит пусковым механизмом увеличения массы жира или следствием избыточного веса?

— Конечно, дефицит витамина D не является пусковым механизмом набора веса. Причин появления жировых отложений много. Основные из них при алиментарном ожирении — это избыточное потребление пищи и существенное ограничение двигательной активности. При этом следует помнить, что дефицит витамина D может привести к активизации процесса образования жировой ткани и замедлению ее расщепления, что в итоге способствует накоплению жира в организме.

— Пациенты с СД 2-го типа в более чем 80 % случаев обременены лишними килограммами...

— У таких больных действительно распространены избыточный вес или ожирение. Одновременно с этим СД 2-го типа широко распространен у пожилых, у которых также высок риск развития дефицита витамина D. Соответственно, у таких пациентов ожидается чаще обнаруживается недостаточность или дефицит витамина D. Вопрос о том, является ли дефицит витамина D фактором риска развития СД 2-го типа, носит неоднозначный характер. Результаты исследований, посвященных этой проблеме, противоречивы, имеют методологические ограничения и не всегда могут быть корректно интерпретированы. Еще более неоднозначным представляется утверждение о непосредственном влиянии витамина D на секреторную функцию бета-клеток и чувствительность тканей к инсулину. Для внесения ясности в данный вопрос необходимы дальнейшие исследования.

— **Влияет ли витамин D на контроль гликемии?**

— Работ, где изучалась ассоциация дефицита витамина D и хронических осложнений СД, в последние годы опубликовано много. У пациентов с СД и низким уровнем витамина D значительно чаще диагностировали сенсомоторную полинейропатию, кардиоваскулярную автономную нейропатию и даже синдром диабетической стопы. С этой точки зрения такая задача, как ранее обнаружение и устранение дефицита витамина D в группах высокого риска, может иметь важное клиническое значение. Вместе с тем необходимо, как я уже сказал, дополнительные исследования, которые продемонстрировали бы преимущества лечения витамином D хронических осложнений СД. В ряде работ было доказано, что в условиях дефицита витамина D может увеличиваться риск развития ожирения, СД 2-го типа, артериальной гипертензии и других кардиоваскулярных заболеваний [3–5]. Таким образом, дефицит витамина D может способствовать увеличению риска развития метаболического синдрома в целом [6–7].

— **Какую тактику ведения пациентов с СД и избыточным весом следует выбрать врачу с учетом негативного влияния дефицита витамина D на их состояние?**

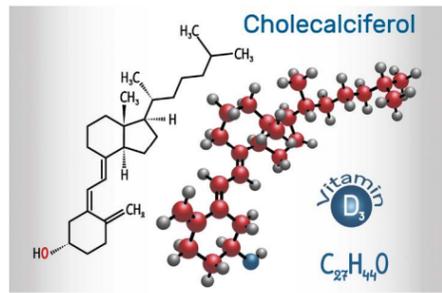
— Прежде всего нужно помнить об основных мерах предупреждения диабетических осложнений. Это эффективное управление гликемией, уровнем липидов плазмы крови, артериальным давлением с достижением в каждом случае индивидуальных целевых показателей. Также важны отказ от курения, ограничение приема алкоголя, контроль массы тела, достаточная двигательная активность.

С точки зрения возможности подключения терапии витамином D следует принять во внимание, что устранение его дефицита позволит с большей вероятностью достичь целевых параметров лечения, но не является самостоятельным способом управления рисками. Если говорить о конкретных

эффектах, стоит выделить влияние витамина D на снижение вероятности падений. Это чрезвычайно важно и может иметь огромное значение в контексте безопасного расширения двигательной активности больного.

— Стоит ли рекомендовать какой-то части пациентов анализ на содержание витамина D в крови или целесообразнее назначать его профилактически для предупреждения дефицита в группах высокого риска — например, пациентам с СД 2-го типа и избыточным весом?

— Согласно КР назначение витамина D показано только при наличии его недостаточности или дефицита. Профилактический прием рекомендуется лишь беременным и кормящим женщинам. Профилактические меры включают также оптимизацию рациона, увеличение доли продуктов с высоким содержанием витамина D и адекватное возрасту потребление кальция с пищей. Прием витамина D назначается лишь при обнаружении его дефицита в группе риска. В нее входят пациенты с заболеваниями костей (рахит, остеопороз), ожирением, СД 2-го типа, люди старше 60 лет с анамнезом низкоэнергетических переломов, те, у кого значительно снижена функция почек (при рСКФ менее 60 мл/мин), страдающие гиперпаратиреозом, а также различными заболеваниями и состояниями с синдромом мальабсорбции (например, после бариатрических операций или на фоне воспалительных и аутоиммунных заболеваний кишечника). Наконец, в группе риска находятся пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью и такими гранулематозными заболеваниями, как туберкулез, саркоидоз, боррелиоз, гистоплазмоз. Во всех вышеперечисленных случаях необходим скрининг на недостаточность или дефицит витамина D.



Формула колекальциферола — витамина 25(OH)D

— В каком режиме назначают витамин D?

— Согласно КР лечение дефицита витамина D (содержание 25(OH)D в плазме ниже 20 нг/мл) у взрослых следует начинать с суммарной насыщающей дозы 400 000 МЕ с последующим переходом на поддерживающие дозы по одной из следующих схем лечения:

- 50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь;
- по 200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев;
- по 150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев;
- 6000–8000 МЕ в день — 8 недель внутрь.

При недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D в плазме ниже 20–29 нг/мл) насыщающая доза вдвое ниже. Соответственно, возможны все вышеперечисленные варианты схем терапии с сокращением срока приема внутрь:

- 50 000 МЕ в течение 4 недель;
- 200 000 МЕ или 150 000 МЕ однократно;
- 6000–10 000 МЕ в день в течение 4 недель.

Поддерживающая доза составляет 1000–2000 МЕ ежедневно внутрь или 6000–14 000 МЕ еженедельно внутрь.

С учетом рекомендуемых высоких доз витамина D оптимальны и удобны в применении высокодозные препараты этого витамина. Сегодня в России зарегистрированы разные лекарственные формы:

- масляный раствор — 20 000 МЕ (500 мкг) в 1 мл во флаконе-капельнице объемом 10 мл, где в одной капле содержится около 500 МЕ;
- водный раствор — 15 000 МЕ (375 мкг) в 1 мл во флаконе-капельнице объемом 10, 15, 20, 25 и 30 мл (около 500 МЕ в одной капле);
- таблетки по 500 МЕ, 1000 МЕ, 2000 МЕ, 10 000 МЕ;
- капсулы по 2000 МЕ, 4000 МЕ, 10 000 МЕ.

Выбор схемы (ежедневный, еженедельный, ежемесячный прием) определяется индивидуально с учетом предпочтений пациента и максимальной ожидаемой приверженности к лечению.

Дополнительно следует отметить, что согласно КР люди с ожирением и дефицитом и/или недостаточностью витамина D нуждаются в больших лечебных и профилактических дозах колекальциферола для достижения и поддержания нормального уровня 25(OH)D (более 30 нг/мл), то есть в 2–3 раза выше, с переходом на поддерживающую дозу не менее 3000–6000 МЕ в сутки.

Относительно недавно в России была зарегистрирована лекарственная форма витамина D в таблетках по 10 000 МЕ — препарат под названием Солигамма® (компания «Вёрваг», Германия). Преимущество этого препарата — в высокой биодоступности, возможности точного дозирования и достижения (благодаря высокой дозе в одной таблетке) целевых значений витамина D в короткие сроки, а значит, и устранения

его дефицита. Думается, что небольшой размер таблетки препарата Солигамма® без цвета, вкуса и запаха окажется привлекательным для пациентов и позитивно отразится на приверженности к лечению.

— Есть ли у вас собственный опыт применения препарата Солигамма®?

— Такого опыта у меня пока нет, как нет его и у многих моих коллег. Причина в том, что этот препарат совсем недавно появился в нашей стране. Но, учитывая ряд конкурентных преимуществ Солигаммы, я не сомневаюсь в широком использовании этого лекарства в ближайшее время. 🙏

Роман Кириллов, к.м.н.

Список литературы

1. Kong J, Li Y.C. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290: 916–24.
2. Gonzales A.M., Orlando RA. Role of adipocyte-derived lipoprotein lipase in adipocyte hypertrophy. *Nutr. Metab. (London)* 2007; 4 (1): 22.
3. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health // *Mayo Clin. Proc.* 2006. — Vol. 81, № 3. — P. 353–373.
4. Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Дефицит витамина D и здоровье // *Артериальн. гипертензия.* 2010. — Т. 16, № 3. — С. 277–281.
5. Chiu K.C., Chu A., Go V.L.W., Saad M. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. — Vol. 79, № 5. — P. 820–825.
6. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. — Vol. 3, № 5. — P. 1535–1541.
7. Pinelli N., Jaber L., Brown M., Herman W. Serum 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among arab americans // *Diabetes Care.* 2010. — Vol. 33, № 6. — P. 1371–1375.

Солигамма® – единственный витамин D 10000 МЕ в таблетке немецкого качества***

- Соответствует рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов³
- Швейцарская субстанция, защищенная оболочкой**^{1,2}



Полную информацию по препарату можно найти по ссылке

Дистрибьютор в РФ и организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «Вёрваг Фарма», 121170, РФ, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3, корп. 4. Тел. +7 (495) 382-85-56.
www.woerwagpharma.ru



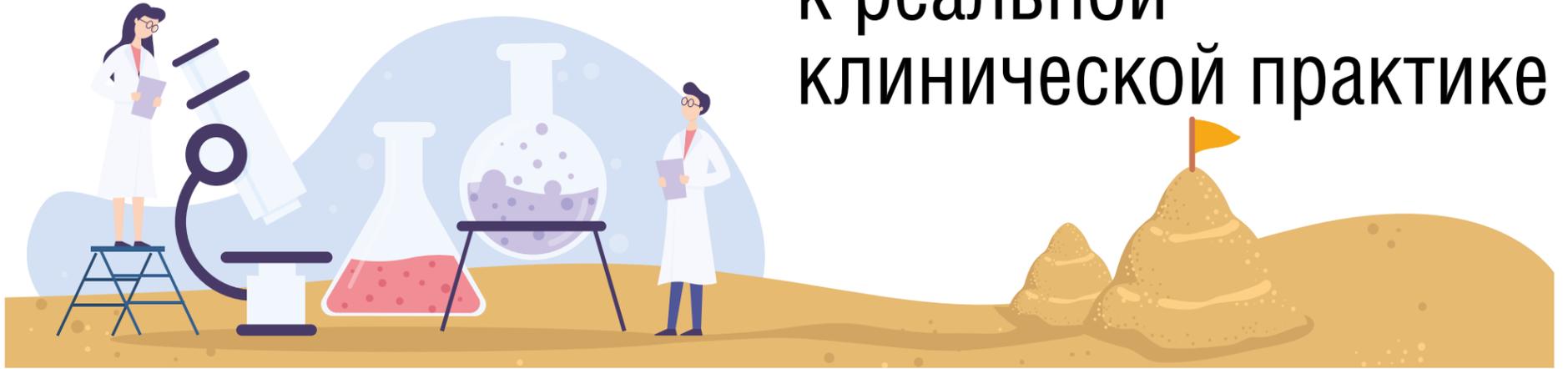
* действующее вещество – колекальциферол. ** лекарственная форма - таблетки, покрытые пленочной оболочкой. *** в РФ согласно данным ГРЛС РФ по состоянию на 13.06.2024. 1: ОХЛП Солигамма® № РУ № ЛП-№(003704)-(РГ-РУ). 2: Согласно данным ГРЛС РФ по состоянию на 13.06.2024. 3: Клинические рекомендации. Дефицит витамина D. Рабочая группа по разработке и пересмотру клинических рекомендаций под руководством Дедова И.И., Мельниченко Г.А. 2021. https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf. Дата обращения 02.07.24

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата.

Реклама

RU.SOL.24.01

Диабетический ландшафт — движение вперед: от экспериментов к реальной клинической практике



Рост распространенности сахарного диабета (СД) носит эпидемический характер. Даже самые смелые прогнозы оказываются ниже фактических цифр: например, сделанный в 2010 году на 2030-й реализовался на 10 лет раньше. К счастью, эндокринология не стоит на месте, предлагая все более совершенные методы диагностики, лечения и профилактики СД и его осложнений. Об этом шла речь на состоявшемся при поддержке ООО «Герофарм» симпозиуме под вынесенным в заголовок названием. Мероприятие проводилось в рамках V (XXX) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии».



Александр
Сергеевич
АМЕТОВ

Д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва



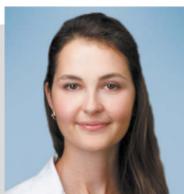
Татьяна
Леонидовна
КАРОНОВА

Д.м.н., зав. НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ, руководитель НИЛ клинической эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» и кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург



Игорь
Евгеньевич
МАКАРЕНКО

Руководитель медицинского департамента ГК «Герофарм», Москва



Екатерина
Алексеевна
ШЕСТАКОВА

Д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, главный научный сотрудник ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

МЕЧТА ДИАБЕТОЛОГА

По словам профессора А.С. Аметова, СД 2-го типа обладает сложным многофакторным патогенезом. Сегодня известно 11 основных дефектов, ведущих к его развитию, а именно:

- нарушения в β -клетках поджелудочной железы (снижение их функции и массы, а также секреции инсулина);
- снижение инкретинового эффекта;
- дефект α -клеток;
- нарушения на уровне центральной нервной системы (ЦНС), приводящие к усилению аппетита, симпатического тонуса и уменьшению утренней секреции дофамина;
- расстройство иммунной регуляции;
- нарушение микрофлоры толстой кишки;
- увеличение продукции глюкозы в клетках печени;
- сокращение периферической утилизации глюкозы в мышцах;
- усиление процесса липолиза в жировых клетках;
- возрастание скорости абсорбции глюкозы в желудке и (или) тонком кишечнике;
- увеличение реабсорбции глюкозы в почках.

Воздействовать на эти процессы можно с помощью агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1). Помимо надежного антигипергликемического действия данные сахароснижающие препараты (ССП) демонстрируют выраженные кардио- и нефропротективные свойства. Терапевтический потенциал арГПП-1 при СД 2-го типа таков, что в научной среде препараты данной группы образно называют «мечтой диабетолога». Они активируют гены, отвечающие за работу β -клеток (ГЛЮТ-2, ген глюкокиназы), снижают их апоптоз и улучшают функции (повышают чувствительность β -клеток к глюкозе, нормализуют отношение проинсулин/инсулин), уменьшают инсулинорезистентность (ИР), способствуют увеличению синтеза и секреции инсулина, подавляют избыточную выработку глюкагона, нормализуют натрийурез и диурез. А кроме того, помогают пациенту бороться с переданием и ожирением благодаря замедлению эвакуации пищи, усилению чувства сытости и снижению аппетита, уменьшая объем съеданного и массу тела.

Данные препараты препятствуют также развитию макро- и микрососудистых осложнений, оказывая положительные сердечно-сосудистые эффекты. В итоге происходит нормализация уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), индекса массы тела (ИМТ), артериального давления (АД), уменьшение или исчезновение альбуминурии, сокращение повреждений печени.

Сахарный диабет — один из основных драйверов статистики мировой летальности, причем треть смертей приходится на тех, кому нет и 60 лет

Эффекты арГПП-1 заметны и в периферических тканях, поскольку усиливаются сердечный выброс, кардио- и нейропротекция (при этом аппетит подавляется), уменьшается выработка глюкозы в печени, улучшаются чувствительность мышц к инсулину и эвакуация пищи из желудка. Применение препаратов арГПП-1 в клинической практике показало их хорошую переносимость и низкую частоту нежелательных явлений (НЯ).

А.С. Аметов привел в качестве примера семаглутид, который на 94 % гомологичен человеческому ГПП-1. В отношении гликемического контроля препарат демонстрирует эффективность, не зависящую от фоновой сахароснижающей терапии, длительности течения СД и исходной функции β -клеток. В рамках исследований SUSTAIN-1–5 целевой уровень $HbA_{1c} < 7\%$ достигался на терапии семаглутидом: у молодых на уровне 54–70 % для дозы 0,5 мг и 65–78 % — для 1,0 мг, у пожилых — на уровне 6–92 % для 0,5 мг и 67–86 % — для 1,0 мг.

Семаглутид на 26 % снижает риск МАСЕ (больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) у пациентов с СД 2-го типа. Исследование SUSTAIN-6 показало, что время до первого события увеличивается на 21 % при установленном сердечно-сосудистом заболевании (ССЗ) и на 56 % — при наличии факторов сердечно-сосудистого риска (ССР). Риск нефатального инфаркта при этом сокращается на 38 %, а нефропатии — на 36 %. Среднее систолическое АД (САД) в группе

семаглутида по сравнению с группой плацебо было на 1,3 мм рт. ст. ниже у получавших 0,5 мг и на 2,6 мм рт. ст. — у принимавших 1,0 мг препарата.

Семавик — это отечественный аналог семаглутида от российской компании «Герофарм». Рассказывая о препарате, профессор Аметов отметил, что, помимо пере-

численных эффектов, он способен менять парадигму лечения ожирения как одной из основных целей терапии СД 2-го типа. Это позволяет говорить о «мультидисциплинарности» семаглутида, значительно снижающего риск нефатального инсульта, цереброваскулярных и нефропатических осложнений, а также артериальной гипертензии (АГ).

«Мы должны гордиться тем, что сегодня отечественные фармкомпании могут влиять на простую ситуацию с диабетом в России, реализуя доступность инновационных препаратов для наших пациентов, — подчеркнул спикер. — В лечении СД 2-го типа делается акцент на необходимости снижения веса больных с ожирением, поскольку гипергликемия, диабет и нарушения жирового обмена тесно взаимосвязаны. Мы практически первыми в мире можем заявить о возможностях безлезна модифицирующей терапии, и семаглутид занимает здесь почетное место. Я привел лишь малую толику научных данных на эту тему и должен сказать, что мы находимся в самом начале этого фантастически интересного, перспективного пути».

РАСШИРЯЯ ПОКАЗАНИЯ

О способности ССП из группы арГПП-1 снижать риск развития инсульта рассказала профессор Т.Л. Каронова. Татьяна Леонидовна осветила многоцентровые исследования, а также представила результаты ранее проведенных и новых научных работ, выполняющихся в НМИЦ им. В.А. Алмазова, где в условиях эксперимента срав-

нили нейпропротективные свойства различных молекул семаглутида (Оземпик & Семавик) по отношению к метформину и группе контроля. Речь шла о моделировании ишемического инсульта у крыс стока Wistar, у которых после недельного курса терапии после выполнения ишемии сосудов головного мозга под контролем доплерографического исследования производилась оценка неврологического дефицита и степени некроза головного мозга.

Исследователи показали, что использование Семавика и Оземпика дает похожие результаты, а именно уменьшение объема повреждения головного мозга и выраженности неврологического дефицита, в отличие от метформина. Авторы исследования подчеркивают, что данные получены у животных без СД, а значит, эффект препаратов носит неглюкозозависимый характер. Было отмечено, что результаты нуждаются в подтверждении в условиях гипергликемии и клинической практики, в связи с чем запланировано дальнейшее изучение ССП.

«Хорошо известно, — продолжила спикер, — что использование арГПП-1 ассоциировано со снижением сердечно-сосудистого риска, включая риск нефатальных инфарктов. Однако сегодня все большее внимание уделяется поиску препаратов, способствующих снижению риска инсульта у больных СД в связи с его высокой распространенностью и инвалидизацией пациентов. Получены данные о положительном влиянии некоторых препаратов на риск ишемического и геморрагического инсульта. Однако для семаглутида такой эффект не был зарегистрирован. Результаты нашего исследования показали, что арГПП-1 (семаглутид) даже в условиях нормогликемии могут способствовать уменьшению объема повреждения головного мозга. Все это делает данную группу препаратов очень привлекательной для профилактики инсульта или уменьшения зоны повреждения не только у больных СД 2-го типа, но и, возможно, в будущем — у пациентов с предиабетом или ожирением, у которых частота ишемических инсультов также высока».

ЭВОЛЮЦИЯ ИНСУЛИНОВ

Еще недавно компания «Герофарм» была лидером на отечественном рынке только среди генно-инженерных инсулинов человека. Сейчас же ее портфель содержит практически все биосимиляры аналогов инсулина человека: гларгин, лизпро, аспарт. «Все дело в качестве жизни пациентов, которое улучшают наши инсулины благодаря достижению фармакокинетического профиля эндогенного инсулина, — заявляет руководитель медицинского департамента компании Игорь Евгеньевич Макаренко. — Каждый новый инсулин из линейки все больше приближается к естественным эндогенным инсулинам».

Это касается и биосимиляров сверхбыстрых инсулинов из портфеля «Герофарм»: сверхбыстрого аналога инсулина человека аспарт (РинФаст® Ник) и сверхбыстрого аналога инсулина человека лизпро (РинЛиз® Рапид). Они не только позволяют значительно улучшить гликемический контроль, но и дают пациенту дополнительную гибкость при выборе времени введения инсулина. По статистике, большинство (70 %) больных предпочитают делать это непосредственно перед едой или сразу после нее. Психологически это гораздо комфортнее, чем за полчаса до приема пищи, утверждает эксперт.

В портфеле компании имеются не только сверхбыстрые инсулины: «Мы накопили огромную экспертную базу по коротким инсулинам. У нас есть и длинные инсулины, и вообще вся линейка инсулинов, которые только возможны. Данную экс-



Ана Карина Элорца РОДРИГЕС
Д.м.н., генеральный директор департамента академического протектората Университета медицинских наук имени Уго Чавеса (Каракас, Венесуэла)



Федор ТАЙПЕ
Д.м.н., заместитель вице-министра ресурсов, технологий и регулирования, генеральный директор отдела закупок, хранения и распределения исходных материалов Министерства здравоохранения Венесуэлы

пертизу мы используем не только для биосимиляров, но также для наших оригинальных продуктов». Игорь Евгеньевич уточнил, что имеет в виду новую оригинальную разработку компании — инсулин сверхдлительного действия, который можно будет вводить всего 1 раз в неделю, что намного удобнее ежедневных инъекций. Доклинические исследования, в том числе на приматах, доказали его эффективность и безопасность. Клинические исследования стартовали в июне.

«Мир меняется, — сказал спикер, — и компания «Герофарм» идет в ногу со временем. Приступая к разработке наших биосимиляров, мы подробно и полностью изучаем инсулин, чтобы понимать механизм его действия, особенности всасывания. Очень важна оценка фармакокинетических моментов самой молекулы, а также прояснение наших представлений о том, как молекула попадает непосредственно в организм человека, как действует. Так будет и дальше. Эволюция инсулинов продолжится».

СПРИНТ РАДИ МАРАФОНА

Продолжительность жизни пациента с СД 2-го типа д.м.н. Е.А. Шестакова называет марафоном: «Отрадно, что этот марафон в последнее время становится все более длительным, и надо сделать его более качественным». Для этого необходимо назначать более интенсивное лечение с самого дебюта заболевания. Монотерапия метформинем, часто используемая у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа, не демонстрирует должной эффективности. Она хорошо работает на этапе предиабета, однако пациентам с манифестным СД 2-го типа ее не хватает.

В дебюте СД 2-го типа необходима комбинация препаратов, влияющих на разные параметры гликемии (уровень глюкозы плазмы крови натощак, постприандиальную гликемию, HbA_{1c}, вариабельность и др.). Согласно современным клиническим рекомендациям (КР) принципом гра-

мотного начала сахароснижающей терапии должна быть стартовая комбинация метформина с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (идПП-4). «Глиптины имеют преимущества в отношении сохранения инсулин-секреторной функции, — отметил докладчик. — Добавление к метформину оригинального идПП-4 эвоглиптина от компании «Герофарм» позволяет производить активный старт терапии с возможностью присоединения к ней и других комбинаций. Важно, что прием эвоглиптина ассоциируется с расширенным профилем безопасности, в первую очередь обеспечивает минимальный риск гипогликемии».

Екатерина Алексеевна рассказала об исследовании, продемонстрировавшем значимый эффект эвоглиптина по достижению и удержанию гликемического контроля и протективному действию на β-клетки у больных с неадекватным контролем СД 2-го типа, исходно получавших двойную терапию метформинем и дапаглифлозином. При добавлении эвоглиптина было показано дополнительное снижение уровня HbA_{1c}, а также улучшение состояния β-клеток, оцененное с использованием индекса НОМА-В.

«Мы привыкли думать, что чем дольше течет СД, тем меньше можно ожидать прироста этого показателя от той или иной терапии, — заметила Екатерина Алексеевна. — Однако полученные данные говорят о том, что добавление эвоглиптина к комбинации метформина и иНГЛТ-2 позволяет дополнительно сберечь функцию β-клеток, сохранив ее для последующих интенсификаций. Предлагаемый КР принцип более эффективного старта — это совершенно новая тактика, применяемая в дебюте СД 2-го типа. Нам действительно нужен спринт для оптимального марафона».

ВСЕ ФЛАГИ В ГОСТИ

В конгрессе принимали участие эндокринологи из всех регионов России, а также стран ближнего и дальнего зарубежья. Генеральный директор департамента академического протектората Университета медицинских наук имени Уго Чавеса Ана Карина Элорца Родригес (Каракас, Венесуэла) выразила признательность российским коллегам за сотрудничество. Она сказала, что венесуэльские врачи, ознакомившиеся с российской практикой лечения больных СД, остались под большим впечатлением от уровня развития российской эндокринологии: «В рамках соглашения о сотрудничестве между Россией и Венесуэлой в области здравоохранения и при поддержке компании «Герофарм» планируем запустить у себя программу для врачей общей практики по лечению диабета и обучению работе с такими больными. Мы хотим подготовить медицинских специалистов, повысить их квалификацию, чтобы обеспечить этой категории пациентов наилучшую медицинскую помощь».

Доктор Федор Тайпе — заместитель вице-министра ресурсов, технологий и регулирования, генеральный директор отдела закупок, хранения и распределения исходных материалов Министерства здравоохранения Венесуэлы поделился успешным опытом организации и внедрения новой системы распределения инсулинов в своей стране, а также рассказал о распределении инсулинов «Герофарм» в системе льготного обеспечения пациентов с СД и о планах локализации их производства в Венесуэле: «Мы рады плодотворному сотрудничеству наших братских стран, а также сотрудничеству с «Герофарм», вместе мы делаем все, чтобы обеспечить качественную поддержку пациентов с диабетом».

Римма Шевченко




Семавик® — единый кардиометаболический подход к лечению СД2

MACE*
↓26%¹



Semavik

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, Звенигородская ул., д. 9
Тел. (812) 703-79-75 (многоканальный)
Факс (812) 703-79-76
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru

*MACE or major adverse cardiac events – большие сердечно-сосудистые события
1. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481-1486.



Сахарный диабет и нарушения ритма сердца

Продолжаем публикацию обзора литературы по материалам зарубежных источников, посвященных связи между сахарным диабетом (СД), аритмиями и нарушениями проводимости сердца, — недостаточно изученному вопросу, особенно в отечественном научном сегменте. Начало статьи — в предыдущем номере газеты (№ 2 [18] за 2024 год, стр. 6 и 8).



Леонид
Юльевич
МОРГУНОВ

Д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФGAOU ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ», Москва

УДЛИНЕННЫЙ ИНТЕРВАЛ

Связь СД и нарушений ритма сердца (НРС) очевидна, хотя этому аспекту уделяется недостаточно внимания. Наиболее частая аритмия при СД — фибрилляция предсердий (ФП), хотя встречаются и другие нарушения ритма и проводимости. В частности, удлинение интервала QT играет этиологически важную роль в развитии жизнеопасных аритмий и становится фактором риска внезапной сердечной смерти (ВСС). При оценке связи между микрососудистыми осложнениями и длительностью интервала QT у госпитализированных японцев с СД 2-го типа ($n = 219$) с удлинением QT положительно ассоциировались женский пол ($p = 0,025$), продолжительность СД ($p = 0,041$), индекс массы тела (ИМТ) ($p = 0,0008$), систолическое артериальное давление ($p = 0,0011$) и инсулинотерапия ($p < 0,0001$). Пациенты с каждым из трех микрососудистых осложнений имели более длинный QT, чем больные без нейро- ($p = 0,0005$), ретино- ($p = 0,0019$) и нефропатии ($p = 0,0001$). По мере прогрессирования ретино- и (или) нефропатии, а также у лиц с множественными микрососудистыми осложнениями скорректированный интервал QT (QTc) становился длиннее ($p < 0,001$).

Удлинение QT увеличивает также сердечно-сосудистую смертность (ССС) при СД. Ретроспективное перекрестное исследование, проведенное в Саудовской Аравии, включало 782 пациента с удлинением интервала QT (распространенность 13 %). Участники характеризовались более старшим возрастом, более высоким ИМТ, большей длительностью СД, более низкими уровнями общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Кроме того, у них было больше случаев диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе артериальной гипертензии, чаще применялись инсулин, антигипертензивные препараты, петлевые и калийсберегающие диуретики.

Крупномасштабных эпидемиологических исследований связи между тяжелой гипогликемией (ТГ) и удлинением интервала QT при СД 2-го типа практически нет. Для оценки взаимосвязи этих двух параметров среди страдающих СД 2-го типа взрослых проводился проспективный когортный анализ пациентов без исходного удли-

нения QT, включенных в исследование ACCORD. Развитие ТГ оценивали в течение 24 мес. Из 8277 участников (средний возраст — 62,6 года, 38,7 % женщин; 62,8 % представителей европеоидной расы) у 324 зарегистрировано более одного эпизода ТГ (3,9 %). В среднем за 5 лет у 517 человек развилось удлинение интервала QT (6,3 %). У исследуемых с ТГ риск удлинения интервала QT был на 66 % выше (ОР 1,66; 95 % ДИ: 1,16–2,38). Частота этого события составила 10,3 % (27/261) и 14,3 % (9/63) среди участников с одним и двумя и более эпизодами ТГ соответственно. По сравнению с отсутствием ТГ ОР для пациентов указанных подгрупп составило 1,57 (95 % ДИ: 1,04–2,39) и 2,01 (95 % ДИ: 1,07–3,78) соответственно. Связь оставалась значимой у более молодых ($< 61,9$ года, ОР 2,63; 95 % ДИ: 1,49–4,64), но была незначительной среди лиц старшего возраста ($\geq 61,9$ года, ОР 1,37; 95 % ДИ: 0,87–2,17).



Для определения влияния спонтанной гипергликемии у взрослых с СД 1-го типа без ССЗ в анамнезе на вариабельность сердечного ритма (ВСР), реполяризацию миокарда и частоту аритмий 37 пациентам (17–50 лет, 19 мужчин; средняя длительность СД — 19,3 года) одновременно проводили амбулаторное холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 96 часов и непрерывный слепой мониторинг концентрации интерстициальной глюкозы. ВСР, длительность интервала QT и реполяризацию миокарда оценивали при гипергликемии (≥ 15 ммоль/л) и сравнивали с соответствующей эугликемией (5–10 ммоль/л) в другие сутки, отдельно днем и ночью. При дневной гипергликемии по сравнению с эугликемией средняя продолжительность QTc была равной 404 против 407 мс ($p = 0,263$). Во время же ночной гипергликемии в сравнении с эугликемией средняя длительность QTc составила 401 против 404 мс ($p = 0,13$). Таким образом, гипергликемия у больных СД 1-го типа без подтвержденных ССЗ не ассоциировалась с клинически значимыми аритмиями.

Высокая распространенность атеросклеротического поражения сердца у страдающих СД неизбежно ведет к росту частоты желудочковых аритмий (ЖА) и ВСС. Так, в исследовании 141 пациента с СД обоих типов

и 195 — без него наблюдалась значительная связь между уровнями гликированного гемоглобина — HbA_{1c} (8–10 %) и частотой возникновения спонтанной ЖА; при этом субоптимальный гликемический контроль и стойкая гипергликемия ассоциировались с более высоким риском ЖА.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ

В другом рандомизированном проспективном исследовании изучалась связь между эпизодами гипогликемии и ЖА у пациентов с СД 2-го типа и подтвержденными ССЗ. Участвовали 30 больных, получавших инсулин и/или препараты сульфаниламочевинной группы (СМ), а также имелась контрольная группа из 12 человек, принимавших сахароснижающие препараты (ССП), с низким риском гипогликемии. В группе инсулина и/или СМ наблюдалась высокая частота гипогликемии и ЖА по сравнению с контрольной. Можно предположить, что гипогликемия способна вызывать ЖА вслед-

за частоты НРС до настоящего времени полностью не изучены. Авторы клинических исследовательских протоколов сообщают об уменьшении частоты аритмий на фоне терапии иНГЛТ2 по сравнению с плацебо.

Для изучения влияния иНГЛТ2 на исходы НРС у пациентов с СД, СН или хронической болезнью почек (ХБП) в базах MEDLINE, Embase и ClinicalTrials.gov (до 2020 г.) проводился поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых пациенты распределялись в группы иНГЛТ2 или плацебо. Исходы включали инсульт, ФП, трепетание предсердий (ТП), ФП/ТП, желудочковую тахикардию (ЖТ) и остановку сердца. Из 4532 работ в метаанализ вошли 22 РКИ с общим количеством 52 115 пациентов со средним возрастом 63,2 года, из которых 33 747 (64,8 %) человек — мужчины. Применение иНГЛТ2 ассоциировалось с меньшим риском инсульта (ОР 0,32; 95 % ДИ: 0,12–0,85), ФП (ОР 0,82; 95 % ДИ: 0,70–0,96), ФП/ТП (ОР 0,82; 95 % ДИ: 0,71–0,95) и ЖТ (ОР 0,73; 95 % ДИ: 0,53–0,99), в то время как снижение риска ТП (ОР 0,83; 95 % ДИ: 0,58–1,17) и остановки сердца (ОР 0,83; 95 % ДИ: 0,61–1,14) не достигло статистической значимости.

Препараты из группы иНГЛТ2 обладают рядом плейотропных эффектов, однако их влияние на ФП остается неясным. В проспективном РКИ сравнивали действие иНГЛТ2 и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (идДПП4, iDPP-4) на рецидив ФП после катетерной абляции (КА). 80 пациентов с ФП и СД 2-го типа были рандомизированы в группы не зарегистрированных в РФ препаратов — тофоглифлозина (20 мг/сут) или анаглиптина 200 (мг/сут), стратифицированные в зависимости от диаметра левого предсердия и типа ФП. Первичным результатом был рецидив ФП через 12 мес после КА. Проанализированы истории болезни 70 пациентов (средний возраст — 70,3 ± 8,1 года; 48 мужчин; 30 человек с пароксизмальной ФП; 38 получавших тофоглифлозин). Рецидив ФП выявлен у 24 (34,3 %) больных, причем его частота была выше в группе анаглиптина, чем среди получавших тофоглифлозин: 15 из 32 (47 %) против 9 из 38 респондентов (24 %; $p = 0,0417$). Последний в сравнении с анаглиптином достиг большей степени подавления рецидивов ФП после КА у больных СД 2-го типа.

В исследовательском протоколе DECLARE-TIMI 58 изучались эффективность и безопасность дапаглифлозина по сравнению с плацебо у 17 160 пациентов с СД 2-го типа и известным атеросклеротическим ССЗ ($n = 6974$) либо множественными факторами риска их возникновения ($n = 10186$). Определяли влияние дапаглифлозина на первичное событие и общее количество событий ФП/ТП у участников с СД ($n = 1116$). Дапаглифлозин снижал риск ФП/ТП на 19 % (264 против 325 событий): 7,8 против 9,6 событий на 1000 пациенто-лет (ОР 0,81; 95 % ДИ: 0,68–0,95; $p = 0,009$). Уменьшение числа событий ФП/ТП не зависело от наличия этих НРС в анамнезе на исходном уровне (предыдущая ФП/ТП: ОР 0,79; 95 % ДИ: 0,58–1,09;

стие гиперстимуляции симпатической нервной системы либо удлинения интервала QT. Таким образом, СД может играть решающую роль в создании кардиальной уязвимости и (или) в качестве триггера ЖА помимо ее ожидаемого риска при ИБС.

ЖА и ВСС чаще всего возникают на фоне ИБС, кардиомиопатии и сердечной недостаточности (СН), а также у имеющих СД. Адекватная профилактика и лечение аритмий и ВСС ограничены из-за неполных знаний о механизмах, лежащих в их основе. Считается, что ВСС и ЖА являются причинами > 50 % смертей от ССЗ. При поиске в базах данных PubMed, Clarivate и Google Scholar опубликованных за последние 5 лет оригинальных работ, посвященных возможному влиянию различных ССП на ЖА, обнаружено 19 статей, в 9 из которых обсуждались антиаритмические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2, SGLT2). Результаты влияния ССП на ЖА/ВСС были неоднородными в зависимости от изучаемого фармакологического класса. Несмотря на впечатление о том, что иНГЛТ2 снижают распространенность ФП и ВСС, действие препаратов этой группы в отношении ЖА окончательно не доказано.

СН и СД повышают риск аритмий, но механизмы влияния иНГЛТ2 на снижение

отсутствие ФП/ТП: ОР 0,81; 95 % ДИ: 0,67–0,98; $p = 0,89$). Наличие атеросклеротического ССЗ (ОР 0,83; 95 % ДИ: 0,66–1,04) в сравнении с множественными риск-факторами (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,62–0,99; $p = 0,72$), как и анамнез СН (ОР 0,78; 95 % ДИ, 0,55–1,11) либо ее отсутствие (ОР 0,81; 95 % ДИ: 0,68–0,97; $p = 0,88$), не изменяли частоты ФП/ТП, имевших место при приеме дапаглифлозина. Более того, не наблюдалось изменения его эффекта в зависимости от пола, перенесенного ишемического инсульта, уровня HbA_{1c} , ИМТ, АД или расчетной скорости клубочковой фильтрации (для всех $p > 0,20$). Дапаглифлозин также снижал общее количество первичных и повторных событий ФП/ТП (337 против 432; ОР 0,77; 95 % ДИ: 0,64–0,92; $p = 0,005$).

Два независимых автора провели поиск рандомизированных двойных слепых исследований, сравнивавших иНГЛТ2 с плацебо у взрослых с СД 2-го типа или СН. Первичными исходами были случайные предсердные аритмии, ЖА и ВСС. Включены 34 РКИ с участием 63 166 пациентов (35 883 на иНГЛТ2 против 27 273 контрольных: средний возраст 53–67 лет, 63 % — мужчины). Период наблюдения варьировал от 24 недель до 5,7 года. Кумулятивная частота событий была низкой — 3,6, 1,4 и 2,5 на 1000 пациенто-лет для предсердных аритмий, ЖА и ВСС соответственно. Лечение иНГЛТ2 ассоциировалось со значительным снижением риска предсердных аритмий (ОШ 0,81; 95 % ДИ 0,69–0,95; $p = 0,008$) и исхода ВСС (ОШ 0,72; 95 % ДИ 0,54–0,97; $p = 0,03$) по сравнению с контролем. Не отмечалось существенной разницы в частоте возникновения ЖА и ВСС между группами.

Влияние канаглифлозина на частоту ФП/ТП оценивалось в объединенном анализе исследований CANVAS и CREDENCE. Участники с СД 2-го типа и высоким риском ССЗ либо ХБП были рандомизированы на группы канаглифлозина или плацебо. Изучали воздействие препарата на частоту первичных событий ФП/ТП и осложнений, связанных с ними (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, госпитализация по поводу СН). Канаглифлозин не оказывал заметного влияния на ФП/ТП (ОР 0,82; 95 % ДИ: 0,67–1,02) по сравнению с плацебо, однако анализ подгрупп показал возможное уменьшение частоты ФП/ТП у пациентов без ФП/ТП в анамнезе (ОР 0,78; 95 % ДИ: 0,62–0,99). Канаглифлозин ассоциировался со снижением частоты связанных с ФП/ТП осложнений (ОР 0,74; 95 % ДИ: 0,65–0,86). Метаанализ 5 исследований иНГЛТ2 показал снижение частоты событий ФП/ТП на 19 % (ОР 0,81; 95 % ДИ: 0,72–0,92). Существенного влияния на частоту событий ФП/ТП продемонстрировать не удалось.

С целью выявления связи терапии иНГЛТ2 с исходами аритмий выполнен метаанализ РКИ из баз данных Embase, PubMed, Web of Science, MEDLINE, The Cochrane Library и JAMA. Конечные результаты включали ФП, ТП, ФП/ТП, ФЖ, ЖТ, ФЖ/ЖТ и брадикардию. Из 1725 работ отобрано 9 с 10 344 участниками с периодом наблюдения 4–52 недели (средний возраст 68,27 года, 69,62 % — мужчины). По сравнению с плацебо иНГЛТ2 снижали частоту ФП на 37 % (ОР 0,63; 95 % ДИ: 0,45–0,87; $p < 0,05$) и ФП/ТП — на 34 % (ОР 0,66; 95 % ДИ: 0,49–0,90; $p < 0,05$). Таким образом, подтвердилось, что иНГЛТ2 могут уменьшать риск аритмий, особенно ФП.

В одном из крупных исследовательских протоколов определялось влияние иНГЛТ2 на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Пациенты с СД, зарегистрированные в период с января 2018

по декабрь 2019 г. в федеральной базе данных электронных медицинских карт, находились под наблюдением на протяжении двух лет. В целом 131 189 участников получали иНГЛТ2, 2 692 985 — не получали таковых. Кроме того, были выделены две группы по 131 188 пациентов. Назначение иНГЛТ2 ассоциировалось со значительно более низким риском смертности от всех причин (СОВП) (ОР 0,61; 95 % ДИ: 0,58–0,64), остановки сердца (ОР 0,70; 95 % ДИ: 0,63–0,78), ФП (ОР 0,81; 95 % ДИ: 0,76–0,84), а также совокупности случаев ЖТ/ФЖ и сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,76; 95 % ДИ: 0,71–0,81). Не было существенных различий в отношении ЖТ/ФЖ (ОР 0,94; 95 % ДИ: 0,88–1,00), при этом использование препаратов этой группы не ассоциировалось с уменьшением риска ЖА.

Метаанализ связи между применением иНГЛТ2 и риском ФП у пациентов с СД 2-го типа, СН или ХБП в базах PubMed, Embase и ClinicalTrials.gov включал 20 РКИ с участием 63 604 пациентов. В качестве иНГЛТ2 назначались дапаглифлозин (7 исследований, 28 834 пациента), канаглифлозин (7 исследований, 17 440 пациентов), эмпаглифлозин (5 исследований, 9082 пациента) и эртуглифлозин (одно исследование, 8246 пациентов). Наблюдение длилось от 24 до 202 недель. Терапия иНГЛТ2 была связана со значительным уменьшением риска ФП (ОШ = 0,82; 95 % ДИ: 0,72–0,93; $p = 0,002$) по сравнению с контролем. Не обнаружено существенных различий в частоте инсульта

У больных сахарным диабетом с нарушениями ритма хорошо зарекомендовали себя препараты из группы иНГЛТ2, обладающие высокой антиаритмической эффективностью и наибольшей доказательной базой аритмогенного действия

в группах иНГЛТ2 и контроля (ОШ = 0,99; 95 % ДИ: 0,85–1,15; $p = 0,908$). Метаанализ показал, что прием иНГЛТ2 ассоциирован с более низким риском возникновения ФП, но не оказывает существенного влияния на вероятность инсульта у пациентов с СД 2-го типа и без него.

Хотя иНГЛТ2 ассоциируются с наиболее выраженным и постоянным снижением частоты случаев ФП/ТП, этот клинический феномен не сопровождается подобным значимым эффектом в отношении инсультов. Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП1, гаGLP-1) в отличие от иНГЛТ2 не смогли продемонстрировать снижения частоты впервые возникших ФП/ТП в большинстве отчетов.

С целью сравнительной оценки эффективности иНГЛТ2 и аГПП1 в снижении риска ФП/ТП у больных СД 2-го типа проводился поиск соответствующих исследований в базах данных PubMed, Embase и ClinicalTrials.gov. Включались все РКИ, в которых сопоставлялись эффекты иНГЛТ2 и аГПП1 между этими фармагруппами или с плацебо у больных СД 2-го типа. Выявлено 36 РКИ, включавших 85 701 участника. По сравнению с плацебо как иНГЛТ2 (ОР 0,82; 95 % ДИ: 0,68–0,99), так и аГПП1 (ОР 0,86; 95 % ДИ: 0,76–0,97) достоверно снижали риск ФП/ТП; при сопоставлении между ними не наблюдалось никаких различий. Препараты аГПП1 длительного дей-

ствия в большей степени ассоциировались со снижением частоты ФП/ТП по сравнению с плацебо.

Остается неясным, могут ли другие ССП уменьшать вероятность ФП/ТП. Поиск в PubMed, Embase и The Cochrane Library выполненных до 2020 г. исследований, в которых ФП/ТП были конечными точками с периодом наблюдения не менее одного года, выявил 5 работ, соответствующих указанным критериям (9 ССП, включая тиазолидиндион — ТЗД, метформин, препарат СМ, инсулин, иДПП4, аГПП1, иНГЛТ2, ингибитор α -глюкозидазы; всего 263 583 больных СД 2-го типа). Выяснилось, что аГПП1 существенно снижали число случаев ФП/ТП по сравнению с метформинном (ОШ 0,17; 95 % ДИ: 0,04–0,61), производными СМ (ОШ 0,23; 95 % ДИ: 0,07–0,73) и инсулином (ОШ 0,20; 95 % ДИ 0,07–0,86).

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ТЗД способны оказывать защитное действие по отношению к ФП. Метаанализ электронных баз данных до 2016 г. включал 346 записей, посвященных этой проблеме; в окончательный анализ вошли 3 РКИ и 4 обсервационных исследования с участием 130 854 пациентов с СД. Анализ показал, что у получавших ТЗД риск ФП был на примерно на 30 % ниже по сравнению с контрольной группой (ОШ 0,73; 95 % ДИ: 0,62–0,87, $p = 0,0003$). Эта ассоциация последовательно регистрировалась как для впервые развившейся (ОШ = 0,77, $p = 0,002$), так и относительно рецидивирующей (ОШ = 0,41; $p = 0,002$) ФП при применении пиоглитазона (ОШ = 0,56; $p = 0,04$), но не росиглитазона (ОШ = 0,78, $p = 0,12$). Связь между назначением ТЗД и частотой ФП не была достоверной при объединенном анализе трех РКИ (ОШ 0,77; 95 % ДИ: 0,53–1,12, $p = 0,17$), но оказалась таковой в объединенном анализе четырех обсервационных исследований (ОШ 0,71, $p = 0,0003$). Следовательно, ТЗД могут обеспечивать защиту от возникновения ФП при наличии СД.

Чтобы получить представление о сердечно-сосудистых эффектах метформина и СМ, сравнили частоту возникновения ФП, инсульта, ССС и СОВП у принимавших метформин и препарат СМ при СД 2-го типа. Ретроспективное популяционное когортное исследование пациентов с СД 2-го типа, находившихся на монотерапии препаратом СМ (36 228 участников) или метформинном (72 456 человек) с 2000 по 2019 г., продемонстрировало более высокую вероятность ФП, инсульта, ССС и СОВП в первой группе; наибольшему риску подвергались мужчины и пациенты старше 65 лет независимо от половой принадлежности.

В наблюдательном исследовательском протоколе с использованием базы данных IBM MarketScan Medicare сравнивали метформин с другими пероральными противодиабетическими средствами (СМ, ТЗД, иДПП4, аГПП1 и др.), исключив пациентов с предшествующими ФП, ЖТ или ФЖ. Выявили 190 180 больных на монотерапии метформинном, 241 917 — препаратами СМ, 99 050 — иДПП4, 88 258 — ТЗД и 26 380 — аГПП1. У получавших метформин риск всех типов аритмии значительно снизился относительно подгруппы препаратов СМ. Наиболее заметным эффектом метформина по сравнению с СМ было уменьшение частоты ЖТ/ФЖ на 34 % ($p = 0,01$). В сравнении с иДПП4 метформин ассоциировался со значительным снижением риска ФП, ТП или других наджелудочковых аритмий и брадикардии с сокращением частоты возникновения примерно на 10 % для каждой категории событий ($p < 0,01$). По сравнению с ТЗД при использовании метформина существенно снижалась

вероятность ФП и ТП или наджелудочковой аритмии. Монотерапия метформинном приводила к выраженному снижению риска предсердных аритмий (включая ФП) относительно трех из четырех препаратов сравнения, а также к существенному уменьшению частоты ЖА по сравнению с производными СМ.

В ретроспективном когортном исследовании баз данных пяти крупных штатов за 1999–2010 гг., охваченных Медикейд (Medicaid) — федеральной и поштатной программой американского здравоохранения, которая помогает оплачивать медицинские расходы малоимущим, инвалидам, детям из бедных семей и другим социально незащищенным категориям населения, — изучалась связь между приемом производных СМ и статистикой ВСС и ЖА (ВСС/ЖА) в амбулаторных условиях. За 176 889 человеко-лет лечения препаратами СМ выявлено 632 события ВСС/ЖА (у 50,5 % зарегистрирована ВСС) при общем показателе заболеваемости 3,6 на 1000 человеко-лет. По сравнению с глипизидом ОР для ВСС/ЖА составило 0,82 (95 % ДИ: 0,69–0,98) для глибурида и 1,10 (95 % ДИ: 0,89–1,36) — для глимепераида. Лечение глибуридом может быть ассоциировано с меньшим риском ВСС/ЖА, чем назначение глипизида. Это соответствует данным небольшого клинического исследовательского протокола, авторы которого исходили из предположения о том, что глибурид может сократить число ЖТ и изолированных желудочковых экстрасистол.

Системный обзор обсервационных исследований связи производных СМ и других ССП с риском развития ЖА (ЖТ, ФЖ и экстрасистол), остановки сердца и ВСС у больных СД 2-го типа выявил в базах MEDLINE, Embase, CINANL Plus, CENTRAL и ClinicalTrials.gov 17 соответствующих работ (1 607 612 пациентов). Использование препаратов СМ ассоциировалось с более высокой вероятностью аритмий по сравнению с иДПП4 (ОР 1,52; 95 % ДИ: 1,27–1,80) и более частым развитием ЖА в сравнении с метформинном (ОР 1,52; 95 % ДИ: 1,10–2,13).

Интервал QT у пациентов с СД 2-го типа, получавших глибурид, оказался значительно длиннее, чем у находившихся только на диете; препарат увеличивал дисперсию интервала QT по сравнению с метформинном. Производные СМ имеют наибольший риск гипогликемии, которая считается проаритмическим событием, ассоциированным с ЖТ, трепетанием желудочков типа «пируэт» и внебольничной остановкой сердца (ВОС). Тем не менее, поскольку гипогликемия встречается часто, а ВОС — значительно реже, одна лишь аномальная реполяризация не может объяснить гипогликемию как причину внезапной смерти. На фоне глибурида ФЖ возникает реже — с частотой, эквивалентной таковой у пациентов без СД. В модели логистической регрессии, скорректированной с учетом небольшого набора ковариантов, воздействие препаратов группы СМ ассоциировалось с уменьшением частоты ВОС по сравнению с не принимавшими их пациентами. Несколько небольших экспериментальных и наблюдательных исследований показывают, что глибурид способен уменьшать число ЖА, не зависящих от снижения уровня глюкозы.

Таким образом, у больных с нарушениями ритма и СД иНГЛТ2 представляются обладающими достаточно высокой антиаритмической эффективностью и имеющими наибольшую доказательную базу в отношении аритмогенного действия. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния ССП на механизмы нивелирования или возникновения аритмий. 

Выдающийся физиолог-эндокринолог Василий Яковлевич Данилевский

Вклад академика В.Я. Данилевского (1852–1939) в развитие эндокринологии в нашей стране трудно переоценить. Под его руководством были изготовлены первые в СССР образцы человеческого инсулина, создана исследовательская и производственная база эндокринологической промышленности. Все это позволило спасти жизни десятков тысяч пациентов.

СЕМЕЙНАЯ КОЛЫБЕЛЬ

13 января 1852 года у часовых дел мастера, изобретателя-самоучки из Харькова Якова Данилевского родился сын Василий. Семья была большая: четыре сына и три дочери. И, видимо, отцовская тяга к наукам и изобретательству передавалась по наследству, если из семи детей Данилевских трое стали известными учеными.

Константин (1857–1914), родившийся через 5 лет после Василия, окончил медицинский факультет Харьковского университета. Еще будучи студентом, участвовал в русско-турецкой войне 1877–78 годов в составе Красного Креста. Заведовал в Харькове дифтерийной больницей (правда, всего три месяца). После защиты диссертации и стажировки в Германии преподавал в своей альма-матер электротерапию в звании приват-доцента. Одновременно занимался изобретательством, был одним из пионеров воздухоплавания! А примером ему служили старшие братья — Александр (1838–1923) и Василий, вслед за которыми младший и выбрал своим поприщем медицину.

Между Александром и Василием было 14 лет разницы. Когда 13-летний Вася учился в гимназии № 2 в Казани, куда в 1865 году переехала семья Данилевских, 27-летний Александр уже служил профессором кафедры медицинской химии и физики, которую сам же и организовал. Причем это была первая в Европе и России кафедра биохимии — науки, одним из основоположников которой по праву считают А.Я. Данилевского. Он также руководил кафедрами физиологии, фармакологии и физиологической химии Казанского университета. Похоже, что интерес к эндокринологии Василию Данилевскому привил именно старший брат Александр, получивший в 1863 году степень доктора медицины за диссертацию «О специфически действующих телах натурального и искусственного соков поджелудочной железы».

СТУДЕНЧЕСКИЕ ГОДЫ

Окончив в 1868 году гимназию с золотой медалью, Василий Данилевский мечтал о медицинском факультете Казанского университета. Того самого, где преподавал его старший брат. Однако вчерашнего гимназиста туда не приняли: мал еще для студента, всего 16 лет! Пришлось целый год посещать вольнослушателем лекции на математическом отделении физико-математического факультета того же университета. В 17 лет мечта стать студентом-медиком исполнилась, но целеустремленный юноша продолжил изучать физику и математику. При этом он серьезно увлекался музыкой, великолепно играл на рояле!

В сентябре 1870 года студенту Данилевскому пришлось по семейным обстоятельствам перевестись из Казанского университета в Харьковский. Здесь он буквально заболел физиологией. В 1871 году второкурсник Данилевский написал свою первую научную работу о биохимии работающих и отдыхающих мышц, за которую факультет наградил его золотой медалью. Многообещающее начало, согласитесь! Но ведь и учителя у Данилевского были



В.Я. Данилевский направил свою энергию на служение «одной из основных наук медицинского курса — физиологии»

выдающиеся: ректор Харьковского университета физиолог Иван Петрович Щёлков (1833–1909), один из основоположников гигиены как науки Аркадий Иванович Якобий (1827–1907), знаменитый хирург Вильгельм Федорович Грубе (1827–1898).

Яркий образ В.Я. Данилевского — выдающегося ученого и врача — Булгаков использовал как прототип профессора Преображенского в повести «Собачье сердце»

ПРОФЕССОР КАФЕДРЫ

Окончив с отличием медицинский факультет Харьковского университета в декабре 1874 года, Василий Яковлевич был принят ординатором в лабораторию химического анализа факультетской хирургической клиники профессора В.Ф. Грубе. Через год сдал экзамены на степень доктора медицины, которой и удостоился в 1877 году после защиты диссертации, выполненной на базе физиологической лаборатории профессора И.И. Щёлкова, где Данилевский тоже трудился не покладая рук. Тема научной работы звучала так: «Исследования по физиологии головного мозга».

Получив после защиты диссертации грант на кафедре физиологии, Данилевский отправился в двухлетнюю научную командировку в Европу — университеты Вюрцбурга, Эрлангена и Лейпцига. Особенно ценный опыт молодой ученый получил в лабораториях немецкого физиолога Карла Фридриха Вильгельма Людвига (1816–1895), основателя собственной научной школы, исследователя сердечно-сосудистой системы, почек, лимфы, слюнных желез, и французского физика и физиолога Жака-Арсена Д'Арсонваля (1851–1940), одного из отцов биофизики, которой вслед за 25-летним Василием увлекся и его младший брат, 20-летний Константин, тогда еще студент.

По возвращении в Российскую империю 15 февраля 1880 года Данилевский вступил в должность доцента кафедры зоофизиологии Харьковского ветеринарного университета, а затем, вернувшись в Харьковский университет, служил там доцен-

том и с 1883 года — экстраординарным профессором кафедры зоологии (а фактически физиологии). Молодой профессор читал лекции по сравнительной физиологии на отделении естественных наук, а также по анатомии и общей гистологии.

В 1883 году ученый побывал в Женеве у профессора Карла Фогта (1817–1895), автора знаменитых «Физиологических писем». Эта поездка оставила неизгладимый след в памяти Данилевского и его судьбе. Именно Фогт, а не Дарвин, заявил, что человек произошел от обезьяны. Фогту также принадлежат слова о том, что мозг производит мысль, как печень желчь, обыгранные И.С. Тургеневым в романе «Отцы и дети». Ученый ссорился с Карлом Марксом, дружил с Фридрихом Энгельсом и Александром Герценом, написавшем о Фогте, что тот прожил жизнь «нигде не отставая, везде в первом ряду». Это касалось и столь любимой Карлом Фогтом физиологии, в которой он считался непререкаемым авторитетом. Данилевскому было чему поучиться у старшего коллеги — не только в научном плане, но и по части свободомыслия. Вернувшись из заграничной поездки в 1884 году, Василий Яковле-

вич организовал собственную лабораторию сравнительной физиологии на естественном отделении физико-математического факультета Харьковского университета.

Через два года Данилевского избрали профессором кафедры нормальной физиологии уже медицинского (а не физико-математического) факультета Харьковского университета, где до 1909 года, а затем с 1917 по 1921 год продолжилась его научная и педагогическая деятельность. Восьмилетний перерыв был связан с запретом читать лекции в университете, наложенным на Данилевского министром народного просвещения Львом Аристовичем Кассо за то самое подхваченное в Швейцарии свободомыслие.

О так называемом деле Кассо, которое привело к массовым увольнениям университетской профессуры, мы уже писали в статье о Василии Дмитриевиче Шервинском, стоявшем у истоков клинической эндокринологии (№ 1 [05]/2021) и покинувшем кафедру Московского университета в 1912 году на долгие 5 лет. Но Данилевский был отлучен от возможности проводить исследования и преподавать на три года дольше! Запрет на преподавание касался и открытого Данилевским в 1910 году Женского медицинского института, где он стал директором и заведовал кафедрой физиологии. Вернуться к тому, что составляло смысл его жизни, ученый смог после февральской революции 1917 года, когда опального профессора пригласили читать курс физиологии, а затем и заведовать соответствующей кафедрой Харьковского медицинского института.

ПАЛЬМА ПЕРВЕНСТВА

По инициативе Данилевского в 1927 году открылась первая в СССР эндокринная клиника, а за 8 лет до того, в 1919-м, тоже по инициативе Василия Яковлевича, Харьковским медицинским обществом было основано первое в стране учреждение эндокринологического профиля — Органотерапевтический институт, ныне Институт проблем эндокринной патологии АМН Украины им. В.Я. Данилевского, который тот возглавлял на протяжении 20 лет до самой смерти.

В 1923 году в этом институте, в лаборатории В.Я. Данилевского и под его руководством, эндокринолог Виктор Моисеевич Коган-Ясный (1889–1958) впервые в СССР получил препарат инсулина, который стал применяться в клинической практике.

С именем Данилевского связано создание исследовательской и производственной основы эндокринологической промышленности в Советском Союзе. Так, например, ученый разработал и внедрил методы изготовления спиртоводных вытяжек на базе созданной в 1927 году биохимической лаборатории, после чего в 1928–1932 годах появились еще три — фармакотерапевтическая, гематомикроскопическая и патоморфологическая. На базе биохимической лаборатории впоследствии возник гормонохимический отдел (гормонохимическая лаборатория), где разрабатывались методы получения гормонов.

Научная деятельность академика В.Я. Данилевского имела широкое международное признание. Он был избран действительным членом немецкой Академии наук, членом морфологического и физиологического общества при Венском университете, почетным членом Общества патологов при Институте Пастера в Париже, Общества тропической медицины в Лондоне.

Василий Яковлевич оставил обширное литературное наследие. Его перу принадлежат книги «Труд и жизнь», «Труд и отдых», «Жизнь и солнце», «Врач и его призвание» и другие. На протяжении многих лет Данилевский был редактором журнала «Врачебное дело» и соредктором «Русского физиологического журнала им. Сеченова». Столь яркий образ выдающегося ученого и врача Михаил Булгаков использовал в качестве прототипа профессора Преображенского в повести «Собачье сердце».

Выдающийся ученый прожил долгую жизнь — 87 лет. Хотя ушел он из нее 85 лет назад, в интернете и сегодня вовсю гуляют афоризмы Данилевского (не говоря уже о высказываниях профессора Преображенского, многие из которых Булгаков подслушал у Василия Яковлевича). Например, такой: «Алкоголь — вполне надежное средство, когда требуется поубавить ума». Или такой: «Европа в отношении России всегда была столь же невежественна, сколь и неблагодарна». Грустное наблюдение человека, набравшегося знаний в этой самой Европе... 🇷🇺

Генетика остеопороза и редких заболеваний скелета

Заболевания костей скелета и суставов ведут к потере трудоспособности и инвалидности, заметно ухудшая качество жизни пациентов. О том, как не допустить этого, эксперты говорили на симпозиуме «Генетика остеопороза и редких заболеваний скелета», прошедшем при поддержке компании «АстраЗенека» на полях V (XXX) национального конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии».



Рита Игоревна ХУСАИНОВА

Д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории геномной медицины ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва



Наталья Юрьевна КАЛИНЧЕНКО

К.м.н., ведущий научный сотрудник Института детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии ИВИДПО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва



Моинальдин АЛЬ-САИЕД

Д.м.н., клинический генетик Специализированной больницы и исследовательского центра короля Фейсала, профессор генетики Университета Аль-Фейсала, Эр-Рияд, Саудовская Аравия

сорциумы, в рамках которых проводились полногеномные исследования ассоциаций. Российские генетики тоже участвовали в крупной работе консорциума GEFOS по изучению генетических факторов развития остеопороза, в которое были вовлечены 30 тыс. человек из 33 стран.

В ходе исследования выяснилось, что обнаруженные генетические варианты зачастую располагались вне генов, вовлеченных в костную биологию. Всего было идентифицировано 56 генетических локусов, ассоциированных с низким уровнем МПКТ, причем 14 из них были связаны еще и с переломами. Сложность изучения генетики остеопороза состоит в том, что его распространенность широко варьирует, достигая 5–10-кратных различий между географическими регионами. Вероятно, это обусловлено наследственным характером параметров скелета, региональными особенностями питания, физической активности и генетической структуры популяций.

Сегодня разрабатываются новые биоинформационные инструменты, чтобы повысить эффективность использования генетических маркеров. Один из самых перспективных — полигенная шкала оценки риска, позволяющая собирать соответствующую информацию на основе большого количества генетических вариантов, обеспечивая кумулятивный анализ предрасположенности человека к заболеванию. Имеется в виду оценка относительного риска (ОР), использующаяся в исследованиях типа «случай — контроль». Метод полигенной оценки риска (PRS или PGS) разработан для агрегирования эффектов ДНК-вариантов, так как отдельные локусы имеют небольшой эффект.

Метод PRS считается перспективным еще и потому, что позволяет стандартизировать инструменты анализа, использовать централизованные онлайн-ресурсы для расчета оценок полигенного риска, вводить поправки на этническое происхождение, что может повысить точность индексов полигенного риска многофакторных заболеваний. Эффективность PRS можно также улучшить, включая информацию о других признаках: биомаркерах, связанных с данной патологией, клинических факторах риска и переменных окружающей среды, которые могут влиять на вероятность развития заболевания.

Анализ полигенного риска при остеопорозе сейчас проводится в лаборатории геномной медицины НИИ персонализированной медицины, сообщила Р.И. Хусаинова. Его дизайн предполагает репликацию GWAS в рамках консорциума GEFOS по поиску генетических маркеров остеопороза и анализ генов-кандидатов 150 локусов, ассоциированных с переломами и низким уровнем МПКТ у 987 женщин из Волго-Уральского региона России (средний возраст — 61,9, русских — 67 % и татар — 33 %). Использование генетических маркеров позволило бы проводить

раннюю диагностику еще до развития осложнений в виде переломов и начинать лечение на более ранних стадиях, когда легче достичь результата. Но, несмотря на впечатляющие успехи в изучении генетики остеопороза, нигде в мире генетические предикторы не включены в клинические рекомендации в качестве диагностических маркеров этого заболевания. Их еще предстоит выявить.

Для этого необходимо анализировать более редкие полиморфные варианты, и не только однонуклеотидные — следует проводить секвенирование генома. А для оценки результатов нужно разработать новые инструменты статистического анализа, активно применяя нейросетевые методы и машинное обучение, объединяющие не только данные геномного профилирования, но и клинические предикторы.

ФОРМЫ ГИПОФОСФАТАЗИИ

В отличие от остеопороза гипофосфатазия (ГФФ) — это наследственное прогрессирующее метаболическое (рахитоподобное)

заболевание, обусловленное мутациями в гене *ALPL*, кодирующем неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы (ЩФ), что приводит к снижению ее активности. О ГФФ в практике детского эндокринолога рассказала кандидат медицинских наук Н.Ю. Калининко.

В норме ЩФ расщепляет неорганический пирофосфат (PPi) до неорганического фосфата (Pi), который при соединении с кальцием (Ca²⁺) формирует кристаллы гидроксиапатита. Синтез последнего при ГФФ нарушается, и происходит накопление PPi — сильного ингибитора процесса минерализации костной ткани. Нарушение формирования кристаллов гидроксиапатита влечет за собой скелетную гипоминерализацию, нарушение формирования костей, их деформацию, костно-мышечные нарушения, снижение темпов роста, приводящее к низкорослости. Нарушается формирование грудной клетки с гипоплазией легких и развитием дыхательной недостаточности (ДН). Происходит преждевременное сращивание костей черепа (краниосиноз), повышается внутричерепное давление, возникает поражение центральной нервной системы (ЦНС). Из-за нарушения утилизации кальция и фосфора в костях развиваются гиперкальциемия, гиперфосфатемия и гиперкальциурия, приводящие к повреждению почек (нефрокальцинозу). Пациенты страдают хронической болью с воспалительными явлениями на фоне образования кристаллов PPi, хондрокальциноза, псевдоподагры и остеоартропатии.

Причинами снижения активности ЩФ (кроме ГФФ) также могут стать прием ряда препаратов (глюкокортикостероидов, бифосфонатов, фибратов, химиотерапия),

Окончание на с. 12 >>>

В ПОИСКАХ МАРКЕРОВ

Остеопороз — широко распространенное многофакторное возраст-ассоциированное заболевание из группы метаболических остеопатий со снижением минеральной плотности костей и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к переломам с последующей инвалидизацией и даже преждевременной смерти. Нередко именно переломы становятся первым признаком остеопороза, главная опасность которого заключается в бессимптомном течении.

Генетика остеопороза изучается с 1990-х. Новая эра открытий наступила с началом исследований полногеномных ассоциаций (GWAS) полиморфных вариантов генов-кандидатов остеопороза с переломами на его почве и низким уровнем минеральной плотности костной ткани (МПКТ). В результате поиска среди сотен тысяч однонуклеотидных полиморфных вариантов удалось идентифицировать новые локусы, не обнаруженные ранее, сообщила доктор биологических наук Р.И. Хусаинова. С 2007 года для изучения генетики остеопороза были созданы международные кон-

ЧТО СДЕРЖИВАЕТ ЕГО?

ГИПОФОСФАТАЗИЯ

РАННЯЯ ПОТЕРЯ ЗУБОВ

ПРОБЛЕМЫ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

ДЕФОРМАЦИЯ СКЕЛЕТА

НЕОБЪЯСНИМАЯ БОЛЬ

НЕДОСТАТОК РОСТА

ИСКРИВЛЕНИЕ НОГ

УЗНАТЬ БОЛЬШЕ О ПРОГРАММЕ ДИАГНОСТИКИ

НИЗКАЯ ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА

ГЛАВНЫЙ МАРКЕР ЗАБОЛЕВАНИЯ¹

1. Нарушение обмена фосфора (Гипофосфатазия). Клинические рекомендации 2023. Электронный ресурс https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/770_1 Дата обращения 21.08.2024.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
 ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»,
 123100, город Москва,
 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, строение 1.
 Тел.: +7 (495) 799-56-99, www.astrazeneca.ru
 RU-22025. Дата одобрения: 22.08.2024. Дата истечения: 21.08.2026.

Генетика остеопороза и редких заболеваний скелета

<<< Окончание, начало статьи на с. 11

сопутствующие заболевания (гипотиреоз, цинга, целиакия, болезнь Вильсона, анемия, злокачественные новообразования, множественная миелома и др.), голодание или диета с сильным ограничением калорий, аортокоронарное шунтирование, обширная травма, обширное оперативное вмешательство, трансфузия, сепсис, полиорганная или печеночная недостаточность и др.

Гипофосфатазия может проявиться внутриутробно, в детстве или во взрослом возрасте. В зависимости от этого различают несколько ее форм:

- **Перинатальная (летальная)** — развивается внутриутробно с УЗИ-признаками в виде деминерализации скелета, укорочения и деформации конечностей. Уже при рождении наблюдаются выраженные деформации скелета, ДН, витамин В₆-зависимые судороги.
- **Инфантильная (младенческая, возникающая до 6 месяцев жизни)** — проявляется в низких темпах роста с первого месяца жизни, частых срыгивани-

ях и пневмониях, задержке моторного развития (ребенок сидит с 9 месяцев, ходит с 1,5 года), молочные зубы появляются с 11 месяцев. Пациенты поступают с жалобами на низкий рост, раннее выпадение зубов, быструю утомляемость, нарушение походки.

- **Детская** — выражается в низкорослости, позднем начале самостоятельной ходьбы, прогрессирующем искривлении ног с этого момента, деформации грудной клетки, переваливающейся («утиной») походке, быстрой утомляемостью и низкой толерантностью к нагрузкам, болям в ногах, переломах костей, «лягушачьем животе», рахитических четках, раннем выпадении зубов. Рентгенологические признаки инфантильной и детской форм ГФФ — нерегулярное окостенение метафизов, зоны остеосклероза, участки пониженной плотности.
- **Взрослая** — дебютирует после 18 лет болью в костях, миопатией, атравматическими и псевдопереломами, дефектами эмали и дентина. Формирование

цемента лунки зуба нарушено, патогномичный признак — преждевременное выпадение молочных зубов.

- **Одонтогипофосфатазия** — отдельная форма ГФФ с ранним выпадением молочных и постоянных зубов, отсутствием рахитических костных проявлений, снижением уровня ЩФ.

Чаще всего дети с ГФФ попадают к эндокринологам из-за задержки роста. Трудность дифференциальной диагностики состоит в том, что это рахитоподобная патология с неспецифическими клиническими проявлениями. Многие хронические заболевания могут давать неспецифическую картину, напоминающую клинику ГФФ, с частыми пневмониями, замедлением роста, задержкой моторного развития. Потому-то диагноз ставится поздно — лишь когда вдруг начинают выпадать зубы. Обычно пациента с ГФФ начинают лечить, назначая регулярный прием витамина D, отвечающего за усвоение кальция, которого при ГФФ (из-за того, что фосфор не связывается с кальцием) и так много в крови ребенка. Видя внешние изменения, как при рахите, и наблюдая отсутствие эффекта от приема витамина D, педиатр начинает наращивать его дозу, чего делать нельзя. Нужно задуматься: а рахит ли это?

Дефицит витамина В₆ у младенцев проявляется судорогами. Если их причина вовремя не распознается, ребенок погибает — летальность доходит до 100%. Остается открытым вопрос, почему у детей постарше и у взрослых дефицит витамина В₆ не проявляется симптомами со стороны ЦНС и надо ли назначать им его в больших дозах. Ведь не доказано, что дефицит витамина В₆ у них сохраняется.

Для взрослой формы ГФФ остеопороз не характерен: минеральная плотность кости поясничного отдела пациентов снижается не выражено, а только умеренно. Выпадение зубов также не патогномично для взрослых, поскольку наблюдается не у всех больных. Однако если у взрослого человека нет никаких клинических проявлений, но почему-то выпадают зубы, надо задуматься о ГФФ. Распознают ее по типичным проявлениям рахитоподобного заболевания, стойкому снижению ЩФ, типичным рентгенологическим изменениям, патологическим вариантным заменам гена *ALPL*. Поскольку причин снижения уровня ЩФ много, однократного измерения ее уровня недостаточно — через 2 недели нужно повторить его и только потом думать о диагнозе с обязательным молекулярно-генетическим подтверждением.

Полиморфизм клинических проявлений ГФФ вызывает частые обсуждения среди специалистов. Объясняется он разной степенью снижения активности ЩФ, зависящей от того, где произошла мутация. Исследования показывают неодинаковый уровень распространенности различных мутаций в разных регионах. Некоторые из них имеют территориальную привязку. Этим можно объяснить, почему в одних местах распространенность тяжелых форм выше, чем в других.

ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Зарубежный гость симпозиума, профессор Моинальдин Аль-Сайед (Moeenaldeen Al-Sayed) из Саудовской Аравии, поделился успешным опытом ведения пациентов с ГФФ, представив собственные результаты лечения данной когорты пациентов препаратом Стрензик (асфотаза альфа) — ферментным средством, которое используется для длительной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при ГФФ. У 85 % педиатрических пациентов через 6 месяцев ЗФТ улучшились подвижность, мобильность, респираторный статус и качество жизни в целом. Помимо заживления переломов у пролеченных препаратом Стрензик детей с ГФФ наблюдается догоняющий рост. «Хотя мы и не достигли полной нормализации, но тем не менее увидели значимое улучшение минерализации и роста костей», — подчеркнул зарубежный эксперт.

Асфотаза альфа представляет собой человеческий рекомбинантный тканеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин ЩФ, экспрессирующийся в модифицированной культуре клеток яичника китайского хомячка. Препарат применяется для патогенетического лечения ГФФ в качестве длительной ЗФТ. Устранение дефицита активности ЩФ за счет замещения дефектного фермента предотвращает нарушения минерализации скелета и способствует восстановлению этого процесса.

Подобные результаты гость прокомментировал весьма эмоционально: «Это невероятно, это действительно невероятно! При столь редком заболевании мы нечасто видим такое значительное улучшение на фоне ранней терапии (возможно, за исключением только болезни Гоше). Это очень впечатляющие результаты и потрясающая надежда и для пациентов, и для членов их семей».

Аль-Сайед подчеркнул, что ГФФ имеет высокую летальность, но при этом достаточно легко выявляется скринингом новорожденных (в России он пока не повсеместный, а селективный — для пациентов с клиническими проявлениями ГФФ). Спикер настаивает на необходимости повсеместного включения ГФФ в программу обязательного скрининга новорожденных, поскольку существует эффективная терапия этого состояния. По прогнозам ученого, число носителей данной мутации будет увеличиваться. Ведь ранее многие из этих детей погибали, но благодаря ЗФТ препаратом асфотаза альфа они смогут жить долго, что неизбежно приведет к их взрослению и появлению потомства, которое может унаследовать данную проблему.

Ученые и врачи ожидают многообещающих результатов. «Я лечу генетические заболевания практически 30 лет, и, поверьте, мне мало доводилось видеть вариантов терапии, которая дает такие эффекты», — подчеркнул профессор Аль-Сайед. — Хотя лечение стоит очень дорого, оно дает совершенно невероятный положительный эффект, повышающий продолжительность и качество жизни».

Римма Шевченко



Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение



XIV межрегиональная конференция

XIV межрегиональная конференция

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

18-19 декабря
2024

г. Москва,
Раменский бульвар, дом 1.
Кластер «Ломоносов»,
ИНТЦ МГУ «Воробьевы горы»

Реклама

Московская
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ



3 (19) 2024

Бесплатная подписка на газету

<http://abvpress.ru/registration>

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Генеральный директор:
Леонид Маркович Наумов
РЕДАКЦИЯ
Главный редактор:
Михаил Борисович Анциферов

Шеф-редактор:
Л.Ю. Моргунов
Выпускающий редактор: И.В. Ковалева
Дизайн и верстка: С.С. Крашенинникова
Корректор: И.Г. Бурд
Директор по рекламе: А.В. Донских
Руководитель проекта: О.А. Строковская

**АДРЕС РЕДАКЦИИ
И УЧРЕДИТЕЛЯ:**
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
тел. +7 (499) 929-96-19

E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

ПЕЧАТЬ
Отпечатано в типографии
ООО «Юнион Принт»
Нижегородская область,
Окский проезд, 2, к. 1
Заказ № 242259.
Общий тираж 6300 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС 77-78048 от 04.03.2020.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.