



PMЖ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Эндокринология

MAIN TOPIC
ENDOCRINOLOGY



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Баранова Анча, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Винник Юрий Семенович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Губергриц Наталья Борисовна, профессор, Многопрофильная Клиника Info-Sana, Одесса, Украина

Давтян Тигран Камоевич, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заплатников Константин, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

Каляжин Олег Витальевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кинкулькина Марина Аркадьевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Гаврилова Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Демикова Наталия Сергеевна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Кунельская Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Лукушкина Елена Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Пивоварова-Рамич Ольга, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

Синякова Любовь Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., доцент, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

Ткачева Ольга Николаевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Хак Сайед Атигул, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

Хуснутдинова Эльза Камилевна, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Цветко Иван, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

Шевцов Максим Алексеевич, д.б.н., профессор, Клиника рехтс дер Изар Технического Университета Мюнхена, Мюнхен, Германия

Элой Андерсон, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РМЖ.

Медицинское обозрение

Т. 7, № 9, 2023

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

Ю.Д. Путятова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

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

Тираж 40 000 экз. Заказ № 338471

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение», указаны на сайте <https://www.rusmedreview.com>

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons «Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

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

Импакт-фактор РИНЦ 2021 – 0,846

▲ — на правах рекламы
Свободная цена

Дата выхода в свет

27.10.2023

Главный редактор номера — к.м.н. Н.А. Черникова

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинико-эпидемиологические характеристики сахарного диабета и его осложнений в Воронежской области

Е.А. Жданова, А.П. Волынкина, Л.П. Колимбет,
Т.Н. Петрова, Ю.В. Ходарина

560

Возможности прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа

В.И. Просяник, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин

566

Сравнительная оценка комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском

И.В. Друк, О.Ю. Кореннова, Ю.Е. Юхина,
М.В. Савченко, С.П. Подольная, Л.В. Шукиль

572

ОБЗОРЫ

Вклад ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в реальную практику управления сахарным диабетом 2 типа

Н.А. Черникова, О.А. Кнышенко

580

Офтальмологические проявления эндокринных заболеваний

А.А. Газданова, С.А. Князева, А.А. Мараховская,
Ю.В. Протопопова, А.А. Седова, Ж.Б. Рахимов,
А.Ф. Салманов, С.А. Магомедова

586

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Современные подходы к управлению гликемией у пациентов с сахарным диабетом

Н.А. Черникова, М.А. Григорьева

592

Влияние иДПП-4 эвоглиптина на показатели variability уровня глюкозы и времени в целевом диапазоне у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики по сравнению с препаратами производных сульфонилмочевины (собственный опыт)

М.Ф. Калашникова, Е.В. Теплов, Н.В. Лиходей,
Е.С. Малолеткина, К.С. Вавильченкова, И.В. Глинка

598

Клиническое наблюдение тяжелого течения болезни Иценко — Кушинга

Н.П. Горбунова, Г.В. Прохорова, А.С. Зубкова,
С.М. Коротких, А.П. Волынкина, Я.Я. Решетняк

606

EDITOR-IN-CHIEF

Andrei D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences,
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Lyudmila I. Alekseeva, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

Viktor A. Balyazin, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ancha Baranova, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

Aleksei M. Belyaev, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

Andrei F. Verbovoi, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Yurii S. Vinnik, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

Sergei R. Gilyarevskii, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Natal'ya B. Gubergrits, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

Tigran K. Davtyan, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

Yulia E. Dobrokhotova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Emel'yanov, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Konstantin Zaplatnikov, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

Vera L. Izhevskaya, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation
Ivan G. Kozlov, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Marina A. Kinkulkina, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ekaterina V. Kul'chavenya, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Elena F. Lukushkina, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Natal'ya M. Nenasheva, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Olga Ramich (Pivovarova), PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

Natalia Rudovich, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

Lyubov' A. Sinyakova, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Yuri S. Smolkin, Associate Professor, Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Elena S. Snarskaya, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Sergei N. Tereshchenko, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

Olga N. Titova, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Vil'dan Kh. Fazyllov, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Konstantin A. Shemerovskii, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Alina Yu. Babenko, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Eduard A. Batkaev, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr A. Vigel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Verkin, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Svetlana I. Gavrilova, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Safar I. Gamidov, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Gorelov, Academician of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Natal'ya S. Demikova, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Academician of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Andrei E. Karateev, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Oleg I. Kit, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Natal'ya L. Kunel'skaya, Professor, L.I. Sverzhewsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Judit Mally, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

Sergei V. Nedogoda, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksei B. Okulov, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Alena P. Sidenkova, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Nikolai N. Spirin, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Ol'ga N. Tkacheva, Corresponding Member of RAS, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

Syed Atiqul Haq, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

Elza K. Khusnutdinova, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

Ivan Cvjetko, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Maxim A. Shevtsov, Professor, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany

Jean Anderson Eloy, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

Svetlana V. Yureneva, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Russian
Medical Inquiry**

T. 7, № 9, 2023

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Yuliya E. Efremova

Scientific Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Tat'yana V. Deka

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Yuliya D. Putyatova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

**Technical support
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 40,000 copies. Order № 338471

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

No. 436-FZ «On Protection of Children from Information

Harmful to Their Health and Development»

do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible

for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are

the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does

not always coincide with the views of the authors.

All papers are licensed under a Creative Commons
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

▲ — for publicity

Open price

Date of issue:

October 27, 2023

Chief Editor of the Issue — C. Sc. (Med.) Natal'ya A. Chernikova

Contents

ORIGINAL RESEARCH**Clinical and epidemiological characteristics
of diabetes mellitus and its complications
in the Voronezh region***E.A. Zhdanova, A.P. Volynkina, L.P. Kolimbet,
T.N. Petrova, Yu.V. Khodarina*

560

**Predicting the development of left ventricular
diastolic dysfunction in type 1 diabetes***V.I. Prosyaniy, O.V. Serebryakova, D.M. Serkin*

566

**Comparative assessment of combined
lipid-lowering therapy in patients with very
high cardiovascular risk***I.V. Druk, O.Yu. Korennova, Yu.E. Yukhina,
M.V. Savchenko, S.P. Podol'naya, L.V. Shukil*

572

REVIEW ARTICLES**Impact of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors
on real-life management of type 2 diabetes***N.A. Chernikova, O.A. Knyshenko*

580

**Ophthalmic manifestations
of endocrine diseases***A.A. Gazdanova, S.A. Knyazeva, A.A. Marakhovskaya,
Yu.V. Protopopova, A.A. Sedova, J.B. Rakhimov,
A.F. Salmanov, S.A. Magomedova*

586

CLINICAL PRACTICE**Modern methods aimed at glycemia management
in patients with diabetes mellitus***N.A. Chernikova, M.A. Grigorieva*

592

**Effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor
evogliptin on glycemic variability and time
in range in patients with type 2 diabetes
in real-world clinical practice compared with
sulfonylureas (authors experience)***M.F. Kalashnikova, E.V. Teplov, N.V. Likhodey,
E.S. Maloletkina, K.S. Vavil'chenkova, I.V. Glinkina*

598

**Case report of a severe course
of Cushing's disease***N.P. Gorbunova, G.V. Prokhorova, A.S. Zubkova,
S.M. Korotkikh, A.P. Volynkina, Ya.Ya. Reshetnyak*

606

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-1

Клинико-эпидемиологические характеристики сахарного диабета и его осложнений в Воронежской области

Е.А. Жданова¹, А.П. Волынкина², Л.П. Колимбет¹, Т.Н. Петрова², Ю.В. Ходарина²¹АУЗ ВО «ВОККДЦ», Воронеж, Россия²ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: высокая распространенность сахарного диабета (СД) в Российской Федерации — одна из важнейших медико-социальных проблем современного здравоохранения. С целью мониторинга клинико-эпидемиологических характеристик и оценки текущего состояния диабетологической помощи создан Федеральный регистр сахарного диабета (ФРСД).

Цель исследования: анализ клинико-эпидемиологических характеристик СД у взрослого населения Воронежской области.

Материал и методы: проанализированы распространенность, заболеваемость и смертность, половозрастные характеристики, структура осложнений СД у взрослых пациентов за период 2018–2022 гг. по данным регионального сегмента ФРСД.

Результаты и обсуждение: на диспансерном учете с СД на 01.01.2023 в Воронежской области состояло 91 104 человека, среди которых 4,7% больных СД 1 типа, 95% — СД 2 типа и 0,3% пациентов с другими формами СД. Распространенность СД 1 типа в 2022 г. составила 230,2 на 100 тыс. населения, СД 2 типа — 4608,15 на 100 тыс. населения. Динамика заболеваемости СД 1 типа за 2018–2022 гг. составила 8,7–6,9 на 100 тыс. населения, СД 2 типа — 440,4–345,4 на 100 тыс. населения. Среди пациентов с СД 1 типа преобладали мужчины (57,1%), в то время как среди пациентов с СД 2 типа — женщины (69,2%). Пик распространенности СД 1 типа приходился на 30–39 лет, а СД 2 типа — на 60–69 лет. Наиболее часто СД осложнялся нейропатией, ретинопатией и нефропатией (62,1, 56,8 и 37,4% при СД 1 типа и 30,5, 26,2 и 13,2% при СД 2 типа соответственно). Средний возраст смерти пациентов с СД в 2022 г. составил 55,4 и 74,0 года при СД 1 типа и СД 2 типа соответственно. Ведущими причинами смерти были болезни системы кровообращения, старость и онкологические заболевания. В целом большинство клинико-эпидемиологических характеристик СД в Воронежской области соответствовали общероссийским значениям.

Заключение: использование регионального сегмента ФРСД в качестве инструмента клинико-эпидемиологического мониторинга СД позволяет оценивать состояние диабетологической помощи в регионе и планировать ее дальнейшее развитие.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, эпидемиология, Воронежская область, распространенность, заболеваемость, смертность, осложнения, Федеральный регистр сахарного диабета.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Жданова Е.А., Волынкина А.П., Колимбет Л.П., Петрова Т.Н., Ходарина Ю.В. Клинико-эпидемиологические характеристики сахарного диабета и его осложнений в Воронежской области. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(9):560–565. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-1.

Clinical and epidemiological characteristics of diabetes mellitus and its complications in the Voronezh region

E.A. Zhdanova¹, A.P. Volynkina², L.P. Kolimbet¹, T.N. Petrova², Yu.V. Khodarina²¹Voronezh Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, Voronezh, Russian Federation²N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

ABSTRACT

Background: the high prevalence of diabetes mellitus (DM) in the Russian Federation is one of the most important medical and social problems of modern healthcare. In order to monitor clinical and epidemiological characteristics and assess the current state of diabetic care, the Federal Diabetes Register (FDR) was created.

Aim: to analyze the clinical and epidemiological characteristics of DM in the adult population of the Voronezh region.

Patients and Methods: the prevalence, morbidity and mortality, sex and age characteristics, and the structure of DM complications in adult patients for the 2018–2022 period were analyzed according to the data of the FDR regional segment.

Results and Discussion: 91,104 people were registered at the dispensary with DM as of 01.01.2023 in the Voronezh region, among which 4.7% of patients were with type 1 DM, 95% — with type 2 diabetes, and 0.3% of patients with other DM forms. The prevalence of type 1 DM in 2022 was 230.2 per 100 thousand population, type 2 DM — 4608.15 per 100 thousand population. The prevalence trend of type 1 DM in 2018–2022 amounted to 8.7–6.9 per 100 thousand population, type 2 DM — 440.4–345.4 per 100 thousand population. Among patients with type 1 DM, men predominated (57.1%), while among patients with type 2 DM — women (69.2%). The peak prevalence of type 1 DM occurred at the age of 30–39 years, and type 2 DM — at 60–69 years. Commonly, DM was complicated by neuropathy, retinopathy and nephropathy (62.1%, 56.8% and 37.4% with type 1 DM and 30.5%, 26.2% and 13.2% with type 2 DM, respectively). The mean age of death of patients with type 1 and type 2 DM in 2022 was 55.4 and 74.0 years, respectively. The leading causes of fatal outcome were circulatory system diseases, old age and oncological diseases. In general, most of the clinical and epidemiological characteristics of DM in the Voronezh region corresponded to the all-Russian values.

Conclusion: the use of the FDR regional segment as a tool for clinical and epidemiological monitoring of DM allows to assess the state of diabetic care in the region and plan its further development.

KEYWORDS: diabetes mellitus, epidemiology, Voronezh region, prevalence, incidence, mortality, complications, Federal Diabetes Register.

FOR CITATION: Zhdanova E.A., Volynkina A.P., Kolimbet L.P., Petrova T.N., Khodarina Yu.V. Clinical and epidemiological characteristics of diabetes mellitus and its complications in the Voronezh region. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(9):561–565 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-1.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность нарушений углеводного обмена, среди которых наиболее значим сахарный диабет (СД), — одна из важнейших современных медико-социальных проблем. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), на декабрь 2021 г. зарегистрировано 537 млн случаев СД в мире, при этом прогнозируемое количество больных СД к 2045 г. составит 783 млн¹. Распространенность метаболических нарушений увеличивается и в нашей стране. На начало 2023 г. в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 4,9 млн пациентов с СД, что вдвое больше по сравнению с показателями 2003 г.² [1].

С целью мониторинга клинико-эпидемиологических характеристик СД на территории РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 1996 г. создан Федеральный регистр пациентов с СД (ФРСД) [2]. Создание регистра в рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» и его продолжительная работа имели определяющее значение в анализе распространенности СД и его осложнений в различных регионах РФ, а также позволили оценить ведущие причины смерти у пациентов данного профиля [2].

Использование данных ФРСД позволяет исследовать частоту и структуру осложнений, анализировать соответствие медикаментозного лечения алгоритмам и изучать ведущие причины смерти для последующей оценки текущего состояния помощи больным СД в регионах РФ и в целом по стране, а также построения траектории дальнейшего развития диабетологической помощи с выбором приоритетных направлений деятельности.

Цель исследования: анализ клинико-эпидемиологических характеристик СД у взрослого населения Воронежской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явилась база данных регионального сегмента ФРСД по Воронежской области (ВО). Рассматривались распространенность и заболеваемость СД (при расчете были использованы данные Федеральной службы государственной статистики по численности населения ВО³), частота и структура осложнений заболевания у взрослых пациентов, половозрастные характеристики, причины и средний возраст смерти. Проведен динамический анализ данных за 2018–2022 гг. Для характеристики показателей указывали абсолютную и относительную частоту проявления признака.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СД В ВО

На 01.01.2023 в региональный сегмент ФРСД внесены данные работы 74 медицинских организаций (МО) г. Воро-

нежа и ВО. Общее количество состоящих на диспансерном учете взрослых пациентов с СД составило 91 104 человека, или 4% населения ВО. Среди них СД 1 типа (СД1) диагностирован у 4323 (4,7%) пациентов, СД 2 типа (СД2) — у 86 522 (95%), гестационный и другие типы СД — у 259 (0,3%).

Распространенность СД1 в 2022 г. в ВО среди взрослого населения составила 230,2 на 100 тыс. населения, что выше, чем значения по РФ (191,0 на 100 тыс. населения) [2]. Распространенность СД2 также отличалась и составила 4608,15 и 3158,8 на 100 тыс. населения соответственно [2]. Отмечается увеличение количества пациентов с СД в ВО за последние 5 лет. Динамика распространенности типов СД за 2018–2022 гг. представлена на рисунке 1.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СД В ВО

Динамика заболеваемости СД1 за 2018–2022 гг. в ВО составила 8,7–6,9 на 100 тыс. населения, аналогичный показатель при СД2 был 440,4–345,4 на 100 тыс. населения. С 2018 г. прирост числа новых пациентов с СД1 и СД2 составил 126 человек и 7200 человек соответственно. В 2020 г. заболеваемость СД снизилась на 5% при СД1 и на 26% при СД2.

ПОЛОВОЗРАСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С СД В ВО

Распределение больных СД по полу различно в зависимости от типа диабета. Среди взрослых пациентов с СД1 больше мужчин — 2470 (57,1%), женщин — 1853 (42,9%). Среди пациентов с СД2 преобладают женщины — 59 844 (69,2%), а количество мужчин составляет 26 678 (30,8%). Полученные данные соотносятся с показателями гендерной характеристики СД по РФ (54,1 и 45,9% при СД1 и 30,0 и 70,0% при СД2 мужчин и женщин соответственно) [2].

Пик распространенности СД1 приходится на возраст 30–39 лет, что соответствует данным по РФ. Большинство пациентов с СД1 входят в возрастную группу от 18 до 49 лет.

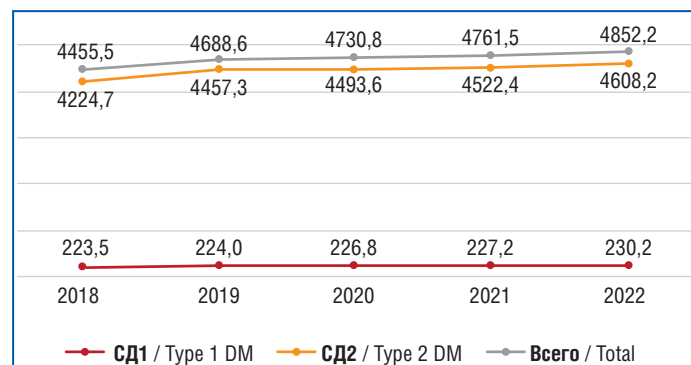


Рис. 1. Динамика распространенности СД на 100 тыс. взрослого населения ВО

Fig. 1. Trend of the DM prevalence per 100 thousand adult population in the Voronezh region

¹ IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.diabetesatlas.org/en> (дата обращения: 25.02.2023).

² Федеральный регистр больных сахарным диабетом. (Электронный ресурс.) URL: <https://sd.diaregistry.ru> (дата обращения: 26.02.2023).

³ Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Воронежской области. (Электронный ресурс.) URL: <https://voronezhstat.gks.ru> (дата обращения: 26.02.2023).

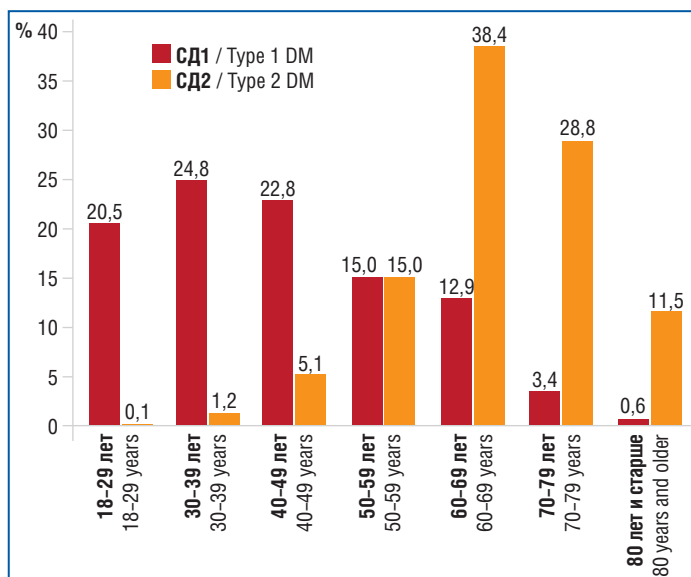


Рис. 2. Возрастная характеристика пациентов с СД в ВО
Fig. 2. Age characteristics of patients with DM in the Voronezh region

Доля больных СД2 плавно увеличивается с 30–39 лет с пиком распространенности в 60–69 лет, что соотносится с показателями по РФ (рис. 2) [2].

СМЕРТНОСТЬ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С СД В ВО

В 2022 г. в ВО было зарегистрировано 3596 случаев смерти больных СД. Смертность пациентов с СД1 в 2022 г. составила 6,1 на 100 тыс. населения; динамика с 2018 г. — 5,0–6,1 на 100 тыс. населения (увеличение на 22%). Среди больных СД2 смертность в 2022 г. составила 185,1 на 100 тыс. населения; динамика с 2018 г. — 176,9–185,1 на 100 тыс. населения (увеличение на 4,6%). Смертность пациентов с другими типами СД в 2022 г. составила 0,32 на 100 тыс. населения.

На рисунке 3 представлена структура причин смерти больных СД по данным регионального сегмента ФРСД. Ведущее место в 2022 г. занимают болезни системы кровообращения (БСК). На их долю приходится почти половина (45,7%) летальных исходов у пациентов с СД1, среди больных СД2 доля еще больше — 52,6%. Данные показатели сопоставимы со значениями по РФ (38,1 и 52,0% при СД1 и СД2 соответственно) [2, 3]. Среди БСК чаще всего встречались хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, острые сердечно-сосудистые события (включая тромбоэмболию легочной артерии, нарушения ритма, тромбозы и др.), нарушения мозгового кровообращения и инфаркт миокарда. Среди причин, не связанных с БСК и СД, лидируют онкологические заболевания, новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и старость / дегенеративные заболевания.

Доля пациентов, которые умерли непосредственно от острых и хронических осложнений СД (терминальная хроническая почечная недостаточность, кома, гангрена), оказалась ниже и составила 10,5 и 3,9% при СД1 и СД2 соответственно.

В таблице представлены показатели среднего возраста смерти и длительность СД до момента смерти. Отмечается увеличение среднего возраста смерти при СД обоих типов (52,1–55,4 года при СД1 и 73,5–74,0 года при СД2). Данные показатели несколько выше значений по РФ (52,3 года при СД1 и 73,5 года при СД2 в 2020 г.). При этом также уве-



Рис. 3. Структура причин смерти больных СД в ВО
Fig. 3. Structure of fatal outcome causes of patients with DM in the Voronezh region

*нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок, отек мозга
*cardiac rhythm disturbances, pulmonary embolism, thrombosis, sudden cardiac death, cardiogenic shock, cerebral edema

Таблица, Средний возраст смерти больных СД и длительность СД до момента смерти
Table, Mean age of death patients with DM and DM duration until the fatal outcome

Показатель Indicator		СД 1 типа / Type 1 DM					СД 2 типа / Type 2 DM				
		2018	2019	2020	2021	2022	2018	2019	2020	2021	2022
Средний возраст, лет Mean age, years	Мужчины / Male	50,5	50,6	52,0	53,3	52,6	70,1	70,4	70,2	70,3	70,6
	Женщины / Female	56,7	57,8	56,7	57,6	63,1	75,3	75,9	75,7	74,7	75,9
	Все пациенты / All patients	52,1	53,3	54,0	55,2	55,4	73,5	74,0	73,7	73,2	74,0
Длительность СД до момента смерти, лет DM duration until the fatal outcome, years	Мужчины / Male	15,3	14,9	16,6	17,4	18,8	8,9	8,8	9,3	9,0	9,5
	Женщины / Female	21,4	22,8	21,6	24,0	27,1	10,9	11,6	11,9	11,8	11,9
	Все пациенты / All patients	16,9	17,8	18,7	20,3	21,0	10,2	10,6	10,9	10,9	11,0

личивается средняя длительность СД до момента смерти (16,9–21,0 и 10,2–11,0 года при СД1 и СД2 соответственно). Принимая во внимание факт неизбежности летального исхода, ключевыми критериями, характеризующими эффективность мер по снижению смертности, являются средний возраст смерти и длительность течения СД до момента смерти.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СД В ВО

При помощи ФРСД можно оценивать частоту развития осложнений СД и динамику их распространенности по годам. На рисунке 4 представлена структура осложнений СД в ВО. Наиболее часто встречаются такие осложнения СД, как нейропатия, ретинопатия и нефропатия. В ВО диабетическая нейропатия диагностирована у 62,1% пациентов с СД1 и у 30,5% пациентов с СД2. Эти показатели выше, чем значения по РФ, где распространенность нейропатии при СД1 составила 43,3%, при СД2 — 24,4% [2]. Несколько реже в ВО диагностируется диабетическая ретинопатия (ДР): у 56,8% больных СД1 и у 26,2% больных СД2. Частота этого осложнения СД также выше в ВО по сравнению с распространенностью по РФ: 31,7% при СД1 и 13,5% при СД2 [2]. Диабетическая нефропатия (ДН) осложняет течение СД у 37,4% пациентов с СД1 и у 13,2% с СД2 и встречается чаще, чем в целом по РФ у пациентов с СД1 (25,9%), однако при СД2 частота поражения почек ниже, чем по РФ (18,4%) [2].

Макрососудистые осложнения, характеризующиеся сложным мультифакторным патогенезом, встречаются зна-

чительно реже. Среди поражений сердечно-сосудистой системы в ФРСД выделяют ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ). ИБС встречается с частотой 2,8% среди пациентов с СД1 и 7,9% с СД2 в ВО, ИМ — у 0,8% пациентов с СД1 и у 2,8% с СД2. Полученные данные сопоставимы с показателями по РФ (ИБС — 2,5 и 10%, ИМ — 1,0 и 3,5% при СД1 и СД2 соответственно) [2]. При анализе распространенности сердечно-сосудистой патологии следует учитывать, что в ФРСД заносят только верифицированные диагнозы, что предполагает возможность занижения значений в случае отсутствия специализированного обследования [4].

Средний возраст развития осложнений при СД1 в сравнении со средним возрастом дебюта заболевания представлен на рисунке 5. Манифестация микрососудистых диабетических осложнений происходит уже через 6,7–9,3 года от начала заболевания (6,7 года при нейропатии, 6,8 года при ретинопатии и 9,3 года при нефропатии). На рисунке 6 представлен средний возраст развития осложнений при СД2 в сравнении со средним возрастом начала заболевания. Диабетические осложнения с поражением микрососудистого русла при СД2 развиваются значительно раньше — уже через 2,3–6,2 года течения СД (2,8 года при нейропатии, 2,3 года при ретинопатии и 6,2 года при нефропатии).

Наиболее тяжелыми состояниями представляются терминальные стадии макро- и микрососудистых осложнений СД: слепота в исходе ДР, терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) в исходе ДН и высокие ампутации нижних конечностей.

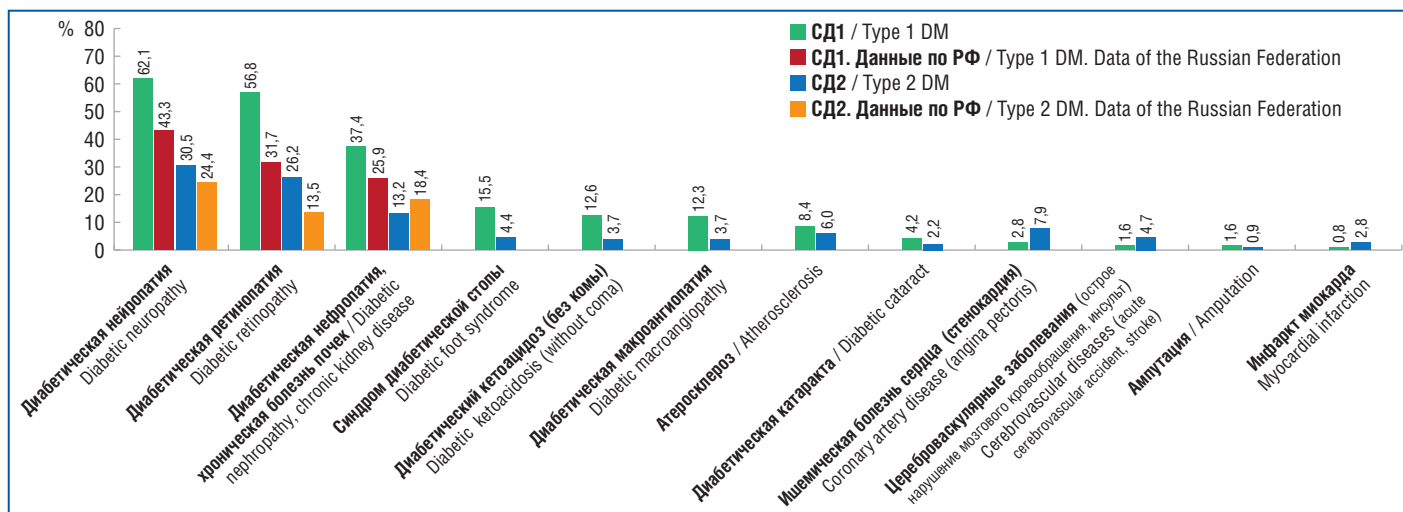


Рис. 4. Структура осложнений СД в ВО

Fig. 4. Structure of DM complications in the Voronezh region

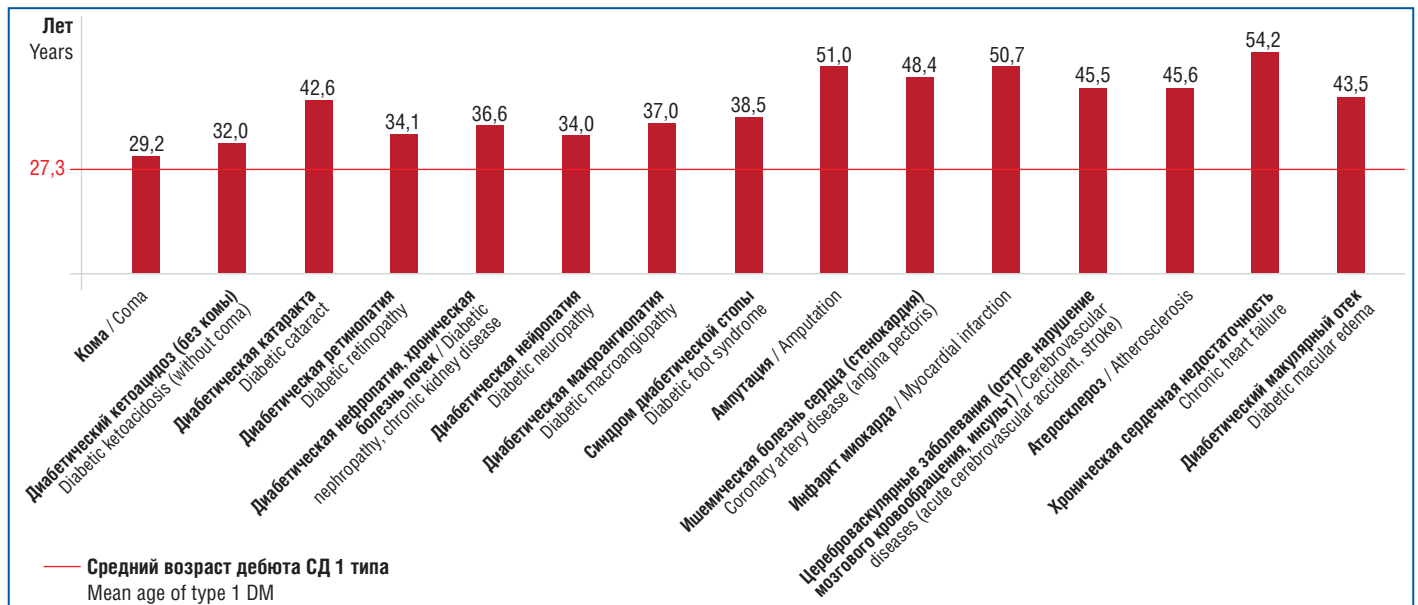


Рис. 5. Средний возраст развития осложнений при СД1 в сравнении со средним возрастом дебюта заболевания
Fig. 5. Mean age of complications in type 1 DM versus the mean age of the disease onset

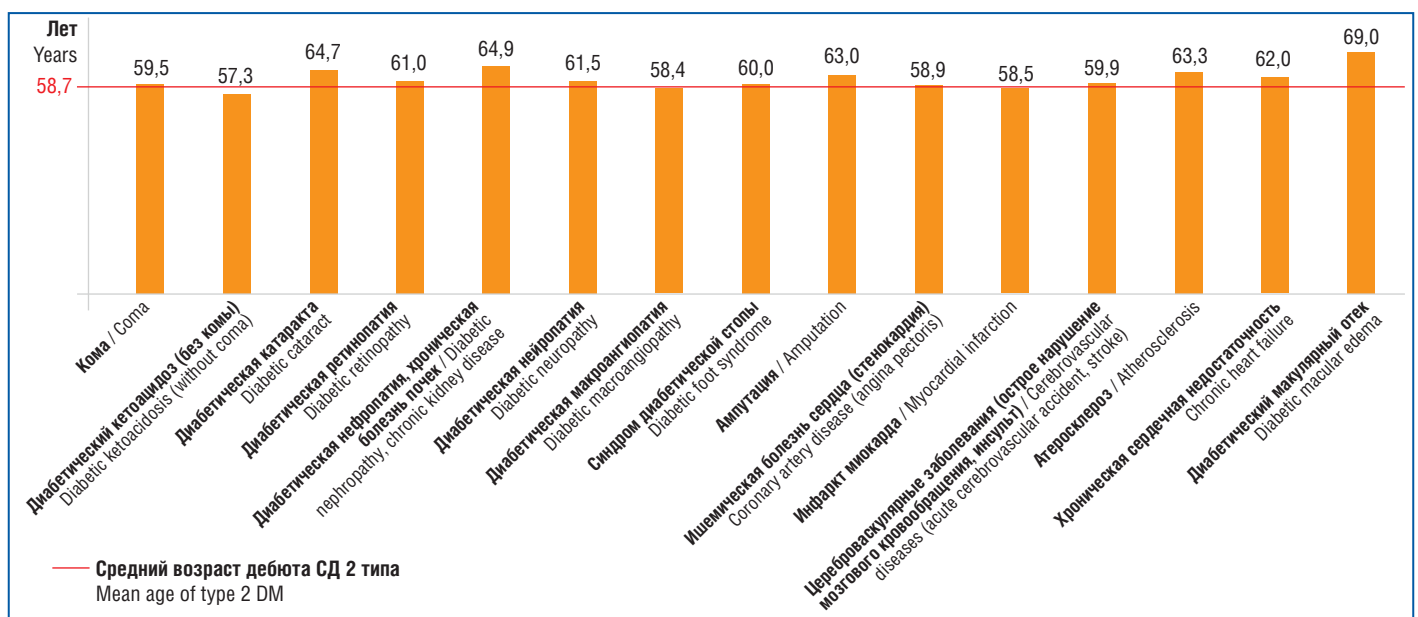


Рис. 6. Средний возраст развития осложнений при СД2 в сравнении со средним возрастом дебюта заболевания
Fig. 6. Mean age of complications in type 2 DM versus the mean age of the disease onset

Динамический анализ терминальных стадий осложнений СД за 2018–2022 гг. выявил:

- ♦ относительную стабильность распространенности слепоты: при СД1 она составила 0,07–0,09%, при СД2 – 0,00–0,01%;
- ♦ снижение частоты высоких ампутаций нижних конечностей: при СД1 – 0,74–0,67%, при СД2 – 0,49–0,40%;
- ♦ снижение распространенности терминальной стадии ХБП: при СД1 – 2,96–2,3%, при СД2 – 0,35–0,21%.

Анализ показателей ряда клинико-эпидемиологических характеристик СД и его осложнений в ВО за 2022 г. и в динамике за 2018–2022 гг. показал соответствие большинства данных показателям РФ. Сходно с общероссийскими показателями увеличение доли больных СД за 5 лет, половозрастные характеристики, структура причин смерти больных СД, структура осложнений заболевания, ди-

намика терминальных стадий осложнений СД, снижение заболеваемости в 2020 г. [2]. Изменение последнего показателя было связано, вероятно, с изменением режима работы амбулаторного звена, приостановлением планового приема пациентов и самоизоляцией населения в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции.

Отмечена положительная динамика в отношении среднего возраста смерти и длительности СД до момента смерти среди пациентов с СД в ВО, что, вероятно, свидетельствует о своевременной диагностике заболевания, эффективных мерах первичной и вторичной профилактики поздних осложнений СД и результативности обучения пациентов в «Школе диабета».

Некоторая разница между данными по ВО и РФ отмечается в отношении показателей частоты осложнений [2]. Доля пациентов с ДН при СД1 в ВО оказалась выше, а при

СД2 — ниже по сравнению с общероссийскими значениями. Диабетическая нейропатия и ДР значительно больше распространены в ВО, чем в РФ. Эти отличия могут быть обусловлены ранней выявляемостью осложнений и своевременной актуализацией данных ФРСД. Кроме того, значимый вклад вносят доступность медицинской помощи и укомплектованность кадрами эндокринологической службы региона.

Распространенность как СД1, так и СД2 в ВО оказалась выше, чем в целом по РФ [2]. Разница показателей может быть обусловлена генетико-этническими причинами, но большее значение, вероятно, приобретают факторы организации деятельности медицинских учреждений по своевременной актуализации данных онлайн-регистра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных ФРСД предоставляет возможность систематизации эпидемиологических и клинических характеристик СД. Являясь ярким примером информатизации на уровне амбулаторного звена, ФРСД обеспечивает дистанционное наблюдение клинических показателей больных СД.

Использование регионального сегмента ФРСД в качестве инструмента клинико-эпидемиологического мониторинга СД позволяет проводить оценку текущего уровня диабетологической службы в регионе и строить траекторию ее дальнейшего развития с выбором приоритетных направлений.

Литература / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и соавт. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019;22(2S):4–61. DOI: 10.14341/DM12208. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Atlas of the diabetes register of the Russian Federation. Status 2018. Diabetes Mellitus. 2019;22(2S):4–61 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM12208.]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204–221. DOI: 10.14341/DM12759. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes mellitus. 2021;24(3):204–221 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM12759.]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017;20(1):13–41. DOI: 10.14341/DM8664. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes mellitus. 2017;20(1):13–41 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM8664.]
- Железнякова А.В., Викулова О.К., Серков А.А. и др. Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России. Consilium Medicum. 2020;22(10):39–44. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200323. [Zheleznyakova A.V., Vikulova O.K., Serkov A.A. et al. Dynamic monitoring of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to mobile medical center (Diamodule) in the regions of Russia. Consilium Medicum. 2020;22(10):39–44 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200323.]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Жданова Елена Анатольевна — к.м.н., заместитель главного врача АУЗ ВО «ВОККДЦ»; 394018, Россия, г. Воронеж, пл. Ленина, д. 5; ORCID iD 0009-0001-0543-8015.

Волынкина Анна Петровна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; ORCID iD 0009-0001-8942-6224.

Колимбет Лариса Петровна — заведующая диабетологическим центром АУЗ ВО «ВОККДЦ»; 394018, Россия, г. Воронеж, пл. Ленина, д. 5; ORCID iD 0009-0004-6443-8164.

Петрова Татьяна Николаевна — д.м.н., профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; ORCID iD 0000-0002-5701-9779.

Ходарина Юлия Валерьевна — врач-ординатор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; ORCID iD 0000-0001-6513-7735.

Контактная информация: Ходарина Юлия Валерьевна, e-mail: hodarina@list.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.02.2023.

Поступила после рецензирования 24.03.2023.

Принята в печать 18.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena A. Zhdanova — C. Sc. (Med.), Chief Medical Officer of the Voronezh Regional Clinical and Diagnostic Center; 5, Lenin square, Voronezh, 394018, Russian Federation; ORCID iD 0009-0001-0543-8015.

Anna P. Volynkina — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation; ORCID iD 0009-0001-8942-6224.

Larisa P. Kolimbet — Head of the Center for Diabetes Research, Voronezh Regional Clinical and Diagnostic Center; 5, Lenin square, Voronezh, 394018, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-6443-8164.

Tatiana N. Petrova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Vice-Rector for Regional Health Development and Clinical Services; N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5701-9779.

Yulia V. Khodarina — resident of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6513-7735.

Contact information: Yulia V. Khodarina, e-mail: hodarina@list.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 28.02.2023.

Revised 24.03.2023.

Accepted 18.04.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-2

Возможности прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа

В.И. Просяник, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин

ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, Чита, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить факторы риска нарушения диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) и оценить их диагностическое и прогностическое значение в развитии диастолической дисфункции (ДД).

Материал и методы: в исследование включено 140 больных СД1 (из них мужчин — 72, женщин — 68) с длительностью заболевания более 3 лет, постоянно проживающих в Забайкальском крае. Средний возраст больных составил 32 [26,5; 40] года, стаж заболевания — 8 [6; 11] лет. Всем пациентам проводилась диагностика диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии (ДКАН) и ЭхоКГ с оценкой диастолической функции ЛЖ по стандартным методикам. Проводилось количественное определение в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ (ММП): ММП-1, ММП-2, ММП-3; исследование полиморфизма T(786)C гена NOS3 в сыворотке крови. Методом бинарной логистической регрессии определены значимые факторы в развитии нарушения диастолической функции ЛЖ у лиц с СД1.

Результаты исследования: по данным проведенного обследования у 59 (42%) человек с СД1 диагностирована ДКАН. У 39 (27,8%) человек по данным ЭхоКГ диагностирована ДД ЛЖ. Выявлено существенное увеличение концентрации ММП-1 у больных СД1 с ДД ЛЖ, свидетельствующее о роли активации ММП в развитии диабетической кардиомиопатии. Риски развития ДД ЛЖ при с СД1 увеличиваются у пациентов с гомозиготным генотипом TT NOS3 T(786)C.

Заключение: с использованием бинарной логистической регрессии была создана модель прогнозирования риска развития ДД ЛЖ в зависимости от уровня ММП-1, наличия диабетической автономной нейропатии, наличия гомозиготного варианта TT гена NOS3, которая позволит своевременно диагностировать развитие диабетической кардиомиопатии у данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа, диастолическая функция левого желудочка, диабетическая кардиомиопатия, матриксная металлопротеиназа 1, полиморфизм T(786)C гена NOS3.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Просяник В.И., Серебрякова О.В., Серкин Д.М. Возможности прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(9):566–571. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-2.

Predicting the development of left ventricular diastolic dysfunction in type 1 diabetes

V.I. Prosyaniuk, O.V. Serebryakova, D.M. Serkin

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to identify risk factors for left ventricular (LV) diastolic dysfunction in type 1 diabetes (T1D) and evaluate their diagnostic and prognostic relevance for the development of DD.

Patients and Methods: the study included 140 T1D patients (72 men and 68 women) with disease duration more than 3 years who are permanent residents of the Trans-Baikal region. The mean age was 32 years [26.5; 40] and the disease duration was 8 years [6; 11]. All patients were diagnosed with diabetes-associated cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) and underwent echocardiography to evaluate LV DD using standard techniques. Serum levels of matrix metalloproteinases (MMPs), i.e., MMP-1, MMP-2, and MMP-3 were measured. In addition, the T(786)C NOS3 gene polymorphism was studied. Relevant risk factors for LV DD in patients with T1D were identified using binary logistic regression.

Results: 59 patients (42%) with T1D were diagnosed with diabetes-associated CAN. LV DD was diagnosed in 39 patients (27.8%) based on echocardiography. A significant increase in MMP-1 levels was revealed in T1D patients with LV DD, thereby illustrating the role of MMP activation for diabetic cardiomyopathy development. The risk of LV DD in patients with T1D is higher in homozygotic TT NOS3 T(786)C genotype.

Conclusions: a model to predict the risk of LVDD based on MMP-1 level, the presence of diabetes-associated CAN, and homozygotic TT NOS3 gene variant was created using binary logistic regression. This model provides a timely diagnosis of diabetes-associated CAN in these patients.

KEYWORDS: type 1 diabetes, left ventricular diastolic function, diabetic cardiomyopathy, matrix metalloproteinase-1, T(786)C NOS3 gene polymorphis.

FOR CITATION: Prosyaniuk V.I., Serebryakova O.V., Serkin D.M. Predicting the development of left ventricular diastolic dysfunction in type 1 diabetes. Russian Medical Inquiry. 2023;7(9):566–571 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-2.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Федерального регистра сахарного диабета, в Российской Федерации продолжается неуклонный рост распространенности сахарного диабета (СД) не только за счет увеличения количества пациентов с СД 2 типа [1]. За 3 последних года прирост числа пациентов с СД 1 типа (СД1) достиг более 15 тыс. человек, и на начало 2022 г. количество больных с СД1, по данным регистра СД, составило 271 468 человек (5,6% от общего количества больных, зарегистрированных в РФ) [2]. Снижение трудоспособности и ранняя инвалидизация этой категории больных, обусловленные сосудистыми осложнениями, ведут к значительному снижению как качества жизни, так и ее продолжительности [3]. Хроническая гипергликемия запускает целый каскад патологических изменений, влекущих за собой дисфункцию эндотелия, дисбаланс окислительно-восстановительных процессов, способствующих не только развитию макро- и микрососудистых осложнений, но и вегетативной нейропатии сосудов и сердца, которая способствует ухудшению прогноза сердечно-сосудистых заболеваний при СД [3, 4]. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДД ЛЖ), которая развивается без четкой связи с атеросклеротическим поражением коронарных артерий и артериальной гипертензией у больных СД, в настоящее время рассматривается как диабетическая кардиомиопатия [4–7]. Отдельные аспекты развития диабетической кардиомиопатии на молекулярно-клеточном уровне остаются по-прежнему недостаточно изученными и дискуссионными, особенно у пациентов с СД1 [4, 8]. Поражение миокарда при СД обусловлено не только метаболическими нарушениями, микрососудистыми осложнениями, связанными в первую очередь с развитием эндотелиальной дисфункции, но и процессами фиброза [4, 8], приводящими в конечном итоге к развитию сердечной недостаточности [9]. Оксид азота (NO) является ведущим звеном вазодилатирующей функции эндотелия [9–11]. В некоторых работах показано, что полиморфизм T(786)C гена NOS3 влияет на активность NO-синтазы, что приводит к снижению биодоступности оксида азота у больных СД [11]. Это способствует развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, усилению тонуса и проницаемости сосудов, что в конечном счете вызывает поражение миокарда у данной категории больных [11]. Значительную роль в развитии фиброза миокарда играют матриксные металлопротеиназы (МПП), особенно МПП-1, МПП-2, МПП-3 [12–15]. МПП-1 в первую очередь способствуют росту белков внеклеточного матрикса — коллагена I и III типов и расщеплению компонентов внеклеточного матрикса [13, 14]. Благодаря некоторым исследованиям, как экспериментальным, так и клиническим [13], показаны взаимосвязи маркеров фиброза миокарда и выраженности процессов ремоделирования миокарда у больных СД2 [4, 5]. Усиленная продукция ММП влияет на развитие фиброза миокарда с последующим нарушением диастолического наполнения ЛЖ [4]. Исследования, посвященные оценке влияния профибротических факторов на гемодинамические параметры ЛЖ у больных СД1, единичны и достаточно противоречивы [3, 4].

На фоне хронической гипергликемии идут процессы нейрональной дегенерации симпатических и парасимпатических волокон вегетативной нервной системы, что проявляется клинически склонностью к тахикардии,

нарушениям ритма сердца, гипотензии, — развивается диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (ДКАН), что также вносит свой вклад в развитие некоронарного поражения миокарда при СД [4, 5]. К сожалению, истинная распространенность этого осложнения варьирует в широких пределах и, по данным различных авторов, составляет от 2,5 до 90% [3], что свидетельствует о проблемах диагностики и недостаточном внимании со стороны специалистов к данной проблеме [2].

Прогнозирование поражения миокарда у больных СД1 может повысить эффективность проводимых диагностических и лечебных мероприятий при оказании специализированной медицинской помощи этой категории больных. В данной работе представлена собственная прогностическая модель развития ДД ЛЖ у больных СД1 при помощи логарифмической регрессии. В создании модели участвовали переменные, представленные маркерами деградации коллагена, полиморфизма T(786)C гена NOS3, ДКАН с последующей оценкой их влияния на развитие диабетической кардиомиопатии.

Цель исследования: выявить факторы риска нарушения диастолической функции ЛЖ у больных СД1 и оценить их диагностическое и прогностическое значение в создании модели прогнозирования развития диабетической кардиомиопатии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основе работы лежат результаты комплексного обследования больных с СД1 с длительностью заболевания более 5 лет, находящихся на лечении в эндокринологическом отделении ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы, а также пациентов, получающих амбулаторное лечение в ГАУЗ «Клинический медицинский центр» г. Читы, в период 2014–2020 гг.

Для проведения исследования было получено разрешение локального этического комитета при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России в соответствии с Хельсинкской декларацией, а также информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования. Тема данной работы была включена в основной план научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (регистрационный номер РК 018(06) 01201152866).

Изученную выборку составили 140 больных СД1 типа (72 мужчины и 68 женщин). Всем пациентам проводилась базис-болюсная инсулинотерапия, включавшая аналоги человеческих инсулинов длительного и ультракороткого действия, у 5 больных — помповая инсулинотерапия.

Критерии невключения: СД2, другие специфические формы СД, наличие диабетических макрососудистых осложнений, наличие диабетической ретинопатии препролиферативной и пролиферативной стадии, снижение скорости клубочковой фильтрации ≤ 45 мл/мин; нарушения ритма сердца в анамнезе и артериальная гипертензия, полинейропатия недиабетического генеза, алкоголизм и хроническая алкогольная интоксикация; беременность и лактация, сопутствующие эндокринные заболевания (патология щитовидной железы, надпочечников и др.).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили диагностику ДКАН согласно «Алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [2, 16]. Диагностическими критерия-

ми ДКАН является наличие двух или более патологических результатов [2].

Всем больным СД1 методом ЭхоКГ выполняли оценку диастолической функции ЛЖ в соответствии с рекомендациями ОССН — РКО — РНМОТ [17]. Согласно указанным рекомендациям ДД ЛЖ характеризуется основными признаками: отношение E/e' среднее >14 ; скорость медиальной части фиброзного кольца МК $e' < 7$ см $>2,8$ м/с; индекс объема ЛП >34 мл/м 2 . Если выявлялось 3 признака, диагностировалась ДД ЛЖ.

В НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России на аппарате автоматического иммуноферментного анализатора проводилось количественное определение МПП: ММП-1, МПП-2, ММП-3 в сыворотке крови больных СД1 с использованием готовых наборов AbFrontiers human ELISA, Quantikine Immunoassay, AESKULISA, поставленных для ЗАО «Биохиммак» (Москва). Точка мутации эндотелиальной синтазы азота-3 в позиции 786 (Т>С) выбрана для молекулярно-генетического исследования с выделением ДНК из цельной крови пациентов методом фенолхлороформной экстракции. В дальнейшем амплификацию полученных фрагментов генов проводили в термоциклере с использованием готовых тест-наборов праймеров НПФ «Литех».

Для решения задачи прогнозирования развития ДД ЛЖ у больных СД1 и построения прогностической модели нами был применен метод логистической бинарной регрессии, который используется для описания взаимосвязей между переменными [18, 19]. На основании клинического, лабораторного и инструментального исследований пациентов была рассчитана бинарная зависимая переменная, равная нулю, при отсутствии ДД ЛЖ, и единице — при наличии поражения миокарда в виде нарушения ДД ЛЖ. Выбор метода обусловлен особенностями полученных данных: в большинстве случаев отличием параметров-предикторов от нормального распределения, наличием среди предикторов как непрерывных, так и дискретных переменных, а также простотой приведения зависимости переменной к бинарной функции [19].

Категориальные переменные являлись бинарными, а это означает, что они имеют только два значения. Поскольку современные статистические программы работают с категориальными данными, имеющими более двух значений, была проведена трансформация их в фиктивные переменные [18]. В нашем исследовании все категориальные переменные были преобразованы в фиктивные. Фиктивные переменные записываются в бинарном виде — 1/0, где их количество — $n-1$ (n — количество исходных категорий) [18]. Например: переменная ДКАН имеет только 2 значения: «да» или «нет», может быть трансформирована в фиктивную переменную: 1 — диагностирована ДКАН, 0 — ДКАН отсутствует.

Искусственное создание категориальной переменной из количественной и вместо нее является другим методом трансформации. В нашем исследовании категориальную трансформацию выполнили для учета стажа СД, которая была представлена в количественном виде: стаж СД при длительности заболевания до 5 лет равен 1, от 5 до 10 лет равен 2, свыше 10 лет равен 3.

Оценка корреляции независимых количественных переменных была следующим этапом проверки на мультиколлинеарность [18, 19]. Коллинеарными являлись переменные, если коэффициенты корреляции Спирмена превышали 0,75 по наибольшему значению.

Факт наличия диабетической кардиомиопатии у больных СД1 представлен в виде бинарной переменной, где 0 — отсутствие диабетической кардиомиопатии, 1 — имеется поражение миокарда в виде нарушения диастолической функции ЛЖ.

В модель включались факторы, ранее продемонстрировавшие статистически значимые отличия при обнаружении ДД ДЖ: стаж СД (годы), наличие ДКАН, уровни ММП-1, -2, -3, аллели гена *NOS3* [20, 21].

Обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 12.0. Результаты представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристики пациентов представлены в таблице 1. В изучаемой выборке пациентов с СД1 ДКАН была диагностирована у 58 больных. По результатам исследования функции релаксации ЛЖ у участников исследования ДД ЛЖ выявлена у 39 человек.

При создании модели логарифмической регрессии нами были проверены и выполнены ряд условий. Это проводилось как на этапе подготовки к выполнению анализа, так и в процессе создания модели. В нашу модель включились независимые переменные, которые показали ранее связь с развитием ДД ЛЖ у больных СД1 [21, 22]. Независимые переменные были разделены на два типа: количественные и категориальные. В количественные переменные вошли уровни ММП-1, ММП-2, ММП-3.

Категориальные показатели включали: стаж СД1, наличие или отсутствие ДКАН, аллели гена *NOS3* T(786)C (см. табл. 1).

Частота положительного значения зависимой переменной — ДД ЛЖ была около 30% (см. табл. 1), что свидетельствовало об отсутствии несбалансированности данных.

Вероятность развития ДД ЛЖ (абсолютный риск) равнялась 27,8% (39 из 140), шансы — 0,386 (39/101).

Таблица 1. Характеристика предикторов

Table 1. Characteristics of predictors

Предиктор / Predictor	Значение / Value
Мужской пол, n / Male gender, n	72
Женский пол, n / Female gender, n	68
Возраст, годы / Age, years	32 [26,5; 40]
Стаж, лет / Disease duration, years	8 [6; 11]
Гликированный гемоглобин (HbA1c), % Glycated hemoglobin (HbA1c), %	9,0 [8,1; 10]
ДКАН, n/N (%) / Diabetes-associated CAN, n/N (%)	55/140 (39,3)
Наличие ДД ЛЖ, n/N (%) LV DD presence, n/N (%)	39/140 (27,8)
ММП-1, нг/мл / MMP-1, ng/ml	68,1 [45,85; 101,8]
ММП-2, нг/мл / MMP-2, ng/ml	294,1 [268,7; 349,1]
ММП-3, нг/мл / MMP-3, ng/ml	73,5 [50,3; 94,1]
Аллель Т гена <i>NOS3</i> , n/N (%) T allele of <i>NOS3</i> gene, n/N (%)	131/140 (93,6)

Таблица 2. Свободный член и коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития диастолической дисфункции у больных СД1**Table 2.** Free term and regression coefficients in a multivariate model to predict diastolic dysfunction development in T1D patients

Шаг Increment	Показатель Parameter	Оценка Value	95% ДИ 95% CI	p	χ^2 Вальда χ^2 Wald	p-Вальда p-Wald
1	В0	-0,2180	-0,1288; -0,3121	0,0112	6,6699	0,0107
2	Стаж СД / diabetes experience.	0,1512	0,0689; 0,2023	0,0041	9,8137	0,0037
3	ДКАН / Diabetes-associated CAN	0,1504	0,0531; 0,2053	0,0011	7,8341	0,0009
4	ММП-1 / MMP-1	-0,0004	-0,002; -0,006	0,0061	7,6382	0,0057
5	Аллель Т гена NOS3 / T allele of NOS3 gene	0,6848	0,4108; 0,9717	0,0062	7,6842	0,0059

Примечание. В0 — свободный член; стаж СД при длительности СД до 5 лет равен 1, от 5 до 10 лет равен 2, свыше 10 лет равен 3; при ДКАН — при наличии диабетической автономной кардиопатии принят равным 1, при отсутствии равен 0, концентрация ММП-1 (Nr/Mn) в сыворотке крови, при наличии аллеля Т гена NOS3 принят равным 1, при отсутствии равен 0.

Note. В0, free term; diabetes experience is equal to 1 in disease duration up to 5 years, 2 in disease duration 5–10 years, and 3 in in disease duration more than 10 years. The presence of diabetes-associated DAN is equal to 1 and the absence is equal to 0. Serum MMP-1 (Nr/Mn) level, is equal to 1 in the presence of NOS3 gene T allele and 0 in the absence of NOS3 gene T allele.

Свободный член и коэффициент регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития диабетической кардиомиопатии представлены в таблице 2. Вклад факторов, включенных в модель, составляет 66,3%, причем положительная предсказуемая ценность равна 79%.

При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии итоговые потери составили 5,578737, $\chi^2=75,13$ для 4 степеней свободы, при уровне значимости $p=0,000301$, что свидетельствует о достаточно высокой достоверности данной математической модели.

По результатам проведенного исследования получено итоговое уравнение вероятности развития ДД у больных СД1:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,2180 + 0,1512x + 0,1504y - 0,0004z + 0,6848\alpha)}}$$

где p — вероятность развития диабетической кардиопатии, x — стаж СД при длительности СД до 5 лет равен 1, от 5 до 10 лет равен 2, свыше 10 лет равен 3, y — при наличии ДКАН принят равным 1, при отсутствии равен 0, z — концентрация ММП-1 (Nr/Mn) в сыворотке крови, α — при наличии аллеля Т гена NOS3 принят равным 1, при отсутствии равен 0.

Для дальнейшей проверки точности новой модели и ее характеристики требуется увеличение объема валидирующей выборки с включением пациентов с СД1 из других медицинских центров.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование является примером решения проблемы прогнозирования в условиях реальной клинической практики с использованием одного из самых доступных методов анализа данных — логарифмической регрессии. Исследователям в процессе создания модели необходимо решить основные задачи, такие как поиск предикторов, которые будут влиять на изучаемый исход и, собственно,

на создание прогностической модели с целью предсказания исхода заболевания [19, 22–24].

Размер выборки является важным допущением в методах многофакторного анализа, в том числе и при использовании логарифмической регрессии. Мощность статистического теста снижается при недостаточном количестве событий, и при этом увеличиваются ошибки прогнозирования [23]. При недостаточном количестве событий необходимо сокращать количество предикторов. В нашей работе при исходном значении независимых переменных ($k=5$) количество больных СД1 для построения математической модели должно быть от 170 до 350 человек. Исходная матрица составила 190 человек и 5 предикторов. Сбалансированность показателей изучаемых явлений является важным фактором при построении прогностических моделей. Если имеется низкая частота независимых переменных, это приведет к асимметрии выборки, а затем и к снижению качества модели [25, 26].

В проводимом исследовании наиболее значимыми факторами прогноза являлись наличие ДКАН, изменения уровня ММП-1, наличие аллели Т гена NOS3, а также стаж заболевания, представленный в виде бинарной переменной. Представленные параметры являются наиболее значимыми у больных СД1, что требует мониторинга и внимания со стороны эндокринологов, кардиологов и других специалистов. Точность описанной модели составляет 66,3%, причем положительная предсказуемая ценность равна 79%. Чувствительность модели характеризуется долей полученных положительных результатов, и это влияет на прогнозируемое событие, при этом чувствительность может быть от 0 до 100%. Доля истинно отрицательных результатов характеризует специфичность модели (от 0 до 100%) [27]. Рядом экспертов в Российской Федерации предъявляются требования к показателям чувствительности от 95% и выше, специфичности от 80% и выше, которые должны быть подтверждены при валидации в рамках клинических исследований. Созданная нами математическая модель не позволила достичь указанных параметров

по ряду объективных причин из-за ограничения возможностей логарифмической регрессии как метода анализа данных. Тем не менее общая точность модели свидетельствует о перспективности дальнейших исследований в данной области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях гипергликемии усиление экспрессии гена *NOS3* при снижении защитных антиоксидантных систем у больных СД способствует снижению биодоступности оксида азота, что играет важную роль в развитии сосудистых поражений при данном заболевании. Эндотелиальная дисфункция способствует структурно-функциональной перестройке миокарда с развитием интерстициального фиброза. Изменение активности ММП ассоциируется с процессами ремоделирования миокарда. ММП-1 играет центральную роль в расщеплении компонентов внеклеточного матрикса, что способствует структурно-функциональным изменениям миокарда с развитием ДД ЛЖ. Использование метода анализа данных при помощи логарифмической регрессии, поиск предикторов поражения миокарда для определения прогноза и исхода заболевания в настоящее время имеют большое практическое значение. Представлена современная методика оценки риска развития ДД ЛЖ у больных СД1 с учетом уровня ММП-1, наличия диабетической автономной нейропатии и гомозиготного варианта ТТ гена *NOS3*. Эта математическая модель пригодна для прогнозирования диабетической кардиомиопатии у больных СД1.

Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204–221. DOI: 10.14341/DM12759.
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes Mellitus. 2021;24(3):204–221 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM12759.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 10-й вып., дополн. М., 2021. DOI: 10.14341/DM12802.
[Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. 10th ed, revised. M.; 2021 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM12802.
3. Осложнения сахарного диабета: лечение, профилактика. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М.: Медицинское информационное агентство; 2017.
[Complications of diabetes mellitus: treatment, prevention. Dedov I.I., Shestakova M.V., eds. M.: Medical Information Agency; 2017 (in Russ.)).
4. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Диабет и сердце — поражение миокарда при диабетической кардиомиопатии. Журнал для непрерывного медицинского обучения врачей. 2015;33:84–92.
[Drapkina O.M., Gigenava B.B. Diabetes and the heart — myocardial damage in diabetic cardiomyopathy. Zhurnal dlya nepreryvnogo meditsinskogo obucheniya vrachev. 2015;33:84–92 (in Russ.)).
5. Караваев П.Г., Веклич А.С., Козиолова Н.А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):42–47. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-42-47.
[Karavaev P.G., Veklich A.S., Koziovalova N.A. Diabetic cardiomyopathy: features of cardiovascular remodeling. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):42–47 (in Russ.)). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-42-47.
6. Денисова А.Г., Татарченко И.П., Позднякова Н.В. Структурно-функциональное ремоделирование сердца при сахарном диабете: клинико-инструментальная оценка. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016;3(16):94–99.
[Denisova A.G., Tatarchenko I.P., Pozdnyakova N.V. Structural and functional remodeling of the heart in diabetes mellitus: clinical and instrumental assessment. Endocrinology: news, opinions, training. 2016;3(16):94–99 (in Russ.)).
7. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. Cir Res. 2018;122(4):624–638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
8. Сорокина А.Г., Орлова Я.А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):142–147. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-142-147.
[Sorokina A.G., Orlova Ya.A. A modern view on the mechanisms of development of diabetic cardiomyopathy and the possibility of their correction. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):142–147 (in Russ.)). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-142-147.
9. Куба А.А., Никонова Ю.М., Феликсова О.М. и др. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией. Современные проблемы науки и образования. 2015;3:19. (Электронный ресурс.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17352> (дата обращения: 10.02.2023).
[Kuba A.A., Nikonova Yu.M., Felixova O.M. et al. Association of genetic polymorphism of the nitric oxide endothelial synthase gene with cardiovascular pathology. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;3:19. (Electronic resource.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17352> (access date: 10.02.2023) (in Russ.)).
10. Möllsten A., Lajer M., Jorsal A., Tarnow L. The endothelial nitric oxide synthase gene and risk of diabetic nephropathy and development of cardiovascular disease in type 1 diabetes. Molecular genetics and metabolism. 2009;97(1):80–84. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.01.013.
11. Bazzaz J.T., Amoli M.M., Pravica V. et al. V. eNOS gene polymorphism association with retinopathy in type 1 diabetes. Ophthalmic genetics. 2010;31(3):103–107. DOI: 10.3109/13816810.2010.482553.
12. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л. и др. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. Иммунология, аллергология, инфектология. 2016;2:11–22.
[Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L. Matrix metalloproteinases: their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential. Immunologiya, allergologiya, infektologiya. 2016;2:11–22 (in Russ.)).
13. Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2019;2:3–16. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040.
[Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. 2019;2:3–16 (in Russ.)). DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040.
14. Фабрикантов О.Л., Лев И.В., Агарков Н.М., Османов Р.Э. Матриксные металлопротеиназы в прогнозировании непролиферативной диабетической ретинопатии в пожилом возрасте. Офтальмология. 2022;19(4):803–807. DOI: 10.18008/1816-5095-2022-4-803-807.
[Fabrikantov O.L., Lev I.V., Agarkov N.M., Osmanov R.E. Matrix metalloproteinases in predicting nonproliferative diabetic retinopathy in old age. Ophthalmology. 2022;19(4):803–807 (in Russ.)). DOI: 10.18008/1816-5095-2022-4-803-807.
15. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в развитии фиброза почек при сахарном диабете. Проблемы эндокринологии. 2012;1:39–44.
[Bondar I.A., Klimontov V.V. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of renal fibrosis in the patients with diabetes mellitus. Problemy Endokrinologii. 2012;1:39–44 (in Russ.)).
16. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 9-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2019. DOI: 10.14341/DM22S1.
[Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. 9th ed. M.: UP PRINT; 2019 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM22S1.

17. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.
[Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475.]
18. Лучинин А.С., Лянгузов А.В. Модель логистической регрессии для прогнозирования летальности в отделении интенсивной терапии: проблемы и решения. Качественная клиническая практика. 2022;2:13–20. DOI: 10.37489/2588-0519-2022-2-13-20.
[Luchinin A. S., Lyanguzov A.V. Logistic regression model for predicting mortality in the intensive care unit: problems and solutions. *High-quality clinical practice*. 2022;2:13–20 (in Russ.). DOI: 10.37489/2588-0519-2022-2-13-20.]
19. Schober P., Vetter T.R. Logistic Regression in Medical Research. *Anesth Analg*. 2021;132(2):365–366. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005247.
20. Хачерян М.К., Серебрякова О.В., Просяник В.И., Серкин Д.М. Роль генетического полиморфизма NOS3 (C786T) в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа, проживающих в Забайкальском крае. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018;4:81–86. DOI: 10.52485/19986173_2018_4_81.
[Khacheryan M.K., Serebryakova O.V., Prosyaniy V.I., Serkin D.M. The role of NOS3 (C786T) genetic polymorphism in the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes mellitus living in the Zabaikalsky kraj. *Transbaikalian medical bulletin*. 2018;4:81–86 (in Russ.). DOI: 10.52485/19986173_2018_4_81.]
21. Просяник В.И., Серебрякова О.В., Серкин Д.М. и др. Матриксные металлопротеиназы при диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018;4:97–104. DOI: 10.52485/19986173_2019_4_97.
[Prosyaniy V.I., Serebryakova O.V., Serkin D.M. et al. Matrix metalloproteinases in diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Transbaikalian medical bulletin*. 2018;4:97–104 (in Russ.). DOI: 10.52485/19986173_2019_4_97.]
22. Ahmed S.N., Jhaj R., Sadasivam B. et al. Reversal of hypertensive heart disease: a multiple linear regression model. *Discoveries (Craiova)*. 2021;9(4):e138. DOI: 10.15190/d.2021.17.
23. Lunt M. Introduction to statistical modelling 2: categorical variables and interactions in linear regression. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1141–1144. DOI: 10.1093/rheumatology/ket172.
24. Serdar C.C., Cihan M., Yücel D. et al. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(1):010502. DOI: 10.11613/BM.2021.010502.
25. Peduzzi P., Concato J., Kemper E. et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373–1379. DOI: 10.1016/s0895-4356(96)00236-3.
26. Bujang M.A., Sa'at N., Sidik T.M.I.T.A.B., Joo L.C. Sample Size Guidelines for Logistic Regression from Observational Studies with Large Population: Emphasis on the Accuracy Between Statistics and Parameters Based on Real Life Clinical Data. *Malays J Med Sci*. 2018;25(4):122–130. DOI: 10.21315/mjms2018.25.4.12.
27. Лучинин А.С. Искусственный интеллект в гематологии. Клиническая онкогематология. 2022;15(1):16–27. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-16-27.
[Luchinin A.S. Artificial Intelligence in Hematology. *Clinical oncohematology*. 2022;15(1):16–22 (in Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-16-27.]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Просяник Вера Ивановна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России; 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А; ORCID iD 0000-0002-9927-6829.

Серебрякова Ольга Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России; 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А; ORCID iD 0000-0003-4418-2531.

Серкин Дмитрий Михайлович — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России; 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.03.2023.

Поступила после рецензирования 24.03.2023.

Принята в печать 21.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Vera I. Prosyaniy — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Chita State Medical Academy; 39A, Gorkiy str., Chita, 672000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9927-6829.

Olga V. Serebryakova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Chita State Medical Academy; 39A, Gorkiy str., Chita, 672000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4418-2531.

Dmitriy M. Serkin — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Chita State Medical Academy; 39A, Gorkiy str., Chita, 672000, Russian Federation.

Contact information: Vera I. Prosyaniy, e-mail: prosyaniy@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 02.03.2023.

Revised 24.03.2023.

Accepted 21.04.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-3

Сравнительная оценка комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском

И.В. Друк¹, О.Ю. Кореннова^{1,2}, Ю.Е. Юхина^{1,2}, М.В. Савченко^{1,2}, С.П. Подольная², Л.В. Шукиль¹

¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

²БУЗОО «ККД», Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность комбинированной гиполипидемической терапии на основе статина и эзетимиба у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и находящихся на диспансерном наблюдении в краткосрочном исследовании.

Материал и методы: было проведено проспективное когортное исследование с участием 50 пациентов, которые методом последовательного включения были распределены в 2 группы (по 25 человек): в группе 1 гиполипидемическая терапия проводилась комбинацией аторвастатин 80 мг + эзетимиб 10 мг; в группе 2 назначалась терапия питавастатином 4 мг + эзетимиб 10 мг. В течение 6 мес. наблюдения оценивалась динамика клинического статуса пациентов, параметры углеводного и липидного обмена.

Результаты исследования: исходно уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и глюкозы не различались между группами. Через 1 мес. наблюдения уровень ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л был зарегистрирован менее чем у 50% пациентов, тем не менее снижение уровня ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л или снижение уровня ХС-ЛПНП на ≥50% произошло у 17 (68%) пациентов в каждой группе наблюдения. Через 6 мес. уровень глюкозы у пациентов из группы 1 был статистически значимо выше, чем у пациентов из группы 2 ($p=0,034$). При внутрigrupповом анализе динамики уровня глюкозы в крови выявлено статистически значимое его повышение через 6 мес. наблюдения в группе 1 ($p=0,005$) и отсутствие значимого его изменения в группе 2. В процессе наблюдения через 6 мес. были диагностированы 4 новых случая сахарного диабета без существенной разницы между группами.

Заключение: показана сопоставимая клиническая гиполипидемическая эффективность обоих режимов терапии. Вместе с тем отмечена существенно более высокая концентрация уровня глюкозы в плазме крови в группе аторвастатина в сравнении с группой питавастатина, при отсутствии значимых различий между группами по новым случаям нарушений углеводного обмена. Наиболее существенными ограничениями данного исследования были малая численность групп и относительная краткосрочность наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, острый коронарный синдром, аторвастатин, питавастатин, эзетимиб, липидный обмен, углеводный обмен.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Друк И.В., Кореннова О.Ю., Юхина Ю.Е., Савченко М.В., Подольная С.П., Шукиль Л.В. Сравнительная оценка комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(9):572–579. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-3.

Comparative assessment of combined lipid-lowering therapy in patients with very high cardiovascular risk

I.V. Druk¹, O.Yu. Korenova^{1,2}, Yu.E. Yukhina^{1,2}, M.V. Savchenko^{1,2}, S.P. Podol'naya², L.V. Shukil¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

²Omsk Clinical Cardiologic Dispensary, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy and safety of combined lipid-lowering therapy including statin and ezetimibe in patients with acute coronary syndrome (ACS) who are followed up in a short-term study.

Patients and Methods: a prospective cohort study involved 50 patients who were divided into 2 groups (25 patients in each group) by sequential inclusion. In group 1, atorvastatin (80 mg) plus ezetimibe (10 mg) were prescribed. In group 2, pitavastatin (4 mg) plus ezetimibe (10 mg) were prescribed. Over a 6-month follow-up period, changes in the clinical signs and parameters of carbohydrate and lipid metabolism were evaluated.

Results: at baseline, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and glucose levels were similar in the groups. After 1 month, LDL-C <1.4 mmol/L were reported in less than 50%. Meanwhile, a decrease in LDL-C <1.4 mmol/L or a decrease in LDL-C by ≥50% occurred in 17 (68%) patients in each group. After 6 months, glucose levels in group 1 were significantly higher than those in group 2 ($p=0.034$). Intragroup analysis of blood glucose changes over time revealed a significant increase after 6 months in group 1 ($p=0.005$) but no significant changes in group 2. Over a 6-month follow-up period, diabetes was newly diagnosed in four patients, with no significant differences between the groups.

Conclusion: a comparable clinical lipid-lowering efficacy of both treatment regimens was demonstrated. Significantly higher blood glucose levels were reported in the atorvastatin group than in the pitavastatin group, with no significant differences between the groups in newly diagnosed carbohydrate metabolism disorders. The most significant limitation of this study was the small sample size and relatively short follow-up period.

KEYWORDS: diabetes, acute coronary syndrome, atorvastatin, pitavastatin, ezetimibe, lipid metabolism, carbohydrate metabolism.

FOR CITATION: Druk I.V., Korennova O.Yu., Yukhina Yu.E., Savchenko M.V., Podol'naya S.P., Shukil L.V. Comparative assessment of combined lipid-lowering therapy in patients with very high cardiovascular risk. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(9):572–579 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-3.

ВВЕДЕНИЕ

Предыдущие наблюдения показали, что частота гипотензивной монотерапии статинами может составлять от 15,2 до 26,8% [1, 2]. Согласно российским Клиническим рекомендациям по ведению пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском начинать гиполипидемическую терапию можно не только с высоких доз статинов, но и с назначения комбинированной гиполипидемической терапии, включающей эзетимиб. Такая тактика позволяет добиться эффективного снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП)¹. Известно, что пациенты с множественными факторами кардиометаболического риска могут иметь повышенный риск развития сахарного диабета (СД), особенно при приеме высоких доз статинов. Так, в группе пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), на третьем этапе кардиореабилитации регистрируется высокая распространенность традиционных и некоторых дополнительных факторов риска СД 2 типа (СД2), и в течение 1 года наблюдения после старта гиполипидемической терапии отмечается высокая распространенность СД2, в том числе за счет новых случаев среди пациентов с предшествовавшей нормогликемией [3].

Гипергликемия как нежелательное явление (НЯ) терапии статинами не является класс-специфическим эффектом. В целом статины повышают риск возникновения новых случаев СД на 10–12%, причем риск несколько выше при высокоинтенсивной терапии статинами, чем при терапии низкой или умеренной интенсивности [4]. По результатам недавно опубликованного ретроспективного многоцентрового когортного исследования, питавастатин снижает риск развития новых случаев СД по сравнению с аторвастатином или розувастатином [5]. По результатам большого количества рандомизированных клинических исследований (РКИ) и с учетом накопленного опыта успешного постмаркетингового применения питавастатин является высокоэффективным статином наряду с аторвастатином и розувастатином. По данным исследований, применение питавастатина в дозе 4 мг снижает уровень ХС-ЛПНП в среднем на 47–50%, что сопоставимо с эффектом аторвастатина в дозе 40 мг или розувастатина в дозе 20 мг [6]. Добавление эзетимиба значительно усиливает гиполипидемическое действие питавастатина. У пациентов, получавших комбинированную терапию, снижение уровня ХС-ЛПНП до целевых значений достигало 94%, а частота побочных эффектов оставалась низкой [7].

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность комбинированной гиполипидемической тера-

пии на основе статина и эзетимиба у пациентов, перенесших ОКС и находящихся на диспансерном наблюдении в краткосрочном исследовании.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование с участием пациентов, перенесших ОКС и находящихся на диспансерном наблюдении в БУЗОО «ККД» (г. Омск). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 258 от 02.10.2022), локальным этическим комитетом лечебного учреждения (протокол № 8 от 14.09.2022). В период с 1 января по 1 июня 2023 г. 1800 пациентов, перенесших ОКС и операцию реваскуляризации, поступили на диспансерное наблюдение в первые 3 дня после выписки из сосудистых отделений стационаров г. Омска и были включены в программу льготного обеспечения лекарственными препаратами (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 639Н)². Пациентам назначалась медикаментозная терапия, включающая двойную антиагрегантную терапию, β-адреноблокаторы, антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), диуретики, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера (ингибиторы НГЛТ2), антагонисты рецепторов ренин-ангиотензина II в комбинации с ингибитором неприлизина. Пациентам назначалась терапия аторвастатином (80 мг/сут) либо питавастатином (4 мг/сут) (из ресурсов учреждения). Кроме того, всем пациентам был назначен эзетимиб в терапевтической дозе 10 мг/сут.

Согласно приведенным ниже критериям были отобраны 50 пациентов.

Критерии включения в исследование: перенесенный ОКС давностью не более 7 дней, отсутствие приема статинов до сердечно-сосудистого события, отсутствие противопоказаний к назначению статинов, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: прием статинов в любых терапевтических дозах до произошедшего сердечно-сосудистого события, наличие СД в анамнезе, прием метформина с целью медикаментозной профилактики СД, соблюдение редуцированной диеты с исключением легкоусвояемых углеводов.

Методом последовательного включения пациенты были распределены в 2 группы по 25 человек: в группе 1 гиполипидемическая терапия проводилась комбинацией аторвастатин 80 мг/сут + эзетимиб 10 мг/сут; в группе 2 — питавастатином 4 мг/сут + эзетимиб 10 мг/сут. В течение

¹ Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена», 2023. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/752_1 (дата обращения: 30.09.2023).

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.09.2022 № 639н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства» (зарегистрирован 27.10.2022 № 70725). (Электронный ресурс.) URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202210270019> (дата обращения: 30.09.2023).

6 мес. наблюдения оценивалась динамика клинического статуса пациентов, параметры углеводного и липидного обмена.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов программы Statistica 12. При распределении, отличном от нормального, данные записывались как медиана (Me), нижний квартиль (Q1) и верхний квартиль (Q3). При сравнении двух независимых выборок по количественному признаку использовались критерий Манна — Уитни, критерий χ^2 , для зависимых выборок — критерий Мак-Немара, критерий Уилкоксона. Во всех случаях критический уровень значения p принимался менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с критериями включения/исключения в исследование были включены 50 пациентов (мужчин — 31 (62%), женщин — 19 (38%); средний возраст на момент включения в исследование — 60,16±7,5 года) (табл. 1). Более 50% пациентов перенесли инфаркт миокарда, в 49 (98%) случаях была выполнена реваскуляризация коро-

нарных артерий (1 пациенту с многососудистым поражением было показано аортокоронарное шунтирование, от которого тот отказался). Большинство (47 (94%)) пациентов имели артериальную гипертензию, у 15 (30%) пациентов была выявлена сердечная недостаточность с превалированием сохраненной фракции выброса (ФВ), функциональный класс (ФК) 2.

Все пациенты получали антиагрегантную терапию, в 11 (22%) случаях была добавлена антикоагулянтная терапия в связи с наличием фибрилляции предсердий в анамнезе. Более чем половине (44 (88%)) пациентов были назначены β -адреноблокаторы. Большинство (30 (60%)) пациентов принимали ингибиторы РААС, большую часть из которых составляли иАПФ. Ингибиторы НГЛТ2 назначались 4 (8%) пациентам. Менее 20% пациентов нуждались в назначении диуретиков.

Нарушения углеводного обмена в виде предиабета присутствовали исходно у 8 пациентов: в 5 (20%) случаях в группе 1, в 3 (12%) случаях в группе 2 ($p=0,634$). Кроме того, в группе пациентов, принимающих аторвастатин,

Таблица 1. Клиническая характеристика и медикаментозная терапия в группах пациентов

Table 1. Clinical characteristics and medication therapy

Параметр Parameter	Группа 1 / Group 1 (n=25)	Группа 2 / Group 2 (n=25)	U, p
Возраст, годы / Age, years	60,7±6,9	59,6±7,97	290,5; 0,683
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	28,8±2,8	29,4±3,03	271,5; 0,432
Мужской пол, n (%) / Male gender, n (%)	16 (64)	15 (60)	300,0; 0,816
Инфаркт миокарда, n (%) / Myocardial infarction, n (%)	17 (68)	16 (64)	300,0; 0,816
Операция реваскуляризации, n (%) / Revascularization surgery	24 (96)	25 (100)	300,0; 0,816
аортокоронарное шунтирование / coronary artery bypass grafting	0 (0)	0 (0)	312,5; 1,000
стентирование / stenting	24 (96)	25 (100)	300,0; 0,816
Артериальная гипертензия, n (%) / Hypertension, n (%)	25 (100)	22 (88)	275,0; 0,470
Фибрилляция предсердий, n (%) / Atrial fibrillation, n (%)	6 (24)	5 (20)	300,0; 0,816
Ожирение, n (%) / Obesity, n (%)	10 (40)	12 (48)	287,5; 0,634
ХСН, n (%) / CHF, n (%)			
ХСН всего / CHF, total	8 (32)	7 (28)	298,0; 0,780
ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ / CHF with preserved EF	3 (37,5)	0 (0)	17,5; 0,251
ХСН со сниженной ФВ ЛЖ / CHF with reduced EF	0 (0)	2 (28,6)	20,0; 0,390
ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ / CHF with mildly reduced EF	5 (62,5)	5 (71,4)	20,0; 0,390
ФК1 / FC1	0 (0)	2 (28,6)	20,0; 0,390
ФК2 / FC2	8 (100)	5 (71,4)	20,0; 0,390
ФК3 / FC3	0 (0)	0 (0)	28,0; 1,000
ФВ ЛЖ / left ventricle EF	56 (49,5; 62)	55 (48; 59)	291,5; 0,691
Лечение, n (%) / Treatment, n (%)			
аторвастатин, 80 мг / atorvastatin, 80 mg	25 (100)	0 (0)	0,00; 0,00
питавастатин, 4 мг / pitavastatin, 4 mg	0 (0)	25 (100)	0,00; 0,00
зетимиб, 10 мг / ezetimibe, 10 mg	25 (100)	25 (100)	312,5; 1,000
β -адреноблокатор / beta blocker	24 (96)	20 (80)	262,5; 0,340
иАПФ или БРА / ACE inhibitor or ARBs	23 (92)	21 (84)	287,5; 0,471
БКК / CCB	7 (28)	5 (20)	287,5; 0,634
диуретики / diuretics	1 (4)	3 (12)	287,5; 0,634
валсартан/сакубитрил / valsartan/sacubitril	2 (8)	3 (12)	300,0; 0,816
ингибиторы НГЛТ2 / sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor	1 (4)	3 (12)	287,5; 0,634
двойная антитромбоцитарная терапия / dual antiplatelet therapy	19 (76)	20 (80)	287,5; 0,634
пероральный антикоагулянт / peroral anticoagulants	6 (24)	5 (20)	300,0; 0,816

Примечание. Данные представлены как n (%) или среднее \pm стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокатор рецепторов ангиотензина; БКК — блокатор кальциевых каналов.

Note. Data are represented as n (%) or mean \pm standard deviation. BMI, body mass index; CHF, congestive heart failure; EF, ejection fraction; FC, functional class; ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker.

глюкоза крови натощак находилась в высоконормальном диапазоне (5,6–6,0 ммоль/л) у 7 пациентов, в группе 2 — у 9 ($p=0,634$). Оценка факторов риска развития СД2 продемонстрировала отсутствие различий между группами.

Динамику клинико-лабораторных показателей наблюдали в течение 6 мес. Исходный уровень общего холестерина, ХС-ЛПНП, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) не различался между группами (табл. 2). Через 1 мес. наблюдения уровень ХС-ЛПНП $<1,4$ ммоль/л был зарегистрирован менее чем у 50% пациентов, при этом снижение уровня ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ произошло у 68% пациентов в каждой группе наблюдения.

Уровень глюкозы в крови исходно в группе 1 составил 5,6 (5,2; 5,9) ммоль/л, в группе 2 — 5,5 (5,4; 5,8) ммоль/л ($U=301,5$, $p=0,838$). Через 6 мес. уровень глюкозы в группе аторвастатина составил 5,9 (5,4; 6,5) ммоль/л, в группе питавастатина — 5,5 (5,4; 5,8) ммоль/л ($U=203,5$, $p=0,034$). При внутригрупповом анализе динамики уровня глюкозы в крови выявлено значимое его повышение через 6 мес. наблюдения в группе

аторвастатина ($T=35,50$; $p=0,005$) и отсутствие значимого изменения в группе питавастатина ($T=125,00$; $p=0,693$).

В группе 1 к 6-му месяцу наблюдения было зарегистрировано 7 новых случаев нарушений углеводного обмена (СД2 — 3, предиабет — 4) (McNemar 1,13; $p=0,289$), уровень глюкозы в крови повысился до высоконормального у 4 пациентов (McNemar 0,13; $p=0,724$). В группе 2 зарегистрирован 1 новый случай СД2 (McNemar 0,000; $p=1,000$), ни одного нового случая предиабета (McNemar 0,000; $p=1,000$), 3 случая повышения уровня глюкозы до высоконормального (McNemar 0,13; $p=0,724$). Таким образом, в общей группе в процессе наблюдения через 6 мес. были диагностированы 4 новых случая СД2 (McNemar 2,25; $p=0,134$), без достоверной разницы между группами 1 и 2 ($p=0,298$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение уровня ХС-ЛПНП связано со значительным повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний

Таблица 2. Характеристика липидного обмена исходно и в ответ на терапию статинами в группах

Table 2 Characteristics of lipid metabolism at baseline and after statin therapy

Признак Parameter	Группа 1 / Group 1 (n=25)	Группа 2 / Group 2 (n=25)	p при межгрупповом сравнении p (intergroup comparison)
Уровни липидов исходно / Lipid levels at baseline			
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	5,8 (5,2; 6,2)	5,6 (4,8; 6,2)	0,607
ХС-ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	3,8 (3,2; 4,2)	3,6 (3,2; 4,1)	0,763
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,6 (1,4; 1,2)	1,5 (1,3; 1,8)	0,485
ХС-ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,2 (1,0; 1,4)	1,2 (0,9; 1,4)	0,415
Гипертриглицеридемия / Hyperlipidemia	9 (36)	8 (32)	0,816
ХС-ЛПНП $<1,4$ ммоль/л / LDL-C <1.4 mmol/l	0 (0)	0 (0)	1,000
Уровни липидов через 1 мес. / Lipid levels after 1 month			
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	3,4 (3; 3,9)	3,4 (3; 3,8)	0,984
ХС-ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	1,7 (1,5; 2,1)	1,6 (1,5; 1,9)	0,361
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,5 (1,3; 1,6)	1,4 (0,9; 1,7)	0,449
ХС-ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1 (0,9; 1,2)	1,2 (0,9; 1,3)	0,940
Гипертриглицеридемия / Hyperlipidemia	3 (12)	3 (13,6)	1,000
ХС-ЛПНП $<1,4$ ммоль/л / LDL-C <1.4 mmol/l	6 (24)	4 (16)	0,634
Уровни липидов через 6 мес. / Lipid levels after 6 months			
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	3,3 (3; 3,6)	3 (2,9; 3,4)	0,095
ХС-ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	1,6 (1,4; 2)	1,5 (1,4; 1,65)	0,123
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,5 (1,3; 1,6)	1,3 (1,1; 1,5)	0,052
ХС-ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,1 (1; 1,2)	1,1 (1; 1,2)	0,554
Гипертриглицеридемия / Hyperlipidemia	4 (16)	2 (8)	0,634
ХС-ЛПНП $<1,4$ ммоль/л / LDL-C <1.4 mmol/l	9 (36)	10 (40)	0,634
Снижение уровня ХС-ЛПНП через 1 мес. терапии / Decrease in LDL-C after 1-month therapy			
0–15%,	0 (0)	0 (0)	1,000
16–49%	8 (32)	8 (32)	1,000
50–70%	17 (68)	17 (68)	1,000
ХС-ЛПНП $<1,4$ ммоль/л или снижение уровня ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ LDL-C <1.4 mmol/L or a decrease in LDL-C by $\geq 50\%$	17 (68)	17 (68)	1,000

Примечание. Качественные показатели представлены как n (%), количественные показатели — как Me (Q1; Q3).

Note. Qualitative data are represented as n (%), quantitative data are represented as Me (Q1; Q3).

(ССЗ). На каждый дополнительный 1 ммоль/л ХС-ЛПНП наблюдается увеличение риска на 16% (отношение рисков (ОР) 1,16; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,21), среди пациентов более молодого возраста (20–49 лет) — на 47% (ОР 1,47; 95% ДИ 1,32–1,64) [8]. Предполагается, что атерогенный эффект ХС-ЛПНП зависит не только от концентрации циркулирующего ХС-ЛПНП, но и от продолжительности экспозиции [9]. Поэтому для пациентов с очень высоким риском особенно важно достичь целевых показателей уровня ХС-ЛПНП путем применения интенсивной гиполипидемической терапии, чтобы стабилизировать атеросклеротическую бляшку и значительно уменьшить ее объем. Необходимость достижения целевых значений ХС-ЛПНП у данной категории пациентов диктует назначение комбинированной гиполипидемической терапии уже на старте лечения.

Статины являются наиболее широко назначаемым классом лекарств в мире. Препараты статинов являются наиболее эффективными препаратами для профилактики и лечения атеросклеротических ССЗ. Розувастатин и аторвастатин обладают высокой эффективностью в отношении снижения уровня ХС-ЛПНП и относительно хорошими показателями влияния на уровни других липидов, они широко используются в клинической практике. Сравнительная оценка эффективности статинов для снижения уровня ХС-ЛПНП по результатам недавно опубликованного метаанализа 50 РКИ составляет: розувастатин > аторвастатин > питавастатин > симвастатин > правастатин > флувастатин > ловастатин > плацебо [10]. Безусловный интерес вызывает недавно опубликованный обзор, поставивший цель впервые количественно оценить влияние различных доз питавастатина на суррогатные конечные точки (уровень ХС-ЛПНП в крови, общего холестерина, ХС-ЛПВП и ТГ) у пациентов с ССЗ и без ССЗ. В 47 исследованиях (5 РКИ и 42 исследования сравнения «до и после лечения») оценивали дозозависимую эффективность питавастатина у 5436 участников. С высоким уровнем достоверности было показано следующее: питавастатин снижает уровень общего холестерина плазмы крови, ХС-ЛПНП и ТГ линейно, в зависимости от дозы питавастатин снижает уровень ХС-ЛПНП на 33,3–54,7%, общего холестерина — на 23,3–39,0%, ТГ — на 13,0–28,1%. Исходя из влияния на уровень ХС-ЛПНП, питавастатин примерно в 6 раз эффективнее аторвастатина, в 1,7 раза — розувастатина, в 77 раз — флувастатина [11]. Следует отметить, что рекомендуемые к применению терапевтические суточные дозы питавастатина составляют 1–4 мг. Питавастатин в терапевтической дозе 4 мг/сут снижает уровень ХС-ЛПНП примерно на 47–50% [10].

В нашем краткосрочном наблюдении в малых группах эффективность аторвастатина и питавастатина в комбинации с эзетимибом, оцененная по влиянию на уровни ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, была сопоставима: через 1 мес. наблюдения цели гиполипидемической терапии были достигнуты у большинства пациентов обеих групп.

Особенно важны недавно опубликованные данные, демонстрирующие, что терапия питавастатином по сравнению с аторвастатином может более эффективно предотвращать сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с гиперхолестеринемией и с одним или несколькими факторами риска ССЗ, несмотря на сходное влияние на концентрацию ХС-ЛПНП [12]. В 2021 г. были опубликованы результаты исследования НИJ-PROPER (1702 пациента с ОКС и дислипидемией), в котором пациенты были рандомизированы для назначения либо пи-

тавастатина + эзетимиб, либо монотерапии питавастатином. В группе с однососудистым поражением прием питавастатина + эзетимиб имел значительно меньше серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE), чем монотерапия питавастатином (34,6% против 47,4%, ОР 0,72; 95% ДИ 0,55–0,94, $p=0,02$) [13].

На сегодняшний день мы располагаем сравнительными данными о спектре частых и серьезных НЯ наиболее часто применяемых статинов (табл. 3) [14].

Имеющиеся в настоящее время данные как клинических, так и экспериментальных исследований показали, что многие статины влияют на контроль гликемии и повышают риск впервые возникшего СД [15]. Более 10 лет назад в одном из первых многоцентровых сравнительных исследований (PATROL, 2011) сравнивались питавастатин (2 мг/сут), аторвастатин (10 мг/сут) и розувастатин (2,5 мг/сут) по безопасности и эффективности. Профиль безопасности оценивался в зависимости от частоты НЯ (отрицательная динамика функциональных показателей печени, почек, скелетных мышц). В исследовании не сообщалось об отличиях в частоте НЯ, однако отмечено повышение уровня HbA1c в группах аторвастатина и розувастатина [16].

В нашем наблюдении частота впервые возникших случаев нарушений углеводного обмена между группами статистически значимо не различалась, что может быть связано с имеющимися ограничениями исследования. В то же время обращает на себя внимание значимо более высокий уровень глюкозы в крови в ходе динамического наблюдения в группе пациентов, получавших комбинированную гиполипидемическую терапию на основе аторвастатина, в сравнении с аналогичным показателем в группе питавастатина, что согласуется с многочисленными данными литературы.

Действительно, первый метаанализ 15 РКИ питавастатина с применением плацебо/статинов, в которых приняли участие 4815 пациентов без СД (~1600 человеко-лет), изучавший влияние питавастатина на метаболизм глюкозы или впервые возникший СД, показал, что питавастатин не оказывает отрицательного влияния на параметры углеводного обмена (уровень глюкозы в крови натощак и HbA1c) и не повышает риск развития СД по сравнению с контрольной группой (плацебо / другие статины) [17]. Современные данные последовательно подтверждают данные выводы. Метаанализ, включивший 10 238 новых пациентов, принимавших питавастатин (15 998 человеко-лет наблюдения), и 18 605 пациентов, принимавших аторвастатин и розувастатин, показал, что применение питавастатина было связано со значительно более низким риском впервые возникшего СД по сравнению с таковым при приеме аторвастатина и розувастатина (ОР 0,72; 95% ДИ 0,59–0,87) [18].

Обзор имеющихся на сегодняшний день данных позволяет сделать выводы, что питавастатин снижает уровень ХС-ЛПНП в пределах 40–50%, увеличивая уровень ХС-ЛПВП более значимо, чем статины умеренной интенсивности. Применение питавастатина у пациентов с ОКС показало большее повышение уровня ХС-ЛПВП и липопротеина А1 (ApoA1) в сыворотке крови без неблагоприятного воздействия на метаболизм глюкозы по сравнению с аторвастатином. Лечение питавастатином, но не аторвастатином, значительно повышало уровень адипонектина. В целом профиль метаболической безопасности питавастатина подтверждается снижением частоты впервые выявленного СД [14]. Препарат рассматривается как один

Таблица 3. Сравнение 5 основных статинов по частоте возникновения НЯ [14]**Table 3.** Comparison of five common statins based on the rate of side effects [14]

Питавастатин Pitavastatin	Аторвастатин Atorvastatin	Симвастатин Simvastatin	Правастатин Pravastatin	Розувастатин Rosuvastatin
Частые / Often				
<p>Со стороны ЖКТ: запор (1,5–3,6%), диарея (1,5–2,6%); со стороны опорно-двигательного аппарата: боль в спине (1,4–3,9%), миалгия (1,9–3,1%), боль в конечностях (0,6–2,3%)</p> <p>GI tract: constipation (1.5–3.6%), diarrhea (1.5–2.6%); musculoskeletal system: back pain (1.4–3.9%), myalgia (1.9–3.1%), pain in the extremities (0.6–2.3%)</p>	<p>Со стороны ЖКТ: диарея (до 14,1%); со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия (до 11,7%), миалгия (до 8,4%); со стороны почек: инфекционные заболевания мочевыводящих путей (до 8%); со стороны органов дыхания: назофарингит (8,3%); прочие: боль в конечностях (до 9,3%)</p> <p>GI tract: diarrhea (up to 14.1%); musculoskeletal system: arthralgia (up to 11.7%), myalgia (up to 8.4%); kidneys: urinary tract infectious (up to 8%); respiratory: nasopharyngitis (8.3%); other: pain in the extremities (up to 9.3%)</p>	<p>Со стороны ЖКТ: боль в животе (7,3%), запор (6,6%), тошнота (5,4%); неврологические: головная боль (2,5–7,4%); респираторные: инфекции верхних дыхательных путей (9%)</p> <p>GI tract: abdominal pain (7.3%), constipation (6.6%), nausea (5.4%); neurological: headache (2.5–7.4%); respiratory: upper respiratory infections (9%)</p>	<p>Дерматологические: сыпь (1,2–7,2%); со стороны ЖКТ: диарея (4,7–8,5%), тошнота и рвота (4–10,5%); эндокринно-метаболические: отсутствуют; со стороны опорно-двигательного аппарата: боли в опорно-двигательном аппарате (3,9–24,9%); неврологические: головная боль (3,5–7,5%); со стороны органов дыхания: кашель (1,2–8,2%), ринит (1,2–7%), инфекции верхних дыхательных путей (4,1–21,2%)</p> <p>Dermatological: rash (1.2–7.2%); GI tract: diarrhea (4.7–8.5%), nausea and vomiting (4–10.5%); endocrine and metabolic: no; musculoskeletal system: musculoskeletal pain (3.9–24.9%); neurological: Headache (3.5–7.5%); respiratory: cough (1.2–8.2%), rhinitis (1.2–7%), upper respiratory infections (4.1–21.2%)</p>	<p>Со стороны ЖКТ: боли в животе (2,4%), тошнота (2,4–6,3%); со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия (1,9–12,7%); неврологические: астения (0,9–4,7%), головная боль (3,1–8,5%)</p> <p>Gastrointestinal tract: abdominal pain (2.4%), nausea (2.4–6.3%); musculoskeletal system: myalgia (1.9–12.7%); neurological: asthenia (0.9–4.7%), headache (3.1–8.5%)</p>
Серьезные / Serious				
<p>Эндокринно-метаболические: нарушение регуляции уровня глюкозы; со стороны печени: повышение уровня АЛТ (0,5%), АСТ, повышение активности печеночных ферментов, печеночная недостаточность; со стороны опорно-двигательного аппарата: нарушение работы мышц, связанное со статинами, повышение уровня креатинкиназы (1,9%), рабдомиолиз</p> <p>Endocrine and metabolic: dysregulation of glucose levels; liver: increased ALT (0.5%), AST, increased liver enzymes, liver failure; musculoskeletal: statin-related muscle dysfunction, increased creatine kinase (1.9%), rhabdomyolysis</p>	<p>Дерматологические: дерматомиозит; со стороны печени: повышение активности печеночных ферментов (0,2–2,3%), печеночная недостаточность; иммунологические: аутоиммунное заболевание, системная красная волчанка; скелетно-мышечные: поражение мышц, рабдомиолиз, разрыв сухожилия; неврологические: геморрагический инфаркт головного мозга (2,3%)</p> <p>Dermatological: dermatomyositis; liver: increased liver enzymes (0.2–2.3%), liver failure; immunological: autoimmune disorders, systemic lupus erythematosus; musculoskeletal: muscle damage, radomyolysis, tendon rupture; neurological: hemorrhagic cerebral infarction (2.3%)</p>	<p>Со стороны печени: холестатический гепатит, повышение активности печеночных ферментов (примерно 1%), желтуха, печеночная недостаточность; со стороны опорно-двигательного аппарата: компартмент-синдром голени, поражение мышц (20 мг/сут, 0,02–0,03%; 40 мг/сут, 0,08%; 80 мг/сут, 0,61–0,9%), рабдомиолиз (20 мг/сут, 0; 80 мг/сут, 0,4%), разрыв сухожилия</p> <p>Liver: cholestatic hepatitis, increased liver enzymes (approximately 1%), jaundice, liver failure; musculoskeletal system: compartment syndrome of the lower leg, muscle disorder (20 mg/day, 0.02–0.03%; 40 mg/day, 0.08%; 80 mg/day, 0.61–0.9%), rhabdomyolysis (20 mg/day, 0; 80 mg/day, 0.4%), tendon rupture</p>	<p>Со стороны ЖКТ: панкреатит; со стороны печени: повышение активности печеночных ферментов (до 1,2%); со стороны опорно-двигательного аппарата: поражение мышц (<0,1%), рабдомиолиз, разрыв сухожилия</p> <p>GI tract: pancreatitis. Liver: increased liver enzymes (up to 1.2%); musculoskeletal system: muscle damage (<0.1%), rhabdomyolysis, tendon rupture</p>	<p>Эндокринно-метаболические: СД (2,8%), высокий уровень HbA1c, нарушения уровня глюкозы натощак; со стороны ЖКТ: панкреатит; со стороны печени: повышение активности печеночных ферментов (1,1%), печеночная недостаточность; со стороны опорно-двигательного аппарата (<1%): рабдомиолиз, разрыв сухожилия; со стороны почек: острая почечная недостаточность, гематурия (<2%), протеинурия (1,5%)</p> <p>Endocrine and metabolic: diabetes (2.8%), high HbA1c levels, impaired fasting glucose levels; GI tract: pancreatitis Liver: increased liver enzymes (1.1%), liver failure; musculoskeletal disorders (<1%), rhabdomyolysis, tendon rupture Kidneys: acute renal failure, hematuria (<2%), proteinuria (1.5%)</p>

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Note. GI, gastrointestinal.

из предпочтительных вариантов индивидуализированной гиполипидемической терапии пациентов с СД2 и пациентов с метаболическим синдромом [14, 19].

Резюмируя актуальные сведения о разнонаправленных метаболических эффектах статинов в отношении углеводного обмена, можно отметить следующее: целесообразно проводить скрининг на нарушения углеводного обмена в начале лечения статинами; пациенты должны

находиться под наблюдением (контроль уровня глюкозы в плазме крови) и своевременно получать рекомендации по изменению образа жизни; выбор статина предпочтительно осуществлять на основе индивидуальной оценки состояния пациента с целью улучшения клинических исходов и предупреждения побочных эффектов; статины снижают сердечно-сосудистый риск, поэтому прием препаратов следует продолжать, даже если СД развился во время терапии;

питавастатин обеспечивает снижение уровня ХС-ЛПНП до целевых значений, повышение уровня ХС-ЛПВП, стабилизацию и уменьшение объема атеромы, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, хорошо переносится и может быть оптимальным выбором не только в рутинных клинических ситуациях, но и в случае нарушений углеводного обмена или высокого риска их развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего клинического исследования показали сопоставимую клиническую гиполлипидемическую эффективность комбинированной терапии на основе высокоинтенсивной терапии аторвастатином (80 мг/сут) и на основе терапии питавастатином (4 мг/сут) в группе пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Вместе с тем отмечена достоверно более высокая концентрация уровня глюкозы в плазме крови в группе аторвастатина в сравнении с группой питавастатина, при отсутствии значимых различий между группами по новым случаям нарушений углеводного обмена. Наиболее существенные ограничения данного исследования, которые могли повлиять на результат, — малая численность групп и относительная краткосрочность наблюдения.

Литература / References

1. Tsuda K., Kataoka Y., Ogata S. et al. Diminished response to statins predicts the occurrence of heart failure after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(4):705–716. DOI: 10.21037/cdt-20-415.
2. Друк И.В., Кореннова О.Ю., Юхина Ю.Е. и др. Гипоответ на терапию статинами среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром: распространенность, влияние на развитие сердечной недостаточности в краткосрочном наблюдении. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(10):5001. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5001. [Друк И.В., Кореннова О.Ю., Юхина Ю.Е. et al. Hyporesponse to statin therapy among patients with acute coronary syndrome: prevalence, impact on the development of heart failure in a short-term follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(10):5001 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5001.
3. Друк И.В., Кореннова О.Ю., Савченко М.В. и др. Третий этап кардиореабилитации после перенесенного острого коронарного синдрома: распространенность сахарного диабета и его факторов риска. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(4):176–184. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-4-176-184. [Друк И.В., Кореннова О.Ю., Савченко М.В. et al. Third phase of cardiac rehabilitation after acute coronary syndrome: prevalence of diabetes and its risk factors. *Russian Medical Inquiry.* 2021;5(4):176–184 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-4-176-184.
4. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(24):2556–2564. DOI: 10.1001/jama.2011.860.
5. Seo W.W., Seo S.I., Kim Y. et al. Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):82. DOI: 10.1186/s12933-022-01524-6.
6. Alagona P.Jr. Pitavastatin: evidence for its place in treatment of hypercholesterolemia. *Core Evid.* 2010;5:91–105. DOI: 10.2147/CE.S8008.
7. Jeong H.S., Hong S.J., Cho J.M. et al. A multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, factorial design, phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of combination therapy of pitavastatin and ezetimibe versus monotherapy of pitavastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther.* 2022;44(10):1310–1325. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.09.001.
8. Mortensen M.B., Nordestgaard B.G. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70–100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet.* 2020;396:1644–1652. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32233-9.
9. Braunwald E. How to live to 100 before developing clinical coronary artery disease: a suggestion. *Eur Heart J.* 2022;43:249–250. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab532.
10. Zhang X., Xing L., Jia X. et al. Comparative lipid-lowering/increasing efficacy of 7 statins in patients with dyslipidemia, cardiovascular diseases, or diabetes mellitus: systematic review and network meta-analyses of 50 randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:3987065. DOI: 10.1155/2020/3987065.
11. Adams S.P., Alaeiikhchi N., Wright J.M. Pitavastatin for lowering lipids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD012735. DOI: 10.1002/14651858.CD012735.pub2.
12. Moroi M., Nagayama D., Hara F. et al. Outcome of pitavastatin versus atorvastatin therapy in patients with hypercholesterolemia at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2020;305:139–146. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.01.006.
13. Ogiso M., Yamaguchi J., Kawada-Watanabe E. et al. Effect of aggressive lipid-lowering therapy in single-vessel vs. Multivessel coronary artery disease patients with acute coronary syndrome — Heart institute of Japan-proper level of lipid lowering with pitavastatin and ezetimibe in acute coronary syndrome (HIJ-PROPER) substudy. *Circ Rep.* 2020;2(2):128–134. DOI: 10.1253/circrep.CR-19-0118.
14. Ramadan A., Elnour A.A. Mini-Review on the Efficacy and Safety of Pitavastatin: "The Novel Seventh Statin Gaining Momentum". *J Pharm Bioallied Sci.* 2022;14(2):72–80. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_455_21.
15. Betteridge D.J., Carmena R. The diabetogenic action of statins — mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(2):99–110. DOI: 10.1038/nrendo.2015.194.
16. Saku K., Zhang B., Noda K. et al. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): The PATROL trial. *Circ J.* 2011;75(6):1493–1505. DOI: 10.1253/circj.cj-10-1281.
17. Vallejo-Vaz A.J., Kondapally Seshasai S.R., Kurogi K. et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):409–418. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001.
18. Seo W.W., Seo S.I., Kim Y. et al. Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21:82. DOI: 10.1186/s12933-022-01524-6.
19. Banach M., Surma S., Reiner Z. et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach (2022). *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):263. DOI: 10.1186/s12933-022-01684-5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Друк Инна Викторовна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-8317-7765.

Кореннова Ольга Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; главный врач БУЗОО «ККД»; 644024, Россия, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41; ORCID iD 0000-0001-8047-5521.

Юхина Юлия Евгеньевна — ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; заведующая дневным стационаром, врач-кардиолог БУЗОО «ККД»; 644024, Россия, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41; ORCID iD 0000-0001-9178-2041.

Савченко Марина Владимировна — ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; заведующая кардиологическим отделением № 1, врач-кардиолог БУЗОО «ККД»; 644024, Россия, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41; ORCID iD 0000-0001-8637-9784.

Подольная Светлана Павловна — к.м.н., заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе БУЗОО «ККД»; 644024, Россия, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41; ORCID iD 0000-0002-2059-7727.

Шукиль Людмила Владимировна — д.фарм.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-1546-0734.

Контактная информация: Друк Инна Викторовна, e-mail: drukinna@yandex.ru

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 31.07.2023.

Поступила после рецензирования 21.08.2023.

Принята в печать 11.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Inna V. Druk — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Family Medicine of the Additional Professional Education; Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8317-7765.

Olga Yu. Korennova — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine of the Additional Professional Education; Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; Head Doctor, Omsk Clinical Cardiology Dispensary; 41, Lermontov str., Omsk, 644024, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8047-5521.

Yuliya E. Yukhina — assistant of the Department of Internal Diseases and Family Medicine of the Additional Professional Education; Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; Head of Day Hospital, Omsk Clinical Cardiology Dispensary; 41, Lermontov str., Omsk, 644024, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9178-2041.

Marina V. Savchenko — assistant of the Department of Internal Diseases and Family Medicine of the Additional Professional Education; Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; Head of Cardiological Department No. 1, Omsk Clinical Cardiology Dispensary; 41, Lermontov str., Omsk, 644024, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8637-9784.

Svetlana P. Podol'naya — C. Sc. (Med.), Deputy Head Doctor for Outpatient Polyclinic Affairs, Omsk Clinical Cardiology Dispensary; 41, Lermontov str., Omsk, 644024, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2059-7727.

Lyudmila V. Shukil' — Dr. Sc. (Pharm.), associate professor of the Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1546-0734.

Contact information: Inna V. Druk, e-mail: drukinna@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 31.07.2023.

Revised 21.08.2023.

Accepted 11.09.2023.

Реклама

ЛИВАЗО
ПИТАВАСТАТИН

ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,
ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ

ЛИВАЗО обеспечивает:

- снижение относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смертности от всех причин на 19%¹
- минимальный риск лекарственных взаимодействий²
- низкий риск возникновения НЯ** и СД 2 типа³⁻⁶

www.livazo.ru

РР: ЛП-002855 от 09.02.2015

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо

Состав на одну таблетку:	1 мг	2 мг	4 мг
Действующее вещество:			
Питавастатин кальция (эквивалентно питавастатину)	1,045 мг (1,000 мг)	2,090 мг (2,000 мг)	4,180 мг (4,000 мг)
Вспомогательные вещества:			
Лактозы моногидрат	63,085 мг	126,170 мг	252,340 мг
Гипроллоза низкозамещенная	12,540 мг	25,080 мг	50,160 мг
Гипромеллоза	1,330 мг	2,660 мг	5,320 мг
Магния алюмометасиликат	1,600 мг	3,200 мг	6,400 мг
Магния стеарат	0,400 мг	0,800 мг	1,600 мг
Таблеточная оболочка:			
Готовый к применению препарат	3,000 мг	5,000 мг	9,000 мг
Гипромеллоза	1,9800 мг	3,3065 мг	5,9520 мг
Титана диоксид	0,8000 мг	1,3380 мг	2,4090 мг
Триэтилцитрат	0,2000 мг	0,3305 мг	0,5940 мг
Кремния диоксид коллоидный	0,0200 мг	0,0250 мг	0,0450 мг

Показания к применению: препарат Ливазо показан для снижения повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питавастатину, вспомогательным веществам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статины); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (3-кратное превышение верхней границы нормы (ВГН)); редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; никотин; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не изучались). **Применение при беременности:** применение препарата Ливазо при беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста при лечении препаратом Ливазо следует использовать надежные методы контрацепции. Так как холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимы для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от лечения препаратом во время беременности. Исследования на животных показали, что питавастатин обладает репродуктивной токсичностью, но без тератогенного потенциала. Если пациентка планирует беременность, следует прекратить лечение как минимум за один месяц до зачатия. При наступлении беременности во время применения препарата Ливазо лечение следует немедленно прекратить. **Применение в период грудного вскармливания:** применение препарата Ливазо в период грудного вскармливания противопоказано. Данные о выделении питавастатина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости применения препарата Ливазо в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Условия отпуска: отпускают по рецепту.
Производитель: Пьер Фабр Медикамент Продакшн, площадка «Прогиформ», рю дю Лисе, Жене, 43500, Франция.

Зарегистрировано: МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015.
Более подробные сведения о препарате, показаниях, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015.

* 4 мг vs 1 мг питавастатина; ** НЯ — нежелательные явления

1. Taguchi I et al. Circulation. 2018;137:1997-2009; 2. Catapano AL. Clin. Lipidol. 2017;7 (3 Suppl. 1): 3-9; 3. Choi JY et al. Am J Cardiol. 2018;122(6):922-8; 4. Voegeht C, Csero AFG. Clin Lipidol. 2012;7(suppl. 1):11-6; 5. Kanvai Y et al. Drug Des Devel Ther. 2015; 52: 83-97; 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015; 7. IQVIA Data: Aug 23 Retail Channel. Средняя零售ная стоимость. Стоимость дня терапии при использовании большой упаковки меньше, чем при использовании стандартной упаковки (упаковка, рассчитанная на 1 месяц приема).

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик», 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfik.com

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-5

Вклад ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в реальную практику управления сахарным диабетом 2 типа

Н.А. Черникова^{1,2}, О.А. Кнышенко²¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия²ЦКБ ГА, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

О сахарном диабете 2 типа (СД2) как о неинфекционной пандемии говорят уже в течение десятилетий, однако из-за множества причин, вызывающих СД, мы все еще весьма далеки даже от значимого замедления его распространения. Ежегодно специалисты прогнозируют все больший прирост числа пациентов с этим инвалидизирующим заболеванием. В настоящее время практикующие врачи стоят перед сложным выбором при назначении лекарственных препаратов пациенту. С одной стороны, врачу необходимо учитывать состояние здоровья зачастую коморбидного пациента, получающего комбинированное лечение, чтобы соблюсти главную заповедь: «не навреди». С другой стороны, необходимо подобрать достаточно эффективные препараты, способные не только достичь своей основной цели (в нашем случае — эффективного и безопасного снижения гликемии), но и по возможности добавить плейотропные эффекты, а также обладать хорошей переносимостью, чтобы пациент был привержен рекомендуемому лечению. Для лечения СД2 в последние годы появляются новые лекарственные средства, способные решать эту проблему: с хорошей эффективностью, профилем безопасности и минимумом побочных эффектов и нежелательных реакций, которые позволяют не только компенсировать нарушенную функцию органа, но и восстанавливать клетки этого органа. В обзоре представлены данные о свойствах сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, гипогликемия, гозоглиптин, молекулярная масса, клинические рекомендации, плейотропный эффект, коморбидный пациент.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Вклад ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в реальную практику управления сахарным диабетом 2 типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(9):580–585. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-5.

Impact of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on real-life management of type 2 diabetes

N.A. Chernikova^{1,2}, O.A. Knyshenko²¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation²Central Clinical Hospital of Civil Aviation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Type 2 diabetes (T2D) has been recognized as a non-infectious pandemic for decades. However, because of many causes of diabetes, we are still far from even a significant slow-down of its spread. Every year, experts predict a greater increase in the number of patients with this disabling condition. Currently, medical practitioners face difficult choices when prescribing medications. On the one hand, the doctor should consider the health status of patients (who often have many comorbidities and receive complex treatment) to maintain the main commandment: "do no harm". Effective drugs that achieve the primary goal (an effective and safe reduction in glycemia), add pleiotropic effects (if possible), and are well tolerated to adhere to the recommended treatment should be selected. In recent years, novel drugs for T2DM with good efficacy, safety profile, and minimal side effects and adverse reactions have emerged to solve this issue. These medications recuperate impaired organ functions and regenerate cells. This paper reviews the properties of glucose-lowering medications belonging to dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors.

KEYWORDS: diabetes mellitus, hypoglycemia, gossogliptin, molecular weight, clinical recommendations, pleiotropic effect, comorbid patient.

FOR CITATION: Chernikova N.A., Knyshenko O.A. Impact of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on real-life management of type 2 diabetes. Russian Medical Inquiry. 2023;7(9):580–585 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-5.

Гипотеза о том, что ингибирование фермента дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) может представлять собой новый подход к лечению сахарного диабета 2 типа (СД2), впервые была опубликована в 1995 г. [1–3]. Механизм действия, описанный Диконом и коллегами [1], представлял собой специфическое ингибирование физиологического ферментативного расщепления глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), что приводило

к накоплению биологически активных форм обоих гормонов. Доступность ингибиторов ДПП-4 (иДПП-4), таких как валинпирролидид [4], позволила подтвердить концепцию на животных моделях СД2 [5]. Целью концепции ингибирования ДПП-4 было создание препарата, который обладал бы сахароснижающей способностью с относительной свободой от риска гипогликемии благодаря глюкозозависимому инсулинотропному эффекту инкретиновых гормонов [6].

С 2006 г., когда иДПП-4 вошли в клиническую практику, они начали широко использоваться не только в качестве второго препарата в комбинации с метформином, но и в качестве монотерапии при плохой переносимости первого, а также в комбинации с остальными группами противодиабетических средств.

Ингибиторы ДПП-4 оказывают свое сахароснижающее действие косвенно, в результате быстрого распада и инактивации ГПП-1 и ГИП. За счет увеличения интактных и биологически активных последовательностей обоих пептидов высвобождается инсулин и, в случае ГПП-1, подавляется высвобождение глюкагона глюкозозависимым образом [6]. Обращают на себя внимание два аспекта этого явления. Во-первых, снижается риск гипогликемии, поскольку оба инкретиновых гормона влияют только на высвобождение инсулина и глюкагона в зависимости от уровня глюкозы [6]. Во-вторых, терапия на основе инкретинов является единственной способной в настоящее время устранить дефект α -клеток при СД2, при котором патофизиологически повышена выработка глюкозы печенью [7]. Снижение риска гипогликемии является явным преимуществом по сравнению с использованием препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) [8].

Ингибиторы ДПП-4 — вещества с низкой молекулярной массой, благодаря чему, с одной стороны, обеспечивается относительно простое производство, с другой стороны, в сравнении с препаратами на основе пептидов они характеризуются гораздо меньшей вероятностью патологических иммунных реакций. К основным особенностям молекул с низкой молекулярной массой можно отнести следующие [9]:

- ♦ высокое всасывание при приеме внутрь, а также хорошие фармакокинетические профили без использования усилителей всасывания;
- ♦ соизмеримость с желаемой абсорбцией, распределением во внеклеточном пространстве, метаболизмом лекарственного средства и свойствами его выведения;
- ♦ минимизация любого чрезмерного метаболизма лекарственного средства *in vivo*;
- ♦ селективность по отношению к фармакологической мишени в сравнении с неспецифической или нецелевой активностью;
- ♦ возможность использования препарата в виде таблеток как в качестве отдельного компонента, так и в качестве составной части комбинации фиксированных доз с обычно применяемыми совместно препаратами (например, с метформином);
- ♦ эффективное снижение уровня глюкозы по сравнению с альтернативными средствами при использовании разумных дозировок.

Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид вносит определенный вклад в эффективность снижения уровня глюкозы при отсутствии риска гипогликемии [10], что указывает на один из важных аспектов механизма действия ингибиторов фермента: включение в работу более одного эндокринного медиатора может повлиять на их терапевтические эффекты. Это еще больше отличает иДПП-4 от других препаратов, используемых для лечения СД2, которые могут различным образом воздействовать на разные системы органов, тем самым увеличивая риск появления нежелательных лекарственных реакций.

Существует немалый интерес к разработке двойных агонистов инкретинов ГПП-1 и ГИП, и FDA не так давно одо-

брило первый инкретин двойного действия (тирзепатид)¹, однако, возможно, иДПП-4 следует рассмотреть как прагматичную альтернативу таким гибридным молекулам, по крайней мере в том, что касается эндокринного механизма действия. В случае иДПП-4 было показано, что лекарства влияют на очень немногие субстраты с физиологической точки зрения [11], и первоначальные опасения, что иДПП-4 могут повлиять на несколько эндокринных систем, что увеличит риск побочных эффектов, обусловленных механизмом действия, оказались неподтвержденными [12].

Было показано, что сахароснижающая эффективность иДПП-4 значимо не уступает другим широко используемым перорально противодиабетическим средствам, в том числе метформину и ПСМ [11, 13]. Также было показано, что эффект снижения уровня глюкозы иДПП-4 в значительной степени дополняет эффект большинства других пероральных сахароснижающих средств (ПССП). [11]. Более того, иДПП-4 доказали свою эффективность в качестве ПССП, снижающих уровень глюкозы в крови на каждом этапе лечения СД2: от применения в качестве препарата первой линии до комбинации с базальным инсулином [11]. В дополнение к их эффективности иДПП-4 также могут быть включены в состав комбинированных таблеток с фиксированной дозой.

В целом иДПП-4 характеризуются следующими особенностями [13]:

- ♦ глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина;
- ♦ глюкозозависимое подавление секреции глюкагона;
- ♦ снижение продукции глюкозы печенью;
- ♦ отсутствие влияния на моторику желудка;
- ♦ нейтральное действие на массу тела;
- ♦ потенциальный протективный эффект в отношении β -клеток.

Хорошо известно, что индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения. Изменение образа жизни (рациональное питание и повышение физической активности) и обучение принципам управления заболеванием являются неотъемлемой частью лечения СД. При инициации терапии и далее на любом этапе лечения необходимо оценивать индивидуальные характеристики пациента и выделять доминирующую клиническую проблему. Особенно следует учитывать высокий риск ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, а также гипогликемий, влияние на массу тела. При этом стартовая комбинированная терапия метформином и иДПП-4 имеет преимущества по сохранению инсулин-секреторной функции [13].

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты из группы иДПП-4: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, гозоглиптин, гемиглиптин, эвоглиптин, из которых только гозоглиптин — единственный препарат на рынке, полностью локализованный в РФ, включая производство субстанции.

Группа иДПП-4 несколько неоднородна: для большинства препаратов возможно применение на всех стадиях хронической болезни почек (ХБП) с соответствующим снижением дозы; без снижения дозы применяются линаглиптин и гемиглиптин (включая стадию С5), эвоглиптин (включая стадию С4). С осторожностью используют при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина), хронической сердечной недостаточности.

¹ Mounjaro FDA Approval History. (Electronic resource.) URL: <https://www.drugs.com/history/mounjaro.html> (access date: 12.09.2023).

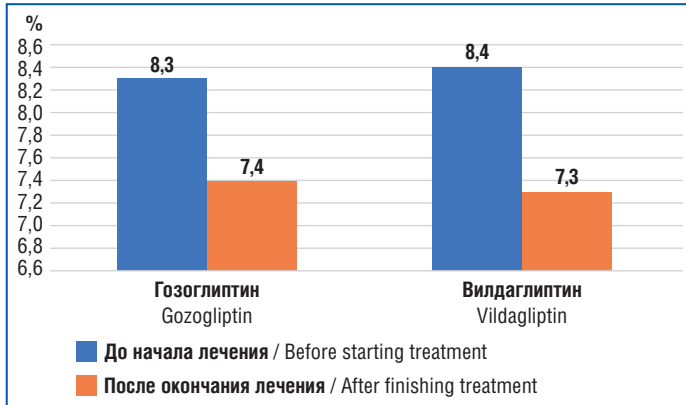


Рис. 1. Показатели уровня HbA1c между недель 0 и недель 12 у пациентов на монотерапии

Fig. 1. HbA1c levels (weeks 0–12) in patients who receive monotherapy

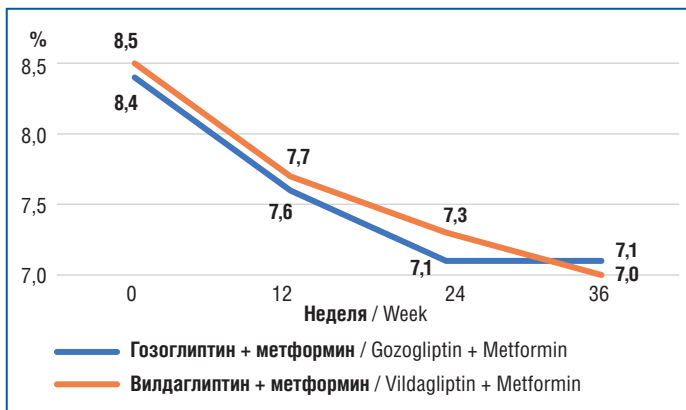


Рис. 2. Динамика уровня HbA1c между недель 0 и недель 36 у пациентов на комбинированной терапии

Fig. 2. HbA1c levels (weeks 0–36) in patients who receive combined therapy

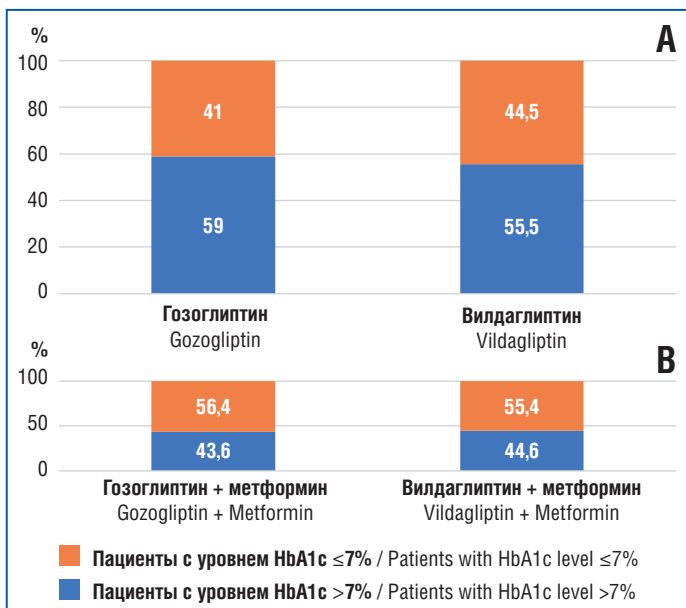


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от достижения целевого уровня HbA1c ($\le 7\%$) на монотерапии (A) и на фоне комбинированной терапии (B)

Fig. 3. Distribution of patients based on the achievement of target HbA1c ($\le 7\%$) in monotherapy (A) and combined therapy (B)

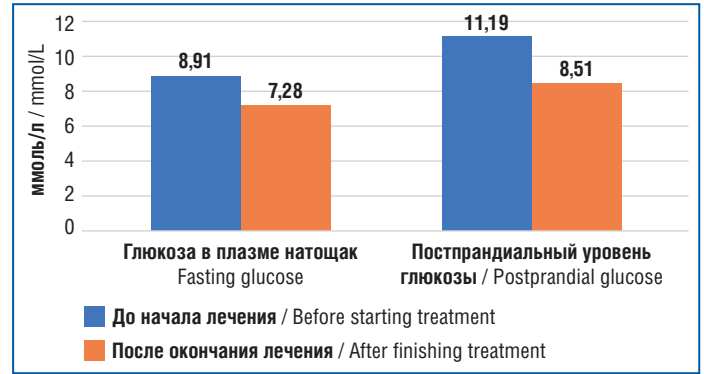


Рис. 4. Уровни глюкозы крови до добавления к терапии гозоглиптина и после окончания лечения

Fig. 4. Blood glucose before adding gozogliptine and after finishing treatment

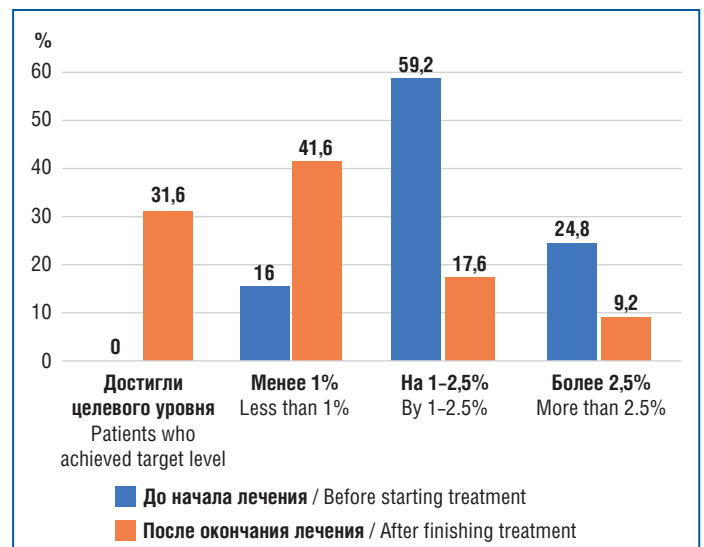


Рис. 5. Распределение пациентов в зависимости от изменения уровней HbA1c до добавления к терапии гозоглиптина и после окончания лечения

Fig. 5. Distribution of patients based on the changes in HbA1c levels before adding gozogliptine and after finishing treatment

Результаты многоцентрового рандомизированного исследования (n=299, возраст пациентов 27–77 лет, продолжительность наблюдения 9 мес. (36 нед.)) показали, что гозоглиптин является эффективным и безопасным сахароснижающим препаратом и в настоящее время может быть рекомендован пациентам с СД2 в дозе 30 мг/сут как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими ПССП [14, 18] (рис. 1–3).

Другое исследование, уже из реальной клинической практики, — ОНИКС, также было посвящено изучению клинической эффективности гозоглиптина (Сатерекс®). В исследование включали пациентов, получавших стандартную терапию метформином и не достигавших рекомендованных показателей уровня глюкозы и HbA1c. Всего был обследован 1231 пациент в возрасте от 34 до 84 лет, а длительность наблюдения составила 6 мес. На фоне применения гозоглиптина треть пациентов достигла целевого уровня HbA1c, уровень HbA1c в целом по группе снизился с 8,39 до 7,29%, значительно сократилось количество пациентов с высоким уровнем превышения показателей гликемии (рис. 4, 5) [15].

Как видно из таблицы, гозоглиптин является высокоселективным препаратом, и ингибирование ДПП-4 происходит на 80% и более через 1 сут после приема одной терапевтической дозы. На сегодняшний день производится и в клинической практике используется только одна дозировка 30 мг. Препарат обладает высокой биодоступностью среди представителей иДПП-4, и она не зависит от приема пищи.

Поскольку гозоглиптин не является субстратом микросомальных ферментов печени, а также не ингибирует и не индуцирует эти ферменты, взаимодействие гозоглиптина с лекарственными средствами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами микросомальных ферментов печени, маловероятно.

Клинически значимого взаимодействия гозоглиптина с лекарственными средствами, наиболее часто применяемыми при лечении СД2, не установлено.

Важными преимуществами гозоглиптина являются удобство применения (1 р/сут) и низкая частота гипогликемий, доступность для пациентов. У пациентов с ХБП легкой степени уменьшение дозы не требуется, и возможно применение при скорости клубочковой фильтрации более 45 мл/мин/1,73 м². У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется [17].

Таким образом, благодаря полному циклу производства препарата на территории нашей страны обеспечивается экономически и логистически доступное лечение пациентам с СД2. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2023 г.) [13] с момента постановки диагноза СД2 отдается предпочтение ранней комбинированной терапии заболевания, и иДПП-4 присутствуют на всех этапах лечения. Подобная терапия позволяет осуществить не толь-

Таблица. Сравнительный обзор клинической фармакологии иДПП-4 [16]

Table. Comparative analysis of DPP-4 inhibitors [16]

Параметр Parameter	Алоглиптин Alogliptin	Вилдаглиптин Vildagliptin	Гемиглиптин Gemigliptin	Гозоглиптин Gozogliptin	Линаглиптин Linagliptin	Саксаглиптин Saxagliptine	Ситаглиптин Sintagliptin	Эвоглиптин Evogliptin
Химическая природа Chemical structure	Пиримидиндион Pyrimidine-dione	Цианопирролидин Cyanopyrrolidine	β-аминокислота (пиримидинопиперидин) β-amino acid (pyrimidinopiperidine)	Дифторпирролидин (Difluoropyrrolidine)	Метилксантин Methylxanthine	Цианопирролидин / Цианопирролидин Cyanopyrrolidine	β-аминокислота (триазолопиперазин) β-amino acid (triazolopiperazine)	Пиперазин Piperazine
Доступные дозировки, мг Available dosages, mg	12,5, 25	50, 100	50	30	5	5	25, 50*, 100	5
Средняя доза, мг/сут Average dose mg/day	25	100 (50 по 2 раза в день) 100 mg (50 mg twice daily)	50	30	5	5	100	5
Биодоступность per os, % Peroral bioavailability, %	~ 100	~ 85	~ 63	~ 99	~ 30	~ 67	~ 87	~ 50
C _{max}	110 нг/мл (25 мг) 110 ng/ml (25 mg)	397 мг/мл (100 мг) 397 mg/ml (100 mg)	62,7 нг/мл (50 мг) 62.7 ng/ml (50 mg)	215–273 нг/мл (20 мг) 215–273 ng/ml (20 mg)	9,6 нмоль/л (5 мг) 9.6 nmol/l (5 mg)	24 нг/мл (И), 47 нг/мл (М) 24 ng/ml (SM), 47 ng/ml (AM)	950 нмоль/л (100 мг) 950 nmol/l (100 mg)	5,6 мкг/л (5 мг) 5.6 µg (5 mg)
T _{max} , ч T _{max} , hours	12	1,5–2	1,8	1	1,5–6	2	1–4	3,5–5,5
Связь с белками плазмы крови, % Blood plasma protein binding, %	20	9,3	29 (И), 24–48 (М) 29 (SM), 24–48 (AM)	11,5	70	<10	38	46
Объем распределения, л Distribution volume, l	417	70,5	НД / NA	НД / NA	368–391	151	198	НД / NA
T _{1/2} , ч T _{1/2} , hours	21	2,8	17 (И), 24 (М) 17 (SM), 24 (AM)	20	120–184	2,5 (И), 3 (М) 2.5 (SM), 3 (AM)	12,5	33

Окончание таблицы

Table (continued)

Параметр Parameter	Алоглиптин Alogliptin	Вилдаглиптин Vildagliptin	Гемиглиптин Gemigliptin	Гозоглиптин Gozogliptin	Линаглиптин Linagliptin	Саксаглиптин Saxagliptine	Ситаглиптин Sitagliptin	Эвоглиптин Evogliptin
Метаболизм Metabolism	Минималь- ный: Minimal: CYP3A4/5, CYP2D6	Гидролиз Hydrolysis	CYP3A4/5	CYP3A4/5, CYP2D6, конъюгация CYP3A4/5, CYP2D6, conjugation	Нет / No	CYP3A4/5	Минимальный: Minimal: CYP3A4/5, CYP2C8	CYP3A4/5, гидролиз CYP3A4/5, hydrolysis
Активные метаболиты Active metabolites	1% коли- чества, 3% активности 1% of quantity, 3% of activity	Нет / No	100% коли- чества, 200% активности*** 100% of quantity, 200% of activity***	Нет / No	Нет / No	50% коли- чества, 50% активности 50% of quantity, 50% of activity	Нет / No	Нет / No
Экскреция с мочой, % Urinary excretion, %	63–76	85,4	63	77	5	75	75–87	46
Экскреция с калом, % Fecal excretion, %	10–13	14,8	27	10,5	85	22	13–21	43
Экскреция в исходном виде, % Excretion of unmetabolized drug, %	95	22,6	50	48,5	90	24	79	НД / NA (<50)

Примечание. CYP — цитохром P450, И — исходное вещество, М — активный метаболит, НД — нет данных о величине параметра у человека. *Дозировки и средние суточные дозы приведены для удобства сопоставления фармакокинетических параметров. **Дозировки таблеток ситаглиптина 25 и 50 мг зарегистрированы, но до настоящего времени не поставляются в РФ. ***По сравнению с исходным веществом.

Note. CYP, cytochrome P450; SM, starting material; AM, active metabolite; NA, not available. *Dosages and average daily doses are given to ease the comparison of pharmacokinetic parameters. **Dosages of sitagliptin 25 mg and 50 mg are registered, but to date are not delivered to the Russian Federation. ***Compared to starting material.

ко длительное эффективное, но и безопасное управление СД2 с достижением целевых показателей глюкозы, воздействием на ключевые звенья патогенеза диабета, рядом плейотропных эффектов (к примеру, нефропротекцией и замедлением прогрессирования диабетической нейропатии за счет снижения интенсивности воспаления и окислительного стресса, потенциальным кардиопротективным действием, иммуномодулирующим эффектом) [19, 20], позволяя защитить пациента от развития поздних макро- и микрососудистых осложнений заболевания.

Литература / References

Deacon C.F., Nauck M.A., Toft-Nielsen M. et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide 1 are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type 2-diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*. 1995;44(9):1126–1131. DOI: 10.2337/diab.44.9.1126.

2. Carr R.D. Drug development from the bench to the pharmacy: with special reference to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor development. *Diabet Med*. 2016;33(6):718–722. DOI: 10.1111/dme.13066.

3. Holst J.J., Deacon C.F. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1998;47(11):1663–1667. DOI: 10.2337/diabetes.47.11.1663.

4. Schön E., Born I., Demuth H.U. et al. Dipeptidyl peptidase IV in the immune system. Effects of specific enzyme inhibitors on activity of dipeptidyl peptidase IV and proliferation of human lymphocytes. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1991;372(5):305–311. DOI: 10.1515/bchm3.1991.372.1.305.

5. Ahrén B., Holst J.J., Mårtensson H., Balkan B. Improved glucose tolerance and insulin secretion by inhibition of dipeptidyl peptidase IV in mice. *Eur J Pharmacol*. 2000;404(1–2):239–245. DOI: 10.1016/S0014-2999(00)00600-2.

6. Nauck M.A., Kleine N., Ørskov C. et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36:741–744. DOI: 10.1007/BF00401145.

7. Petersen M.C., Vatner D.F., Shulman G.I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):572–587. DOI: 10.1038/nrendo.2017.80.

8. Deacon C.F., Lebovitz H.E. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:333–347. DOI: 10.1111/dom.12610.

9. Carr R.D., Solomon A. Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 as therapeutic agents for individuals with type 2 diabetes: a 25-year journey. *Diabet Med*. 2020;37(8):1230–1233. DOI: 10.1111/dme.14325.

10. Deacon C.F. Metabolism of GIP and the contribution of GIP to the glucose-lowering properties of DPP-4 inhibitors. *Peptides*. 2020;125:170–196. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.170196.

11. Deacon C.F., Holst J.J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Exp Opin Pharmacother*. 2013;14:2047–2058. DOI: 10.1517/14656566.2013.824966.

12. Egan A.G., Blind E., Kristina Dunder K. et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med*. 2014;370(9):794–797. DOI: 10.1056/NEJMp1314078.

13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 11-й вып. М.; 2023:41–45. DOI: 10.14341/DM13042.

[Standards of specialized diabetes care. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. 11th issue. M.; 2023:41–45 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM13042.

14. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. и др. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гозоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2016;19(1):89–96. DOI: 10.14341/DM7233.

[Galstyan K.O., Nedosugova L.V., Petunina N.A. et al. Comparison of the novel Russian DPP-4 inhibitor gosogliptin with vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(1):89–96 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM7233.

15. Черникова Н.А., Аметов А.С. Опыт применения российского ингибитора дипептидилпептидазы-4 гозоглиптина. Результаты исследования ОНИКС. Эндокринология: Новости, мнения, обучение. 2021;10(1):62–69. DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-62-69.

[Chernikova N.A., Ametov A.S. Experience of using the Russian dipeptidyl peptidase-4 inhibitor gosogliptin. Results of the ONYX study. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(1):62–69 (in Russ.)). DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-62-69.

16. Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(52):24–48. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48.

[Sidorov A.V. Clinical Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Comparative Review. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(52):24–48 (in Russ.)). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48.

17. Бирюкова Е.В. Клинические аспекты и перспективы применения ингибиторов ДПП-4. Медицинский совет. 2019;4:24–29. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-4-24-29.

[Biryukova E.V. Clinical aspects and prospects of using DPP-4 inhibitors. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;4:24–29 (in Russ.)). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-4-24-29.

18. Аметов А.С., Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в современной российской практике. Медицинский совет. 2020;7:14–18. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-7-14-18.

[Ametov A.S., Chernikova N.A., Knyshenko O.A. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in modern domestic practice *Meditsinskiy sovet*. 2020;(7):14–18 (in Russ.)). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-7-14-18.

19. Zhao Y., Yang L., Zhou Z. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: multitarget drugs, not only antidiabetes drugs. *J Diabetes*. 2014;6(1):21–29. DOI: 10.1111/1753-0407.

20. Shao S., Xu Q., Yu X. et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107503. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107503.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Черникова Наталья Альбертовна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; врач-эндокринолог ЦКБ ГА; 125367, Россия, г. Москва, Ивановское ш., д. 7; ORCID iD 0000-0002-0562-8396.

Кнышенко Ольга Андреевна — врач-эндокринолог ЦКБ ГА; 125367, Россия, г. Москва, Ивановское ш., д. 7; ORCID iD 0000-0003-0501-0307.

Контактная информация: Черникова Наталья Альбертовна, e-mail: nachendoc@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Статья поступила: 19.07.2023.

Поступила после рецензирования: 11.08.2023.

Принята в печать: 05.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Natal'ya A. Chernikova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; endocrinologist, Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivan'kovskoe road, Moscow, 125367, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0562-8396.

Olga A. Knyshenko — endocrinologist, Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivan'kovskoe road, Moscow, 125367, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0501-0307.

Contact information: Natal'ya A. Chernikova, e-mail: nachendoc@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 19.07.2023.

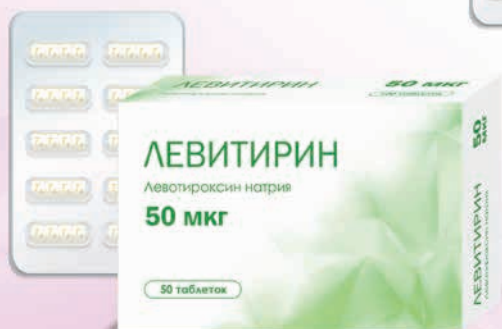
Revised 11.08.2023.

Accepted 05.09.2023.

ЛЕВИТИРИН

УДАЧНЫЙ СТАРТ ТОЧНОЙ* ТЕРАПИИ

УНИКАЛЬНАЯ*
ТЕХНОЛОГИЯ ТАБЛЕТКИ
ЭКВИДОЗА



- * **Точный** — показывающий что, в полном соответствии с действительностью, с образцом, совершенно верный <https://slovarozhegova.ru/>
Точная терапия обусловлена подбором дозировки, начиная с возможно минимальной (12,5 мкг) до поддерживающей.
- * **Уникальный** — единственный в своем роде, неповторимый. <https://slovarozhegova.ru/>
На рынке нет похожей таблетки (прямоугольная таблетка с тремя насечками и тиснением на обеих сторонах T4 каждой четверти таблетки).
Согласно данным на 12.07.2023 <https://grls.rosminzdrav.ru/>
Левитири®. РУ: ЛП-№(001160)-(PFRU) от 29.08.2022 г



САТЕРЕКС

НАШЕ² РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА



Полный цикл производства
на территории РФ^{1,2}



Снижение HbA1c на 1,29%
к 36 неделе³



56,4% пациентов достигли
уровня HbA1c ≤ 7%³



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сатерекс (РУ ЛП-№(001305)-(PFRU)
2. Все стадии производства, включая выпускающий контроль качества, осуществляются на территории РФ, grls.rosminzdrav.ru
3. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гозоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. Сахарный диабет. 2016;19(1):89-96

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Адрес завода-изготовителя:

ООО «Фармасинтез» – Тюмень 625059, Россия, г. Тюмень, 7 км Велижанского тракта, д. 2. Тел.: +7 (3452) 550-145, 694-510, info@pharmasintez.com

Дистрибьютор: ООО «Примафарм» 123182, г. Москва, ул. Авиационная, д. 77, корп. 2, помещ. 92/1

РЕКЛАМА

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-4

Офтальмологические проявления эндокринных заболеваний

А.А. Газданова, С.А. Князева, А.А. Мараховская, Ю.В. Протопопова, А.А. Седова,
Ж.Б. Рахимов, А.Ф. Салманов, С.А. Магомедова

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре подробно описаны офтальмологические изменения при наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваниях: сахарном диабете (СД), гипо- и гиперфункции щитовидной железы, хронической надпочечниковой недостаточности, болезни Иценко — Кушинга, ожирении. Охарактеризованы изменения органа зрения при данных заболеваниях. При СД имеет место поражение как периорбитальной области — воспалительные процессы век и конъюнктивы, ксантелазмы век, так и внутриглазных структур — сетчатки глаза, макулы, хрусталика и роговицы. Офтальмологические изменения при патологии щитовидной железы проявляются комбинацией различных «глазных» симптомов, наиболее известные из которых экзофтальм, расширение глазной щели, блеск глаз, нарушение конвергенции. Однако первыми жалобами пациентов могут быть непостоянная диплопия, отеки век (в основном в утренние часы), чувство «засоренности», сухость, слезотечение и/или светобоязнь, спонтанная ретробульбарная боль, боль при движении глаз, покраснение век, инъекция конъюнктивы, покраснение и отек полулунной складки и слезного мясца, гиперпигментация век — симптом Еллинека, припухлость и менискообразное свисание век — симптом Зингера. Ряд эндокринных заболеваний могут быть причиной симптоматической артериальной гипертензии (болезнь (синдром) Иценко — Кушинга, первичный гиперальдостеронизм (болезнь Конна), акромегалия, феохромоцитом), и поражение глаз может быть одним из первых симптомов заболевания, появляться раньше остальных симптомов из-за развития гипертонической ангиопатии сетчатки. Адекватная оценка изменений глаз и параорбитальных тканей при эндокринной патологии может способствовать более успешной диагностике и своевременному лечению. Статья может быть полезна офтальмологам, терапевтам, эндокринологам, педиатрам и врачам общей практики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: офтальмологические проявления, сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, эндокринные заболевания.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Газданова А.А., Князева С.А., Мараховская А.А., Протопопова Ю.В., Седова А.А., Рахимов Ж.Б., Салманов А.Ф., Магомедова С.А. Офтальмологические проявления эндокринных заболеваний. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(9):586–591. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-4.

Ophthalmic manifestations of endocrine diseases

A.A. Gazdanova, S.A. Knyazeva, A.A. Marakhovskaya, Yu.V. Protopopova, A.A. Sedova,
J.B. Rakhimov, A.F. Salmanov, S.A. Magomedova

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

ABSTRACT

The review provides a detailed description of ophthalmic disorders associated with the most common endocrine diseases — diabetes mellitus, hypo- and hyperthyroidism, chronic adrenal insufficiency, Cushing syndrome, and obesity. Specific characteristics of ocular disorders co-occurring with these diseases are highlighted in the article. In diabetes mellitus, there is a lesion of both the periorbital region — inflammatory processes of the eyelids and conjunctiva, xanthelasm of the eyelids, and intraocular structures — the retina, macula, lens and cornea. Ophthalmological changes in thyroid pathology are manifested by a combination of various "ocular" symptoms, the most famous of which are exophthalmos, dilation of the ocular slit, eye shine, convergence disorder. However, the first complaints of patients may be unstable diplopia, swelling of the eyelids (mainly in the morning), a feeling of "clogging", dryness, lacrimation and/or photophobia, spontaneous retrobulbar pain, pain when moving the eyes, redness of the eyelids, conjunctival injection, redness and swelling of the semilunar fold and lacrimal meat, hyperpigmentation of the eyelids — a symptom Jellineka, swelling and meniscus-like drooping of the eyelids are a symptom of a Singer. Some endocrine diseases may cause symptomatic arterial hypertension, e.g. Cushing disease (syndrome), primary hyperaldosteronism (Conn's disease), acromegaly, and pheochromocytoma. Early signs of the above diseases may include eye disorders which develop prior to other manifestations due to the onset of hypertensive retinopathy. The adequate assessment of the disorders of eyes and paraorbital tissues in patients with endocrine diseases may facilitate more accurate diagnosis and timely treatment. The publication could potentially benefit ophthalmologists, therapists, endocrinologists, pediatricians and general practitioners.

KEYWORDS: ophthalmic manifestations, diabetes mellitus, hyperthyroidism, hypothyroidism, adrenal insufficiency, endocrine diseases.

FOR CITATION: Gazdanova A.A., Knyazeva S.A., Marakhovskaya A.A., Protopopova Yu.V., Sedova A.A., Rakhimov J.B., Salmanov A.F., Magomedova S.A. Ophthalmic manifestations of endocrine diseases. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(9):586–591 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-4.

ВВЕДЕНИЕ

Офтальмологические заболевания, основными из которых являются катаракта, глаукома, возрастная макулодистрофия, а также ассоциированные с хроническими не-

инфекционными заболеваниями поражения органа зрения в последнее время имеют тенденцию к росту распространенности [1]. Различные структуры глаза и параорбитальные ткани часто вовлекаются в патологический процесс

при эндокринных нарушениях. Некоторые состояния, такие как сахарный диабет и дисфункция щитовидной железы, могут вызвать серьезную патологию глаз, вплоть до слепоты [2]. Пациенты с редкими генетическими эндокринными синдромами могут иметь признаки патологии нескольких органов или систем, в том числе и глаз. Из офтальмологических проявлений можно отметить поражение зрительного нерва при синдроме Калмана, синдроме «пустого турецкого седла»; птоз при синдроме Ашера; дегенерацию сетчатки при синдроме Барде — Бидля, глаукому при синдроме Шерешевского — Тернера, катаракту при синдроме Ротмунда — Томсона и др. [3]. В настоящем обзоре обсуждаются глазные проявления эндокринных заболеваний, с которыми врачи различных специальностей наиболее часто сталкиваются в своей клинической практике. Большинство эндокринных заболеваний длительное время могут проявляться неспецифическими симптомами, такими как общая слабость, быстрая утомляемость, изменение массы тела, аппетита, головные боли, что затрудняет раннюю диагностику и усложняет диагностический маршрут пациента. Знание офтальмологических проявлений сахарного диабета (СД), патологии щитовидной железы и других эндокринопатий, несомненно, будет способствовать более ранней диагностике данных заболеваний и их успешному лечению, предупреждая развитие осложнений.

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СД

Сахарный диабет является социально значимым заболеванием, поскольку приводит к необратимому поражению практически всех органов, в том числе и органа зрения. Глобальная распространенность СД среди лиц в возрасте 20–79 лет в 2021 г. оценивалась в 10,5% (536,6 млн человек) и вырастет до 12,2% (783,2 млн человек) в 2045 г. [4]. Данные исследований показали, что почти у половины всех людей (49,7%), живущих с СД, диагноз не установлен [5]. Анализ эпидемиологических характеристик в Российской Федерации за период 2013–2017 гг. показал, что общее количество больных СД составило 4,498 млн человек (3,06% населения Российской Федерации), в том числе СД 1 типа — у 5,7% (0,26 млн), СД 2 типа — у 92,1% (4,15 млн), другие типы СД — у 1,9% (83,8 тыс.). Несмотря на увеличение продолжительности жизни больных с СД 2 типа, снижение смертности от диабетических осложнений, отмечен рост распространенности СД в Российской Федерации [6].

При СД наблюдаются различные поражения периорбитальной области — воспалительные процессы век и конъюнктивы, ксантелазмы век [7]. Кроме того, отмечаются ангиопатии бульбарной конъюнктивы и склеры, парезы глазодвигательных нервов, различные формы кератодистрофий, катаракта, передние увеиты, рубец радужки, нарушение гемо- и гидродинамики глаза [8, 9].

Среди внутриглазных структур наибольшим изменениям при СД подвержена сетчатка глаза, макула, хрусталик и роговица. Диабетическая ретинопатия является одной из главных причин снижения зрения у трудоспособного населения во всем мире. По некоторым оценкам, она развивается у трети больных, страдающих СД. Основными факторами риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии являются длительность СД, высокий уровень гликемии, высокий индекс массы тела, наличие нефропатии, артериальной гипертензии и других сосу-

дистых изменений, что приводит к повреждению сосудов сетчатки глаза и отеку макулы [10–12]. Одним из частых офтальмологических осложнений СД и ведущей причиной слепоты у больных СД является катаракта [13]. У пациентов с СД катаракта встречается в 2 раза чаще и выявляется в более молодом возрасте, чем у лиц без данного заболевания. Основными причинами развития катаракты при СД являются увеличение капсулы хрусталика за счет увеличения размеров ее клеток и васкуляризации капсулы по причине локальной гипоксии из-за диабетической микроангиопатии, повышенного накопления кристаллоидов, гликированных протеинов и солей кальция в ядре хрусталика [14]. Другой структурой глаза, страдающей при осложненном СД, является роговица, в которой поражаются все слои и функциональные элементы: эпителий, нервные волокна, клетки стромы и эндотелия. При наличии СД у пациента заживление эпителия и базальной мембраны при их повреждении происходит медленнее, что может приводить к эрозиям роговицы. По мере прогрессирования СД в результате диабетической полинейропатии снижается плотность суббазального нервного сплетения, что выражается в уменьшении чувствительности роговицы и развитии кератопатий вплоть до язвенных повреждений [15]. У пациентов с СД часто выявляется симптом «серебряного дождя» — образование в стекловидном теле кристаллических включений холестерина (при нарушении холестерина обмена) или солей кальция и магния.

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гипотиреоз — заболевание, обусловленное снижением продукции тиреоидных гормонов и изменениями функций практически всех органов и систем. Для гипотиреоза характерен слизистый отек кожи, в том числе век, и сужение глазной щели, а также выпадение волос наружной трети бровей — симптом Хертога, или «знак королевы Анны» [16]. Помимо этого, при гипотиреозе у больных отмечают выраженные сонливость, ухудшение памяти, изменение настроения вплоть до депрессии, замедленная речь, охриплость голоса, запоры, гиперлипидемия и прогрессивное течение атеросклероза, что значительно ухудшает качество жизни. С учетом характерного внешнего вида больных диагностика гипотиреоза не представляет трудностей, а адекватная заместительная терапия тиреоидными гормонами очень быстро нивелирует вышеуказанные клинические проявления заболевания и приводит к заметному улучшению состояния больных. Помимо специфических изменений параорбитальных тканей, описаны случаи открытоугольной глаукомы у пациентов с гипотиреозом [17].

Гипертиреоз (тиреотоксикоз) чаще всего — проявление диффузного токсического зоба (болезнь Грейвса — Базедова), на его долю приходится до 80% всех случаев гиперфункции щитовидной железы. Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, слабость, потливость, сердцебиение, дрожь в теле, потерю массы тела. При длительном существующем тиреотоксикозе у больных могут развиваться фибрилляция предсердий и дилатационная кардиомиопатия. Первыми жалобами пациентов являются непостоянная диплопия, отеки век (в основном в утренние часы), чувство «засоренности», «сухости», непостоянной гиперемии конъю-

юнктивы, слезотечение и/или светобоязнь, спонтанная ретробульбарная боль, боль при движении глаз, покраснение век, инъекция конъюнктивы, отек век, хемоз, покраснение и отек полулунной складки и слезного мясца. Визуально отмечаются экзофтальм, дисхромия кожи (гиперпигментация век — симптом Еллинека), припухлость и менискообразное свисание век (симптом Зингера). Офтальмологические изменения проявляются комбинацией различных симптомов, выявляемых при осмотре [18, 19]:

- ретракция верхнего века и расширение глазной щели — «удивленный взгляд» (симптом Дальрим-пля);
- тремор сомкнутых век (симптом Розенбаха);
- отставание верхнего века от роговицы при взгляде вниз, появление полоски склеры между верхним веком и роговицей (симптом Грефе);
- отставание нижнего века от роговицы при взгляде вверх (симптом Кохера);
- нарушение конвергенции (симптом Мебиуса);
- блеск глаз (симптом Краузе);
- отсутствие наморщивания кожи лба при взгляде вверх, а также подъем верхнего века (симптом Жоффруа);
- гневный взгляд — симптом Репнева – Мелехова;
- мимолетное широкое раскрытие глазных щелей при фиксации взгляда — симптом Боткина.

Офтальмопатия Грейвса является наиболее частой причиной воспаления тканей орбиты, на ее долю приходится около 60% всех воспалительных состояний орбиты у населения в возрасте 21–60 лет и около 40% у населения в возрасте старше 60 лет. Она наблюдается у 25–30% больных с гипертиреозом Грейвса и реже в сочетании с гипотиреоидным аутоиммунным тиреоидитом. Кроме того, у небольшой части (1–2%) пациентов отсутствует клинически выраженная дисфункция щитовидной железы. Клинически офтальмопатия Грейвса характеризуется экзофтальмом, воспалением век и конъюнктивы, гипертрофией экстраокулярных мышц с последующим снижением подвижности глаз и диплопией, а в наиболее тяжелых случаях — сдавлением зрительных нервов со снижением зрительной функции. На КТ или МРТ выявляется увеличение мышц с участием верхней, медиальной и нижней прямых мышц. При наиболее тяжелых формах может наблюдаться сдавление зрительных нервов [20]. В ряде случаев тиреоидная офтальмопатия с повышенным внутриглазным давлением представляют собой реальную диагностическую проблему, требующую исключения дистиреоидной оптической нейропатии и проведения дифференциальной диагностики с глаукомой. Оптическая нейропатия — наиболее тяжелое осложнение у данных пациентов, которое развивается вследствие сдавления зрительного нерва и/или его кровоснабжения увеличенными экстраокулярными мышцами и мягкими тканями верхушки орбиты, а также вследствие механического натяжения зрительного нерва в случаях умеренного или тяжелого экзофтальма [21].

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — самостоятельное аутоиммунное прогрессирующее заболевание органа зрения, ассоциированное с патологией щитовидной железы и образованием аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона, которые экспрессируются адипоцитами ретробульбарной клетчатки глаза. В 80% случаев развивается при диффузном токсическом зобе (гипертиреоидное состояние), в 10% случаев — при аутоиммунном тиреоидите (гипотиреоидное состояние) [22]. Как правило, единой

концепции патогенеза развития поражений глаз при нарушении функции щитовидной железы нет. Вероятно, главную роль играет аутоиммунное поражение с развитием отека и инфильтрации мягких тканей орбиты с переходом в фиброз. Клинические проявления ЭОП разнообразны. Характерно развитие экзофтальма. Пациенты могут жаловаться на боль и двоение в глазах, ощущения давления за глазами, «песка» в глазах, сухость и резь в глазах. Примерно 3–5% пациентов жалуются на ретробульбарную боль, изъязвление роговицы и снижение остроты зрения [23, 24].

Ряд эндокринных заболеваний могут быть причиной симптоматической артериальной гипертензии: болезнь (синдром) Иценко — Кушинга, первичный гиперальдостеронизм (болезнь Конна), акромегалия, феохромоцитом. Поражение глаз может быть одним из первых симптомов заболевания, появляться раньше остальных симптомов из-за развития гипертонической ангиопатии сетчатки [25].

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПАТОЛОГИЕЙ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Нарушения гомеостаза кальция обычно проявляются в виде катаракты у пациентов с гипокальциемией или в виде метастатического обызвествления тканей глаза. При гипопаратиреозе отмечается отложение кальция в различных тканях, в том числе и глаза [26]. К наиболее частым проявлениям гиперпаратиреоидной офтальмопатии относятся кальцификацию роговицы и конъюнктивы, нарушение функции глазодвигательных мышц [27], склерит при первичном гиперпаратиреозе.

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Хроническая надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона, бронзовая болезнь) обусловлена недостаточной продукцией глюкокортикостероидных и минералокортикостероидных гормонов корой надпочечников и требует пожизненной заместительной гормонотерапии. Хроническая надпочечниковая недостаточность клинически может проявляться рядом неспецифических симптомов: снижением массы тела, мышечной слабостью, гипотонией, судорогами в икроножных мышцах, обусловленными электролитными нарушениями. Характерным является гиперпигментация кожи и слизистых [28]. При различных стрессовых ситуациях, сопровождающихся повышением потребности в глюкокортикостероидных (стрессовых) гормонах, заболевание может осложниться адреналовым кризом, который является потенциально жизнеугрожающим состоянием. По некоторым данным, даже у осведомленных о своем заболевании лиц он встречается довольно часто, смертность достигает 6% [29]. Глазные проявления, хотя и редкие при болезни Аддисона, включают птоз, блефарит, блефароспазм, кератоконъюнктивит с выраженной светобоязнью, язвы роговицы, эписклерит, катаракту, отек диска зрительного нерва и ангиопатию сетчатой оболочки. Отмечаются гиперпигментация кожи век, конъюнктивы век и глазного яблока, ретиномеланоз — мелко- и крупнозернистые пигментные отложения в сетчатке, обнаруживаемые при офтальмоскопии [30, 31].

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ГИПОФИЗА

Гипофиз — эндокринная железа, расположенная в основании головного мозга и секретирующая ряд гормонов, регулирующих работу других эндокринных желез. Различные патологические состояния (первичные и вторичные гипопизиты, опухоли, кровоизлияния и др.) приводят к повреждению клеток гипофиза и развитию гипопитуитаризма, клинически проявляющегося различными эндокринопатиями. Ведущим в клинической картине является хиазмально-селлярный синдром, связанный с увеличением размера гипофиза. При данном синдроме основными жалобами являются головные боли, нарушение зрения и/или сужение полей зрения [32, 33].

Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) представляет собой группу заболеваний, характеризующихся поражением эндокринных и неэндокринных органов. Различают 4 типа АПС.

Так, АПС-1 характеризуется триадой симптомов: микозом слизистых оболочек и кожи, гипопаратиреозом, недостаточностью надпочечников. У пациентов с АПС-1, по данным литературы, наиболее частые офтальмологические проявления — кератоконъюнктивит с синдромом «сухого глаза» и дегенерация сетчатки. Кроме того, сообщается о взаимосвязи между АПС-1 и нейротрофическим кератитом [34, 35]. АПС-2, наиболее распространенный вариант АПС, — сочетание надпочечниковой недостаточности с аутоиммунным тиреоидитом и/или СД 1 типа при отсутствии гипопаратиреоза и хронического грибкового поражения кожи и слизистых оболочек [36]. АПС-3 — сочетание патологии островкового аппарата поджелудочной железы (СД 1 типа) и щитовидной железы. Классической картине болезни могут сопутствовать патология других органов и систем: синдром мальабсорбции, гипогонадизм, витилиго, алопеция, реже хронический активный гепатит, пернициозная анемия и др. Выделяют отдельный подтип АПС-3, при котором наряду с эндокринными проявлениями имеется два или более других аутоиммунных неэндокринных системных заболевания (ревматоидный артрит, красная волчанка и др.) [37]. АПС-4 представляет собой сочетание эндокринных и аутоиммунных заболеваний, включая инсулинозависимый СД, пернициозную анемию, алопецию, витилиго, но без болезни Аддисона, заболеваний щитовидной железы или гипопаратиреоза [38]. Офтальмологические проявления зависят от конкретных нозологических форм, составляющих данные синдромы.

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОЖИРЕНИЕМ

Данные литературы о связи ожирения и глазных проявлений противоречивы. По данным одних авторов, ожирение часто отрицательно ассоциируется с остротой зрения. Было показано, что преждевременная катаракта, глаукома и возрастная макулопатия коррелируют с ожирением. Кроме того, наличие сопутствующих кардиометаболических нарушений, связанных с метаболическим синдромом, также может косвенно отражаться на состоянии органа зрения. Такие проявления, как диабетическая и гипертоническая ретинопатия, обычно описываются у людей с ожирением [39]. По данным систематического обзора, абдоминальное ожирение ассоциировалось с большей частотой возраст-ассоци-

ированных офтальмологических заболеваний [40]. Растущее количество данных свидетельствует о том, что стратегии снижения массы тела при СД с сопутствующим ожирением могут служить важным дополнением к офтальмологической помощи для сохранения зрения [41]. По данным других авторов, нет четкой корреляции между избыточной массой тела и поражением органа зрения. Кроме того, остается нерешенным вопрос о том, снижает ли нормализация массы тела риск глазных заболеваний [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ данных литературы свидетельствует о достаточно широком спектре офтальмологических проявлений эндокринных заболеваний. Повышение осведомленности врачей различных специальностей относительно поражения органа зрения при данной патологии, правильная и своевременная интерпретация изменений органа зрения, а также междисциплинарное взаимодействие офтальмологов, эндокринологов и врачей первичного звена, несомненно, повысит эффективность диагностики и лечения пациентов не только с офтальмологической, но и с эндокринной патологией.

Литература / References

1. Мунц И.В., Диреев А.О., Гусаревич О.Г. и др. Распространенность офтальмологических заболеваний в популяционной выборке старше 50 лет. Вестник офтальмологии. 2020;136(3):106–115. DOI: 10.17116/oftalma2020136031106.
2. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органа зрения при соматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2015;87(8):132–136. DOI: 10.17116/terarkh2015878132-136.
3. Chopra R., Chander A., Jacob J.J. The eye as a window to rare endocrine disorders. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(3):331–338. DOI: 10.4103/2230-8210.95659.
4. Sun H., Saeedi P., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:109–119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
5. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018;138:271–281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018;21(3):144–159. DOI: 10.14341/DM9686.
7. Субботина Е.В., Пономарева М.Н., Дороднева Е.Ф. Воспалительные офтальмологические проявления при сахарном диабете. Университетская медицина Урала. 2019;5(2):42–43.
8. Nishinaka A., Naamura S., Tanaka M. et al. Excess adiponectin in eyes with progressive ocular vascular diseases. FASEB J. 2021;35(2):e21313. DOI: 10.1096/fj.202001740RR.

9. Филиппов В.М., Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Сидамонидзе А.Л. Современные концепции патогенеза диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 2021;137(5-2):306-313. DOI: 10.17116/oftalma2021137052306.
[Filippov V.M., Petrachkov D.V., Budzinskaya M.V., Sidamonidze A.L. Modern concepts of pathogenesis of diabetic retinopathy. Vestnik Oftalmologii. 2021;137(5-2):306-313 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2021137052306.
10. Кулыбышева В.С., Ронзина И.А., Гамидов А.А. и др. Предикторы ранних изменений сетчатки при сахарном диабете. Офтальмология. 2020;17(1):88-95. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-1-88-95.
[Kulybysheva V.S., Ronzina I.A., Gamidov A.A. et al. Predictors of Early Retinal Changes in Diabetes Mellitus. Ophthalmology in Russia. 2020;17(1):88-95 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2020-1-88-95.
11. Пшеничников М.В., Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е. Организменные факторы риска первичного формирования диабетического макулярногo отека у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Офтальмология. 2019;16(1):63-69. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-1-63-69.
[Pshenichnov M.V., Kolenko O.V., Sorokin E.L., Pashentsev Y.E. Intraocular Risk Factors in the Primary Formation of Diabetic Macular Edema in Patients with Diabetes Mellitus Type II. Ophthalmology in Russia. 2019;16(1):63-69 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2019-1-63-69.
12. Можеренков В.П., Прокофьева Г.Л., Усова Л.А. Глазные проявления сахарного диабета. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2002;3(1):31-32. DOI: 10.1134/S0006297922020031.
[Mozherencov V.P., Prokofyeva G.L., Usova L.A. Eye manifestations of diabetes mellitus. Clinical ophthalmology. 2002;3(1):31-32 (in Russ.). DOI: 10.1134/S0006297922020031.
13. Muranov K.O., Ostrovsky M.A. Biochemistry of Eye Lens in the Norm and in Cataractogenesis. Biochemistry (Mosc). 2022;87(2):106-120.
14. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М. и др. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии. Сахарный диабет. 2017;20(4):263-269. DOI: 10.14341/DM8328.
[Bikbov M.M., Fayzrakhmanov R.R., Zaynullin R.M. et al. Macular oedema as manifestation of diabetic retinopathy. Diabetes mellitus. 2017;20(4):263-269 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM8328.
15. Бикбов М.М., Суркова В.К., Роговица и ее изменение при сахарном диабете. Обзор литературы. Сахарный диабет. 2016;19(6):479-485. DOI: 10.14341/DM7972.
[Bikbov M.M., Surkova V.K. Cornea and its changes in diabetes mellitus: the review. Diabetes mellitus. 2016;19(6):479-485 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM7972.
16. Kobylanskii J., Gold W.L. Queen Anne sign. CMAJ. 2022;194(6):E219. DOI: 10.1503/cmaj.211051.
17. Wang S., Liu Y., Zheng G. Hypothyroidism as a risk factor for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(10):e0186634. DOI: 10.1371/journal.pone.0186634.
18. Свириденко Н.Ю., Шеремета М.С., Беловалова И.М., Мельниченко Г.А. Лечение болезни Грейвса при сопутствующей эндокринной офтальмопатии. Вестник офтальмологии. 2021;137(6):128-135. DOI: 10.17116/oftalma2021137061128.
[Sviridenko N.Yu., Sheremeta M.S., Belovalova I.M., Melnichenko G.A. Treatment of Graves' disease in patients with thyroid eye disease. Vestnik Oftalmologii. 2021;137(6):128-135 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2021137061128.
19. Kamboj A., Lause M., Kumar P. Ophthalmic manifestations of endocrine disorders-endocrinology and the eye. Transl Pediatr. 2017;6(4):286-299. DOI: 10.21037/tp.2017.09.13.
20. Marino M., Ionni I., Lanzolla G. et al. Orbital diseases mimicking graves' orbitopathy: a long-standing challenge in differential diagnosis. J Endocrinol Invest. 2020;43(4):401-411. DOI: 10.1007/s40618-019-01141-3.
21. Stoyanova N.S., Konareva-Kostianeva M.I., Mitkova-Hristova V.T. Ocular Hypertension, Glaucoma or Compressive Neuropathy in Patient with Active TED. Folia Med (Plovdiv). 2020;62(2):418-423. DOI: 10.3897/folmed.62.e47689.
22. Таскина Е.С., Харинцева С.В., Харинцев В.В., Серкин Д.М. Новые возможности в диагностике эндокринной офтальмопатии (обзор литературы). Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2017;13(3):20-28. DOI: 10.14341/ket2017320-28.
[Taskina E.S., Harintseva S.V., Harintsev V.V., Serkin D.M. New opportunities in the diagnosis of endocrine ophthalmopathy (literature review). Clinical and experimental thyrology. 2017;13(3):20-28 (in Russ.). DOI: 10.14341/ket2017320-28.
23. Киселева Т.А., Валева Ф.В., Газизова И.И. и др. Эндокринная офтальмопатия. Практическая медицина. 2019;17(6):77-78. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-6-77-78.
[Kiseleva T.A., Valeeva F.V., Gazizova I.I. et al. Endocrine ophthalmopathy. Practical medicine. 2019;17(6):77-78 (in Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2019-6-77-78.
24. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Гадомская В.И. и др. Эндокринная офтальмопатия: этиология, патогенез, клиника, диагностика. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018;16(1):69-76. DOI: 10.25298/2221-8785-2018-16-1-69-76.
[Nikonova L.V., Tishkovsky S.V., Gadomskaya V.I. et al. Endocrine ophthalmopathy: etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics. Journal of the Grodno state medical University. 2018;16(1):69-76 (in Russ.). DOI: 10.25298/2221-8785-2018-16-1-69-76.
25. Plummer C.E., Specht A., Gelatt K.N. Ocular manifestations of endocrine disease. Compend Contin Educ Vet. 2007;29(12):733-743. PMID: 18225637.
26. Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения. Альманах клинической медицины. 2016;44(4):477-492. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492.
[Eremkina A.K., Kovaleva E.V. Hypoparathyroidism: etiology, clinical manifestation, current diagnostics and treatment. Almanac of Clinical Medicine. 2016;44(4):477-492 (in Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492.
27. Мокрышева Н.Г., Липатов Д.В., Добрева Е.А., Бибик Е.Е. Особенности поражения глаз при первичном гиперпаратиреозе. Ожирение и метаболизм. 2019;16(1):3-6. DOI: 10.14341/omet9787.
[Mokrysheva N.G., Lipatov D.V., Dobreva E.A., Bibik E.E. Features of the eye pathology in primary hyperparathyroidism. Obesity and metabolism. 2019;16(1):3-6 (in Russ.). DOI: 10.14341/omet9787.
28. Бирюкова Е.В., Ганенкова Е.С., Лованова М.Д. Хроническая надпочечниковая недостаточность в практике клинициста. Consilium Medicum. 2019;21(4):103-108. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190311.
[Biryukova E.V., Ganenkova E.S., Lovanova M.D. Chronic adrenal insufficiency in clinical practice. Consilium Medicum. 2019;21(4):103-108 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190311.
29. Hahner S., Spinnler C., Fassnacht M. et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):407-416. DOI: 10.1210/jc.2014-3191.
30. Brown A.L. Ocular findings in Addison's disease. Am J Ophthalmol. 1926;9(6):409-410.
31. Culp C.J., Pappas C.M., Toso M. et al. Clinical, histological and genetic findings in a donor with a clinical history of type 1 Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome. Am J Ophthalmol Case Rep. 2022;25:101266. DOI: 10.1016/j.ajoc.2022.101266.
32. Митрофанова Л.Б., Коновалов П.В., Рязанов П.А. и др. Первичный и вторичный гипопаратиреоз. Клинико-морфологическое исследование. Архив патологии. 2016;78(6):43-51. DOI: 10.17116/201678643-51.
[Mitrofanova L.B., Kononov P.V., Ryazanov P.A. et al. Primary and secondary hypoparathyroidism: A clinicomorphological study. Arkhiv Patologii. 2016;78(6):43-51 (in Russ.). DOI: 10.17116/201678643-51.
33. Chen Y., Liu Z., Lin Z., Shi X. Eye Signs in Pituitary Disorders. Neurol India. 2019;67(4):979-982. DOI: 10.4103/0028-3886.266265.
34. Wu P.Y., Chang H.W., Chen W.L. Neurotrophic keratitis in autoimmune polyglandular syndrome type I: a case report. BMC Ophthalmol. 2021;21(1):17. DOI: 10.1186/s12886-020-01770-w.
35. Couturier A., Brezin A.P. Ocular manifestations of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type I. Curr Opin Ophthalmol. 2016;27(6):505-513. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000306.
36. Schulz L., Hammer E. Autoimmune polyglandular syndrome type II with co-manifestation of Addison's and Graves' disease in a 15-year-old boy: case report and literature review. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020;33(4):575-578. DOI: 10.1515/jpem-2019-0506.
37. Horino T., Ogasawara M., Ichii O., Terada Y. Autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in rheumatoid arthritis. Rom J Intern Med. 2020;58(1):40-43. DOI: 10.2478/rjim-2019-0024.

38. Hsu Y.T., Duann J.R., Lu M.K. et al. Polyglandular autoimmune syndrome type 4 with GAD antibody and dystonia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(7):1024–1026. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.01.051.
39. Kapoor N., Jasper S., Kalra S. Ocular manifestations of Obesity: Beyond what meets the eye. *J Pak Med Assoc.* 2022;72(3):574–575. DOI: 10.47391/JPMA.22-020.
40. Ng Yin Ling C., Lim S.C., Jonas J.B., Sabanayagam C. Obesity and risk of age-related eye diseases: a systematic review of prospective population-based studies. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(9):1863–1885. DOI: 10.1038/s41366-021-00829-y.
41. Rajagopal R. Weight Reduction as an Adjunctive Management Strategy for Diabetic Retinopathy. *Mo Med.* 2022;119(1):42–48. PMID: 36033134.
42. Cheung N., Wong T.Y. Obesity and eye diseases. *Surv Ophthalmol.* 2007;52(2):180–195. DOI: 10.1016/j.survophthal.2006.12.003.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Газданова Альбина Амырхановна — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-7099-4547.

Князева Светлана Анатольевна — к.м.н., главный специалист методического центра аккредитации специалистов, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-5723-1633.

Мараховская Анна Александровна — студентка 5-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-5839-0000.

Седова Анна Андреевна — студентка 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-7610-1583.

Рахимов Жахонгир Баходирович — студент 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-8477-5839.

Протопопова Юлия Васильевна — студентка 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-8960-6241.

Салманов Айхан Фируз оглы — студент 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-2254-0038.

Магомедова Саният Арифовна — студентка 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-4247-0444.

Контактная информация: Газданова Альбина Амырхановна, e-mail: al.gazdanova@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.03.2023.

Поступила после рецензирования 05.04.2023.

Принята в печать 15.05.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Albina A. Gazdanova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7099-4547.

Svetlana A. Knyazeva — C. Sc. (Med.), Chief Specialist of the Methodical Center of Certification of Specialists; associate professor of the Department of Sociomedical Assessment, Emergency and Outpatient Therapy of the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5723-1633.

Anna A. Marakhovskaya — 5th grade student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5839-0000.

Anna A. Sedova — 6th grade student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7610-1583.

Jakhongir B. Rakhimov — 6th grade student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8477-5839.

Yuliya V. Protopopova — 6th grade student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8960-6241.

Aikhan F. Salmanov — 6th grade student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2254-0038.

Saniyat A. Magomedova — 6th grade student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4247-0444.

Contact information: Albina A. Gazdanova, e-mail: al.gazdanova@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 30.03.2023.

Revised 05.04.2023.

Accepted 15.05.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-6

Современные подходы к управлению гликемией у пациентов с сахарным диабетом

Н.А. Черникова^{1,2}, М.А. Григорьева¹¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия²ЦКБ ГА, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

С учетом неуклонного роста количества больных сахарным диабетом необходимость достаточного и качественного мониторинга гликемии заставляет исследователей по всему миру создавать новые методы контроля уровня глюкозы в крови и изучать их. В настоящее время наилучшие результаты демонстрирует непрерывное мониторирование гликемии. Однако использование современных технологий не всегда представляется возможным в клинической практике. Одним из обсуждаемых в настоящее время методов контроля гликемии является структурированный 7-точечный профиль. Подобный вариант самоконтроля способствует большей приверженности пациентов лечению, улучшению качества их жизни, снижению риска развития острых осложнений диабета. В настоящей статье представлен обзор зарубежных исследований, посвященных оценке возможностей структурированного 7-точечного профиля на практике. Также представлены собственные данные, демонстрирующие преимущества использования глюкометров с мобильным приложением в рамках современного подхода к самоконтролю уровня глюкозы по 7 точкам на протяжении 14 дней для эффективного снижения уровня гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, мониторирование уровня глюкозы, гипогликемия, гипергликемия, острые осложнения сахарного диабета, мобильное приложение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Черникова Н.А., Григорьева М.А. Современные подходы к управлению гликемией у пациентов с сахарным диабетом. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(9):592–597. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-6.

Modern methods aimed at glycemia management in patients with diabetes mellitus

N.A. Chernikova^{1,2}, M.A. Grigorieva¹¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation²Central Clinical Hospital of Civil Aviation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Given the steady increase in the number of patients with diabetes mellitus, the need for sufficient and high-quality glucose monitoring forces researchers worldwide to create and study more and more new methods of managing blood sugar. Currently, continuous glucose monitoring demonstrates the best results. However, the use of modern technologies is not always possible in clinical practice. One of the currently discussed methods is the structured 7-point blood glucose monitoring. Such a self-care option contributes to the greater adherence of patients to treatment, improvement of their life quality, and risk reduction of diabetes acute complications. This article presents an overview of foreign studies devoted to assessing the possibilities of the structured 7-point blood glucose monitoring in practice. We also presented our own data demonstrating the benefits of using glucose meters with a mobile application as part of a modern approach to 7-point blood glucose monitoring for 14 days. It was aimed at effectively reducing the glycosylated hemoglobin level in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS: diabetes mellitus, glucose monitoring, hypoglycemia, hyperglycemia, acute complications of diabetes mellitus, mobile application.

FOR CITATION: Chernikova N.A., Grigorieva M.A. Modern methods aimed at glycemia management in patients with diabetes mellitus. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(9):592–597 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-6.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) в последние годы неуклонно растет, что является серьезной угрозой для всего населения и представляет собой одну из основных медико-социальных проблем здравоохранения [1]. Согласно данным диабетического атласа IDF 2021 г. в мире насчитывается более 537 млн больных СД¹. Первоочередной задачей в борьбе с СД как для клиницистов, так и для самих пациентов является обучение и проведение регулярного мониторинга гликемии с целью достижения целевых показателей и снижения риска поздних осложне-

ний. Известно, что уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), по которому принято судить о степени компенсации заболевания, не отражает значения всех наблюдаемых в течение 2–3 мес. значений гликемии [2]. В связи с этим в стандартах Американской диабетической ассоциации (ADA) 2020 г. отмечено, что для пациентов, склонных к вариативности гликемии, особенно при СД 1 (СД1) или 2 (СД2) типа с тяжелой инсулиновой недостаточностью, лучшим критерием оценки гликемического контроля является комбинация параметров HbA1c и самоконтроля глюкозы или непрерывного мониторирования глюкозы (НМГ) [3].

¹ IDF Diabetes Atlas. 10th ed. 2021. (Electronic resource.) 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org> (access date: 15.09.2023).

Существует множество методов контроля гликемии для повышения мотивации пациентов, достижения соблюдения режима и тем самым улучшения гликемического контроля, начиная от самостоятельной фиксации данных об уровне глюкозы в крови в дневнике самонаблюдения и до цифровых инструментов поддержки принятия решений, подключения и других функций для «умных» устройств самоконтроля уровня глюкозы [4].

СТРУКТУРИРОВАННЫЙ САМОКОНТРОЛЬ ТЕЧЕНИЯ СД

Безусловно, в настоящее время использование НМГ у больных СД, особенно на инсулинотерапии или терапии, ассоциированной с риском развития гипогликемии либо с нецелевыми показателями гликемии, позволяет достичь лучшей приверженности пациентов управлению СД [2]. Однако новые технологии не всегда являются доступными в клинической практике.

Недавно проведенное в Диабетическом центре Вашингтонского университета исследование показало, что пациенты с СД2, которые использовали структурированный самоконтроль, принимали различные пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), включая агонисты рецепторов дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) или ГПП-1, показали улучшение уровня HbA1c, эквивалентное таковому у тех пациентов, которые использовали НМГ [5]. В рамках исследования разработана программа, которая объединила структурированный самоконтроль с обучением контролю диабета, советами по изменению образа жизни и коррекцией дозы гипогликемических препаратов для снижения уровня HbA1c за период в 8 нед. Это исследование представляло собой вторичный анализ проспективного гликемического исследования [6]. Оценено 78 участников с СД1 (n=28) и СД2 (n=50) с исходным субоптимальным гликемическим контролем с целью снижения уровня HbA1c в те-

чение 8 нед. Исследование предусматривало 4 посещения: исходно и через 2, 4 и 8 нед. после включения в исследование (контрольные визиты). Оценка состояния пациента на каждом визите проводилась врачом-исследователем и сертифицированным преподавателем школы диабета. Целями коррекции лечения было достижение целевого уровня глюкозы в крови (90–120 мг/дл до еды и <180 мг/дл после еды) и снижение риска гипогликемии. Обучение контролю диабета проводилось исходно, на 2-й и 4-й неделях, а терапия корректировалась на 2-й и 4-й неделях. С помощью предоставленных глюкометров и тест-полосок пациенты должны были осуществлять самоконтроль уровня глюкозы в крови и перед контрольными визитами заполнять 7-точечные профили глюкозы (уровни глюкозы до и после каждого приема пищи и перед сном).

Средний возраст обследованных составил 51,4±11,1 года, медиана (межквартильный диапазон) продолжительности диабета — 9 (5–17) лет, а средний уровень сывороточного креатинина — 0,85 (0,7–1) мг/дл. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия, ретинопатия, невропатия и нефропатия. Сахароснижающая терапия включала в основном стандартные противодиабетические препараты (табл. 1). Доля пациентов, использующих инсулин, увеличилась с 59% исходно до 68% на 8-й неделе.

Исходно средний уровень HbA1c составил 9,53±1,71%, на 2, 4 и 8-й неделе — 9,10±1,50, 8,80±1,37 и 8,15±1,19% соответственно. Наблюдалось снижение среднего значения HbA1c на 0,39% от исходного уровня до 2-й недели (95% ДИ -0,65, -0,16; p<0,001); 0,33% (95% ДИ -0,56, -0,09; p=0,002) со 2-й по 4-ю неделю; 0,65% (95% ДИ -0,89, -0,42; p<0,001) с 4-й по 8-ю неделю; 1,38% от исходного уровня до 8-й недели (95% ДИ -1,62, -0,14; p<0,001) (рис. 1). В группе СД1 значения показателя HbA1c исходно, через 2, 4 и 8 нед. составили 9,29±1,97, 8,95±1,82, 8,64±1,59 и 8,04±1,24% соот-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов [5]

Table 1. Baseline characteristics of patients [5]

Показатель / Parameter	Всего / Total	СД1 / T1DM	СД2 / T2DM
Возраст, годы / Age, years, M±SD	51,3±11,1	48,5±13,5	52,9±9,4
Продолжительность заболевания, лет / Disease duration, years, Me (Q1-Q3)	9 (5-17)	15 (6,5-18)	7,5 (5-13)
Женщины / Females, n (%)	39 (50,0)	17 (60,7)	22 (44,0)
Креатинин, мг/дл / Creatinine, mg/dl, Me (Q1-Q3)	0,8 (0,7-1)	0,8 (0,6-1)	0,9 (0,7-1,1)
Масса тела, кг / Weight, kg, M±SD	99,7±24,67	90,6±27,45	104,7±21,75
Европеоид / White, n (%)	56 (72,7)	21 (77,8)	35 (70,0)
Афроамериканец / African American, n (%)	20 (25,9)	6 (22,2)	14 (28,0)
Латиноамериканец / Hispanic, n (%)	1 (1,3)	0	1 (2,0)
Сопутствующие заболевания / Comorbidities, n (%)			
артериальная гипертензия / hypertension	42 (53,9)	14 (50,0)	28 (56,0)
ретинопатия / retinopathy	10 (12,8)	4 (14,3)	6 (12,0)
невропатия / neuropathy	14 (17,9)	7 (25,0)	7 (14,0)
нефропатия / nephropathy	2 (2,6)	2 (7,1)	0
ИБС / CAD	7 (8,9)	0	7 (14,0)
заболевания периферических сосудов / peripheral vascular disease	1 (1,30)	1 (3,57)	0
Принимаемые лекарственные средства / Medications, n (%)			
препараты сульфонилмочевины / Sulfonylureas	25 (32,1)	4 (14,3)	21 (42,0)
метформин / metformin	31 (39,7)	1 (3,6)	30 (60,0)
тиазолидиндион / thiazolidinedione	18 (23,1)	2 (7,1)	16 (32,0)
инсулин путем инъекций / insulin by injection	46 (58,9)	22 (78,6)	24 (48,0)
инсулиновая помпа / Insulin pump	6 (7,7)	6 (21,4)	0

ветственно, в группе СД2 — $9,66 \pm 1,56$, $9,18 \pm 1,3$, $8,89 \pm 1,23$ и $8,21 \pm 1,17\%$ соответственно. Средний уровень глюкозы, согласно 7-точечному профилю, составил на контрольных визитах $187,1 \pm 52,6$, $176,2 \pm 48,9$ и $157,5 \pm 57$ мг/дл, т. е. со 2-й по 8-ю неделю наблюдения содержание глюкозы в крови снизилось на $26,02$ мг/дл ($p=0,001$) (рис. 2). В группе СД1 этот показатель на контрольных визитах составил $185,2 \pm 57,2$, $166,8 \pm 54,1$, $144,3 \pm 33,2$ мг/дл соответственно, в группе СД2 — $188,4 \pm 50,1$, $181,9 \pm 45,3$, $165,5 \pm 49,3$ мг/дл соответственно.

Это исследование показало, что обеспечить адекватный контроль уровня глюкозы можно за относительно короткий промежуток времени с использованием комбинации структурированного самоконтроля гликемии, обучения контролю диабета и коррекции терапии.

Эффективность 7-точечного профиля также показало 12-недельное открытое неконтролируемое многоцентровое наблюдательное исследование, проведенное в Германии [4]. Изучалось влияние ежедневного выполнения 7-точечного мониторинга содержания глюкозы на уровень HbA1c у взрослых пациентов с СД1 или СД2, получавших инсулинотерапию в разных режимах (табл. 2). Использовалось приложение iBGStar® Diabetes Manager (DMA), это цифровой журнал и инструмент управления диабетом для iPhone и iPodTouch. DMA позволяет собирать такую информацию, как 7-точечные профили самоконтроля уровня глюкозы в крови, физические упражнения, общее физическое состояние, питание, препараты, снижающие уровень глюкозы, и дозы инсулина. Приложение можно использовать отдельно или с устройством iBGStar®, подключенным к iPod или iPhone, результаты измерения уровня глюкозы с глюкометра автоматически передаются в DMA.

Пациенты продолжали получать назначенную сахароснижающую терапию. Им было предложено измерять гликемию не менее 7 раз в день (до и после завтрака, обеда и ужина, перед сном и перед любым перекусом) с использованием системы iBGStar® в сочетании с DMA. Данные самоконтроля уровня глюкозы автоматически передавались в DMA. Кроме того, пациенты были проинструктированы, каким образом вручную вносить в DMA информацию о ежедневных процедурах (инъекции инсулина или прием ПССП) и изменениях самочувствия.

При каждом посещении исследовательского центра выполняли контроль уровня HbA1c. Нежелательные явления, включая гипогликемию, регистрировали ретроспективно на протяжении всего исследования. Гипогликемия была определена как событие, во время которого типичные симптомы гипогликемии (потливость, помутнение зрения, дрожь или отсутствие концентрации внимания) сопровождалось зафиксированным снижением уровня глюкозы в плазме крови ниже 55 мг/дл (менее $3,1$ ммоль/л). Важно отметить, что в данном исследовании пациенты самостоятельно управляли своими данными, а также своим лечением: ни исследователи, ни DMA не предоставляли никакой помощи или рекомендаций по лечению.

В исследование включен 51 пациент (26 человек с СД1, 25 человек с СД2), завершили исследование 50 пациентов (один пациент с СД1 выбыл из исследования из-за серьезного нежелательного явления (перелом большеберцовой кости)). Средний возраст пациентов с СД2 был выше, чем у пациентов с СД1, как и индекс массы тела, а продолжительность СД была короче (см. табл. 2). Все пациенты с СД1 находились на базис-болюсном режиме инсулинотерапии,

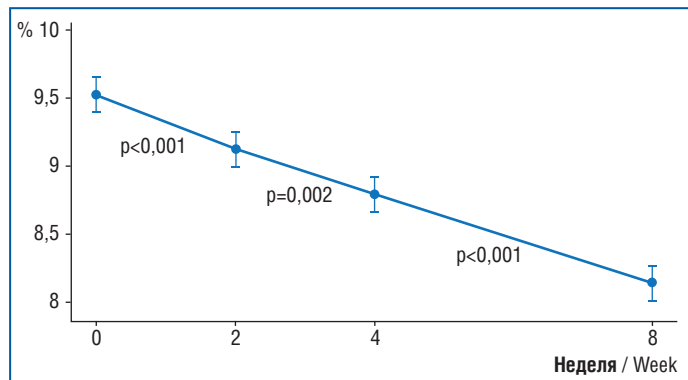


Рис. 1. Динамика среднего уровня HbA1c в общей популяции [5]

Fig. 1. Mean HbA1c levels in the total population [5]

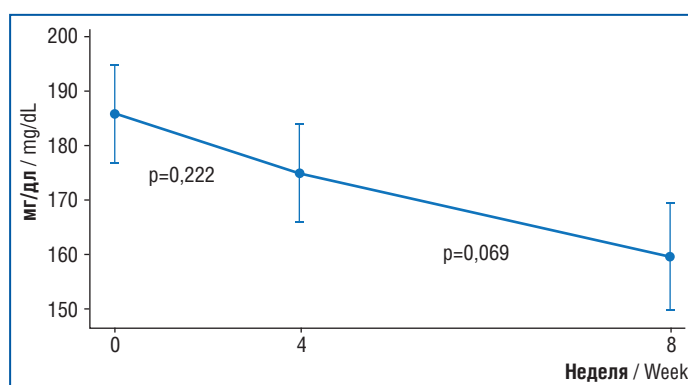


Рис. 2. Динамика среднего значения уровня глюкозы в крови по 7-точечным профилям глюкозы в общей популяции [5]

Fig. 2. Mean blood glucose from 7-point glucose profiles of the total population [5]

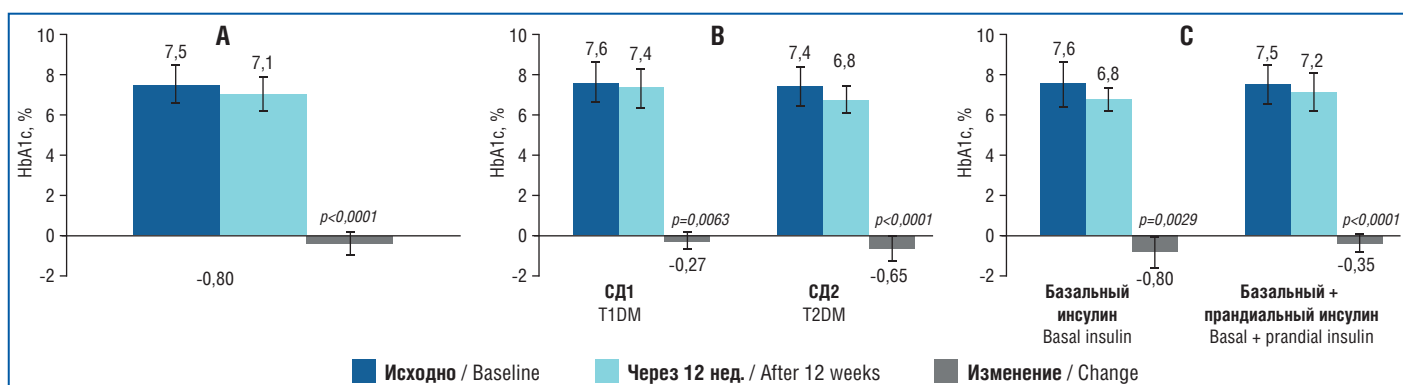
в то время как 13 (52,0%) пациентов с СД2 получали базальный и прандиальный инсулин, 11 (44,0%) — только базальный инсулин, 1 (4,0%) — только прандиальный инсулин. Средняя доза базального инсулина была выше у пациентов с СД2, чем у пациентов с СД1, как и доза прандиального инсулина. Другим наиболее распространенным сахароснижающим препаратом у пациентов с СД2 был метформин (см. табл. 2).

Среднее количество ежедневных измерений уровня глюкозы во время исследования составило $7,1 \pm 1,5$, при этом существенных различий между пациентами с СД1 и СД2 или между теми, кто принимал базальный инсулин и базальный плюс прандиальный инсулин, не наблюдалось. Для всех пациентов ($n=50$) средний уровень HbA1c снизился с $7,5 \pm 1,0\%$ (58 ± 11 ммоль/моль) в начале исследования до $7,1 \pm 0,9\%$ (54 ± 10 ммоль/моль) через 12 нед. ($p < 0,0001$) (рис. 3А).

Снижение уровня HbA1c наблюдалось у пациентов как с СД1, так и с СД2. Среднее значение начального уровня HbA1c для пациентов с СД1 составило $7,6 \pm 1,0\%$ (60 ± 11 ммоль/моль) и $7,4 \pm 1,1\%$ (57 ± 12 ммоль/моль) для пациентов с СД2 (рис. 3В). Уровень HbA1c с начала исследования до 12-й недели снизился на $0,27 \pm 0,45\%$ (3 ± 5 ммоль/моль) у пациентов с СД1 ($p=0,0063$) и $0,65 \pm 0,62\%$ (7 ± 7 ммоль/моль) у пациентов с СД2 ($p < 0,0001$). Снижение уровня HbA1c произошло и у пациентов, которые принимали только базальный инсулин ($n=13$), и у тех, кто принимал базальный и прандиальный инсулин ($n=36$) (рис. 3С).

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов на момент начала исследования [4]**Table 2.** Demographic and clinical characteristics of patients at the study initiation [4]

Показатель / Parameter	СД1 / T1DM (n=26)	СД2 / T2DM (n=25)	Итого / Total (n=51)
Возраст, годы / Age, years, M±SD	46,5±12,3	62,0±6,9	54,1±12,6
Мужчины / Males, n (%)	16 (61,5)	13 (52,0)	29 (56,9)
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ² , M±SD	25,0±3,1	33,5±6,9	29,2±6,5
Продолжительность СД, лет / Diabetes duration, years, M±SD	21,9±10,8	15,7±10,4	18,9±10,9
Тип принимаемого инсулина / Type of insulin taken, n (%)			
базальный / basal	0	13 (52,0)	13 (25,5)
прандиальный / prandial	0	1 (4,0)	1 (2,0)
базальный + прандиальный / basal + prandial	26 (100)	11 (44,0)	37 (72,5)
Доза инсулина, Ед / Insulin dose, U, M±SD			
базальный / basal	26,8±13,7	37,6±26,5	32,0±21,3
прандиальный / prandial	30,7±13,0	52,3±47,1	37,5±29,6
итого / total	57,6±23,6	61,2±58,1	59,3±43,6
Другие сахароснижающие препараты / Other glucose-lowering drugs, n (%)			
метформин / metformin	0	19 (73,1)	19 (37,3)
ингибиторы ДПП-4 / Dipeptidyl-4 inhibitors	0	6 (23,1)	6 (11,8)
препараты сульфонилмочевины / sulfonylureas	0	1 (3,9)	1 (2,0)
другой / other	0	4 (15,4)	4 (7,8)

**Рис. 3.** Значения HbA1c исходно, через 12 нед. и изменение уровня HbA1c для всех пациентов (А), для пациентов с СД1 и СД2 (В), для пациентов с СД2, принимающих только базальный инсулин (n=13), или пациентов с СД1 или СД2, принимающих базальный + прандиальный инсулин (n=36) (С) [4]**Fig. 3.** Baseline HbA1c values, after 12 weeks and the change in HbA1c levels for all patients (A), for patients with DM1 and with DM2 (B), for patients with DM2 taking only basal insulin (n=13), or patients with DM1 or DM2 taking basal + prandial insulin (n=36) (C) [4]

В целом 33 пациента имели уровень HbA1c выше 7% при включении в исследование. Из них 16 (48,5%) пациентов достигли уровня HbA1c ниже 7% в конце исследования.

В обоих исследованиях [4, 5] снижение показателей произошло независимо от типа диабета или режима инсулинотерапии. Снижение уровня HbA1c не коррелировало с увеличением количества эпизодов гипогликемии.

Кроме доказанной эффективности проведения грамотного структурированного самоконтроля по 7 точкам [7], отдельного внимания заслуживают мобильные приложения [8], например такое как Contour Diabetes (Контур Диабитис), которое интегрируется с глюкометром Контур Плюс Уан и позволяет пациентам видеть свои результаты в виде графиков, отчетов, показывающих периоды гипо-, гипергликемии, процент результатов в целевом диапазоне за заданный период времени (наиболее удобным является формирование отчета за 14 дней) [9]. Глюкометр Контур Плюс Уан превосходит минимальные требования к точности стандарта ISO 15197:2013² [10].

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В отделении эндокринологии ЦКБ ГА проводилось изучение современных подходов к самоконтролю гликемии у пациентов с СД: в течение 14 дней наблюдения оценивали и сравнивали показатели гликемического контроля, в том числе 7-точечного профиля самоконтроля глюкозы, у пациентов с СД1 и СД2, использующих глюкометр Контур Плюс Уан с мобильным приложением Контур Диабитис, в сравнении с пациентами с СД1 и СД2, использующими глюкометры без мобильных приложений. В таблице 3 приведены основные характеристики пациентов, принявших участие в исследовании.

Через 14 дней наблюдения были получены результаты, отражающие преимущества использования глюкометра с мобильным приложением у пациентов как с СД1, так и с СД2 (табл. 4). Пациенты за счет доступа к своим показателям глюкозы в приложении имели возможность проводить самоконтроль более эффективно: своевременно корректировать питание, дозы введения инсулина, регулировать физические нагрузки и т. п.

² International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems • requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (ISO 15197). International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland, 2013.

Таблица 3. Основная характеристика пациентов с СД1 и СД2

Table 3. Main characteristics of patients with T1DM and T2DM

Показатель Indicator	Пациенты, использующие Контур Плюс Уан с мобильным приложением Patients using Contour Plus One with a mobile app	Пациенты, использующие традиционные глюкометры / Patients using conventional blood glucose meters
СД1 / T1DM		
Количество пациентов / Number of patients, n	13 (7М / 6Ж) / 13 (7M / 6F)	12 (6М / 6Ж) / 12 (6M / 6F)
Возраст, лет / Age, years, M±SD	35,4±9,2	34,9±9,1
Длительность заболевания, лет / Disease duration, years, M±SD	18,1±6,2	18,5±6,4
Режим инсулинотерапии / Insulin therapy regimen, n: базис-болюс / basis-bolus помповая инсулинотерапия / insulin pump therapy	11 2	11 1
НbA1c, %, M±SD	8,2±0,7	8,4±0,6
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose, mmol/L, M±SD	9,4±2,3	9,1±1,8
СД2 / T2DM		
Количество пациентов / Number of patients, n	13 (6М / 7Ж) / 13 (6M / 7F)	12 (7М / 5Ж) / 12 (6M / 6F)
Возраст, лет / Age, years, M±SD	58,3±5,4	58,1±5,1
Длительность заболевания, лет / Disease duration, years, M±SD	8,2±4,1	8,5±4,4
Режим инсулинотерапии / Insulin therapy regimen, n: базис-болюс / basis-bolus базальный инсулин + ПССП / basal insulin + oral glucose-lowering drugs	5 8	6 6
НbA1c, %, M±SD	8,6±0,8	8,4±0,7
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose, mmol/L, M±SD	9,2±2,1	8,9±1,9

Таблица 4. Основные результаты, полученные к 14-му дню наблюдения у пациентов с СД1 и СД2

Table 4. Main results obtained by the 14th day of follow-up in patients with T1DM and T2DM

Показатель Indicator	Норма Norm	СД1 / T1DM		СД2 / T2DM	
		пациенты, использующие Контур Плюс Уан с мобильным приложением / patients using Contour Plus One with a mobile app	пациенты, использующие традиционные глюкометры / patients using conventional blood glucose meters	пациенты, использующие Контур Плюс Уан с мобильным приложением / patients using Contour Plus One with a mobile app	пациенты, использующие традиционные глюкометры / patients using conventional blood glucose meters
GMI	<7% (<53 ммоль/моль) <7% (<53 mmol/mol)	6,7%	7,2%	7,2 %	7,5%
Среднее значение гликемии, ммоль/л / Mean value of glycemia, mmol/L	-	7,3	7,9	7,9	8,1
% времени в целевом диапазоне (3,9–10 ммоль/л) % of the time in the target range (3.9–10 mmol/L)	>70	75,1	69,7	70,1	66,4
% времени ниже диапазона (менее 3,9 ммоль/л) % of the time below the range (less than 3.9 mmol/L)	<4	2,4	3,6	2,7	3,3
% времени выше диапазона (более 10,0 ммоль/л) % of the time above the range (more than 10.0 mmol/L)	<25	22,56	26,7	27,2	30,3

Примечание. *GMI — новый термин для оценки HbA1c на основе мониторинга или частого самоконтроля глюкозы.

Note. *GMI is a new term for the HbA1c evaluation based on blood glucose monitoring or frequent self-monitoring.

GMI (glucose management indicator) показывает, ка-
ким, вероятно, будет уровень HbA1c у пациента на основе
среднего уровня глюкозы по показаниям НМГ или часто-

го самоконтроля глюкозы. Основан на расчетах уровня
HbA1c по средним показателям глюкозы по данным НМГ
на обширной популяции. Значение GMI может соответ-

ствовать, превышать или быть ниже уровня HbA1c, определяемого лабораторно. Нужно отметить, что эти различия отражают индивидуальные особенности пациента (продолжительность жизни эритроцитов, особенности связывания глюкозы с молекулой гемоглобина) и могут быть связаны с краткосрочными колебаниями глюкозы (стресс, острое заболевание и т. д.). GMI в отличие от HbA1c показывает изменения за более короткий промежуток времени. Например, при коррекции терапии GMI снижается с 8,5 до 7,8% за 2–4 нед. [11].

Таким образом, используя современные возможности самоконтроля глюкозы по 7 точкам на протяжении 14 дней с глюкометром Контур Плюс Уан и цифровым приложением Контур Диабитис, пациенты с СД1 и СД2 имели преимущества в отношении достижения основных целей гликемии, таких как время в целевом диапазоне, процент времени ниже целевого диапазона и процент времени выше целевого диапазона, в сравнении с пациентами, использующими традиционные приборы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом современные подходы к управлению гликемией у пациентов с СД позволяют достичь более эффективного контроля заболевания и улучшить качество их жизни. Однако необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента и постоянно совершенствовать подходы и технологии для достижения наилучших результатов в лечении СД. Структурированный 7-точечный профиль самоконтроля глюкозы, в том числе дополненный возможностями мобильного приложения, связанного с глюкометром, не только позволяет достичь более эффективного контроля гликемии, но и помогает пациентам лучше понимать свое заболевание и управлять им.

Литература / References

1. Шилов А. М., Авшалумов А. С., Синицина Е. Н., Марковский В.В. Клиническое значение суточного мониторинга гликемии у больных с нарушением углеводного обмена. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2008;1:32–35. [Shilov A.M., Avshalumov A.S., Sinitsina Ye.N., Markovskiy V.B. Clinical significance of daily glycemia monitoring in patients with impaired carbohydrate metabolism. *Effektivnaya farmakoterapiya v endokrinologii*. 2008;1:32–35 (in Russ.).]
2. Черникова Н.А. Эволюция непрерывного мониторинга глюкозы в современных клинических рекомендациях для пациентов с сахарным диабетом. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020;9(4):59–65. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-4-59-65. [Chernikova N.A. Evolution of continuous glucose monitoring in existing clinical guidelines for patient with diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020;9(4):59–65 (in Russ.).] DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-4-59-65.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14–S31. DOI: 10.2337/dc20-S002.
4. Sieber J., Flacke F., Link M. et al. Improved Glycemic Control in a Patient Group Performing 7-Point Profile Self-Monitoring of Blood Glucose and Intensive Data Documentation: An Open-Label, Multicenter, Observational Study. *Diabetes Ther*. 2017;8(5):1079–1085. DOI: 10.1007/s13300-017-0306-z.
5. Zelada H., Recklein C.L., McGill J.B. Short-term multifactorial intervention (STEMI): An approach using structured blood glucose monitoring (BGM) and conventional therapies in persons with diabetes. *J Family Med Prim Care*. 2023;12(7):1412–1416. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2172_22.

6. McGill J.B., Cole T.G., Nowatzke W. et al.; U.S. trial of the GlycoMark assay. Circulating 1,5-anhydroglucitol levels in adult patients with diabetes reflect longitudinal changes of glycemia: a U.S. trial of the GlycoMark assay. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1859–1865. DOI: 10.2337/diacare.27.8.1859. PMID: 15277408.
7. Parkin C.G., Davidson J.A. Value of self-monitoring blood glucose pattern analysis in improving diabetes outcomes. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(3):500–508. DOI: 10.1177/193229680900300314.
8. Yang Y., Lee E.Y., Kim H.S. et al. Effect of a Mobile Phone-Based Glucose-Monitoring and Feedback System for Type 2 Diabetes Management in Multiple Primary Care Clinic Settings: Cluster Randomized Controlled Trial. *JMIR MhealthUhealth*. 2020;8(2):e16266. DOI: 10.2196/16266.
9. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Котешкова О.М. и др. Оценка вариабельности уровня гликемии на основе самоконтроля. Результаты пилотного проекта. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021;10(2):26–31. DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-26-31. [Antsiferov M.B., Demidov N.A., Koteschkova O.M. et al. Assessment of the variability of glycemic levels based on self-control. Pilot project results. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(2):26–31 (in Russ.).] DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-26-31.
10. Bailey T.S., Wallace J.F., Pardo S. et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. DOI: 10.1177/1932296816680829.
11. Bergenstal R.M., Beck R.W., Close K.L. et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2275–2280. DOI: 10.2337/dc18-1581.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Черникова Наталья Альбертовна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; врач-эндокринолог ЦКБ ГА; 125367, Россия, г. Москва, Ивановское ш., д. 7; ORCID iD 0000-0002-0562-8396.

Григорьева Мария Афанасьевна — врач-эндокринолог ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

Контактная информация: Черникова Наталья Альбертовна, e-mail: nachendoc@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Статья поступила: 21.08.2023.

Поступила после рецензирования: 13.09.2023.

Принята в печать: 29.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Natal'ya A. Chernikova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; endocrinologist, Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivan'kovskoe road, Moscow, 125367, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0562-8396.

Maria A. Grigorieva — endocrinologist, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

Contact information: Natal'ya A. Chernikova, e-mail: nachendoc@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 21.08.2023.

Revised 13.09.2023.

Accepted 29.09.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-7

Влияние иДПП-4 эвоглиптина на показатели вариабельности уровня глюкозы и времени в целевом диапазоне у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики по сравнению с препаратами производных сульфонилмочевины (собственный опыт)

М.Ф. Калашникова¹, Е.В. Теплов², Н.В. Лиходей¹, Е.С. Малолеткина¹, К.С. Вавильченкова², И.В. Глинкина¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница», Калуга, Россия

РЕЗЮМЕ

Важной задачей организации работы диабетологической помощи является ранняя диагностика заболевания с целью назначения эффективной и безопасной сахароснижающей терапии. Для анализа эффективности и безопасности применения современных сахароснижающих препаратов (ССП) в реальную клиническую практику активно внедряются технологии непрерывного мониторинга уровня глюкозы, или флеш-мониторинга, которые позволяют более подробно оценить колебания уровня глюкозы в течение заданного временного диапазона. В течение двух последних десятилетий были достигнуты существенные успехи в оказании специализированной медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа (СД2) благодаря внедрению в клиническую практику новых классов ССП. Действие препаратов, относящихся к группе ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4), основано на инсулинзависимой модуляции выработки инсулина и глюкагона. Их применение характеризуется высоким профилем безопасности, включая крайне низкий риск развития гипогликемических состояний у пациентов с СД2. Авторами представлен собственный опыт применения иДПП-4 эвоглиптина у данной категории пациентов. Отмечена выраженная тенденция к снижению общего числа зафиксированных с помощью флеш-мониторинга гипогликемических состояний, суммарного показателя времени, проведенного в диапазоне ниже 3,9 ммоль/л, и времени, проведенного в диапазоне ниже 3,0 ммоль/л. Появление на российском рынке современных, доступных препаратов из группы иДПП-4 отечественного производства может стать фактором, способным существенно повлиять на безопасность терапии СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахароснижающий препарат, непрерывный мониторинг уровня глюкозы, сахарный диабет, диабетологическая помощь, гипогликемия, эвоглиптин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Калашникова М.Ф., Теплов Е.В., Лиходей Н.В., Малолеткина Е.С., Вавильченкова К.С., Глинкина И.В. Влияние иДПП-4 эвоглиптина на показатели вариабельности уровня глюкозы и времени в целевом диапазоне у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики по сравнению с препаратами производных сульфонилмочевины (собственный опыт). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(9):598–605. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-7.

Effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor evogliptin on glycemic variability and time in range in patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice compared with sulfonylureas (authors experience)

M.F. Kalashnikova¹, E.V. Teplov², N.V. Likhodey¹, E.S. Maloletkina¹, K.S. Vavil'chenkova², I.V. Glinkina¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russian Federation

ABSTRACT

An early diagnosis of diabetes to prescribe effective and safe glucose-lowering therapy is important for organizing diabetes care. To analyze the efficacy and safety of modern glucose-lowering drugs, continuous glucose monitoring, or flash glucose monitoring, allowing a more detailed assessment of glycemic fluctuations within a specified period of time is actively introduced into real-world clinical practice. Over the past two decades, significant progress has been made in providing specialized medical care to patients with type 2 diabetes (T2D) due to the introduction of novel classes of glucose-lowering drugs into clinical practice. The mechanism of action of drugs belonging to dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors is based on insulin-dependent modulation of insulin and glucagon production. Their use is characterized by a good safety profile, including an extremely low risk of hypoglycemia in T2D. The authors describe their experience with the DPP-4 inhibitor evogliptin in these patients. A strong tendency to a reduction in the total number of hypoglycemia recorded by flash monitoring, overall time below range (<3.9 mmol/l), and time below range (<3.0 mmol/l). The emergence on the Russian market of modern, available, locally produced DPP-4 inhibitors may significantly improve the safety of T2D therapy.

KEYWORDS: glucose-lowering drug, continuous glucose monitoring, diabetes, diabetes care, hypoglycemia, evogliptin.

FOR CITATION: Kalashnikova M.F., Teplov E.V., Likhodey N.V., Maloletkina E.S., Vavil'chenkova K.S., Glinkina I.V. Effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor evogliptin on glycemic variability and time in range in patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice compared with sulfonylureas (authors experience). *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(9):598–605 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-7.

ВВЕДЕНИЕ

Численность больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2019 г. превысила 463 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2030 г. СД будет страдать 578 млн человек, а к 2045 г. — 700 млн человек [1].

В РФ на 01.01.2023 на диспансерном учете состояло 4 962 762 человека (3,31% населения РФ), из них с СД 1 типа (СД1) — 5,58% (277,1 тыс.), с СД 2 типа (СД2) — 92,33% (4,58 млн), с другими типами СД — 2,08% (103 тыс.) [2].

Результаты первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, проведенного в 2013–2015 гг., продемонстрировали, что «реальная распространенность СД2 среди населения оказалась в 2 раза выше и составила 5,4%, причем у 54% СД был ранее не диагностирован» [3]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ составляет не менее 10 млн человек (около 7% населения). Неуклонные темпы роста распространенности СД2 представляют чрезвычайную угрозу [4].

Сахарный диабет 2 типа является не только глобальной медицинской, но и экономической проблемой для РФ. Большую часть затрат (53,5%), связанных с СД2, составляют потери валового внутреннего продукта вследствие нетрудоспособности больных СД. Прямые медицинские затраты составляют 37,7% общей стоимости болезни, из которых 57% приходится на лечение осложнений СД и сопутствующих заболеваний, тогда как на долю сахароснижающей терапии — всего 10% [5].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СД2

С момента установления диагноза уже на первом этапе лечения СД2, помимо соблюдения диеты и физической активности, пациентам необходимо назначение медикаментозной сахароснижающей терапии. С этой целью на протяжении многих десятилетий для лечения СД2 применялись «классические» пероральные сахароснижающие препараты (ССП) — метформин и препараты из группы производных сульфонилмочевины (ПСМ).

Метформин неизменно остается лекарственным средством, относящимся к стартовой терапии СД2, что обосновано имеющейся доказательной базой, свидетельствующей в пользу его эффективности и безопасности, включая низкий риск гипогликемии на фоне выраженного сахароснижающего эффекта, нейтральность по отношению к массе тела и наличие плейотропных эффектов. Своевременное назначение данного препарата позволяет достоверно снизить риск развития микро- и макрососудистых осложнений заболевания [6].

Препараты ПСМ позволяют достаточно быстро достигать целевых уровней гликемии у пациентов с СД2 за счет их прямого стимулирующего действия на β -клетки поджелудочной железы, приводящего к высвобождению запасов

инсулина из внутриклеточных гранул и выбросу инсулина в кровь. Низкая стоимость ПСМ, а также отсутствие альтернативных ССП в течение долгих лет определяли их доминирующее положение в терапии СД2. По данным фармакоэпидемиологического анализа, в 2015 г. в Москве лечение ПСМ получали 87% пациентов с СД2 [7]. Важно учитывать, что по сравнению с другими группами неинсулиновых ССП применение ПСМ ассоциировано с более высоким риском развития гипогликемических состояний. Другим существенным недостатком ПСМ является тот факт, что постоянная стимуляция β -клеток у пациентов с СД2, имеющих уже на момент дебюта заболевания их сниженную секреторную активность, приводит к более раннему истощению β -клеток. Медикаментозно вызываемая при применении ПСМ постоянная гиперинсулинемия способствует усилению периферической инсулинорезистентности — ведущего механизма развития СД2 [8].

В течение двух последних десятилетий были достигнуты существенные успехи в оказании специализированной медицинской помощи пациентам с СД2 благодаря внедрению в клиническую практику новых классов ССП, включая ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (идПП-4). В то же время, по данным Федерального регистра сахарного диабета, большинство пациентов с СД2 продолжает получать препараты более традиционных классов, даже при наличии высокого сердечно-сосудистого риска [9].

Действие препаратов, относящихся к группе идПП-4, основано на инсулинзависимой модуляции выработки инсулина и глюкагона. Их применение характеризуется высоким профилем безопасности, включая крайне низкий риск развития гипогликемических состояний у пациентов с СД2. Проведенные исследования, посвященные оценке влияния различных представителей класса идПП-4 на показатели гликемии, продемонстрировали их высокую эффективность у различных категорий пациентов, включая лиц с ожирением, наличием диабетической нефропатии и среди пациентов пожилого возраста [10, 11].

Для анализа эффективности и безопасности применения современных ССП в реальную клиническую практику активно внедряются технологии непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ), которые позволяют более подробно оценить колебания уровня глюкозы (оценивается уровень глюкозы в межклеточной жидкости) в течение заданного временного диапазона (обычно не менее 14 дней). При этом устанавливаемый на кожу датчик получает информацию об уровне глюкозы каждые 1–5 мин. В связи с внедрением данных технологий появились и новые подходы к оценке качества контроля гликемии: время в целевом диапазоне (time-in-range, TIR), а также время в диапазонах выше и ниже целевого, которое выражается в процентах (24 ч в сутках принимаются за 100%). Кроме того, данные технологии позволяют оценить вариабельность гликемии, а также частоту, глубину и продолжительность гипогликемических состояний, развивающихся в течение периода наблюдения, которые могут быть не зафиксированы самим пациентом. Практическая значимость оценки

вариабельности гликемии обусловлена тем, что данный показатель ассоциирован как с риском развития гипогликемических состояний, так и с риском развития микро- и макрососудистых осложнений СД.

Вызывает определенный интерес использование НМГ для изучения особенностей гликемического контроля у пациентов, получающих терапию пероральными ССП различных классов. Представляется интересным оценить показатели вариабельности гликемии, а также частоту и глубину гипогликемических состояний, возникающих у пациентов, получающих препараты ПСМ, а также возможности по улучшению данных показателей при переводе данных пациентов на терапию иДПП-4.

С 2020 г. в России появился новый представитель класса иДПП-4 — эвоглиптин (Эводин® производства ООО «ГЕРОФАРМ», Россия). Данный препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в терапии больных СД2 [12]. В частности, в сравнительном исследовании ЭВОКОМБИ были продемонстрированы не меньшая эффективность и безопасность, чем у ситаглиптина, при добавлении к монотерапии метформином в русско-корейской популяции пациентов [13]. В настоящее время препарат активно внедряется в клиническую практику, что и стало основанием для проведения данного пилотного исследования.

Собственный опыт применения иДПП-4 ЭВОГЛИПТИНА

Набор пациентов проводился на базе клиники эндокринологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и на базе эндокринологического отделения ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница» с октября 2022 г. по март 2023 г.

Межвузовский комитет по этике постановил, что рассматриваемая работа соответствует требованиям этических стандартов (протокол № 14–22 от 07.07.2022).

В данной работе мы представляем собственный опыт применения иДПП-4 эвоглиптина (Эводин®) и оценку его влияния на показатели вариабельности уровня глюкозы и времени в целевом диапазоне, а также безопасности в отношении риска развития гипогликемических состояний по сравнению с препаратами из группы ПСМ у пациентов с СД2 в условиях реальной клинической практики.

Под наблюдением находились пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет с СД2, получающие ПСМ в среднетерапевтических или максимальных дозировках в комбинации с метформином; нуждающиеся в терапии эвоглиптином в рамках рутинной клинической практики, имеющие уровень HbA1c от 6,0–7,5% и не имеющие признаков тяжелых гематологических, иммунологических, дыхательных, урогенитальных, желудочно-кишечных, печеночных, почечных, эндокринных, метаболических, обменных, психиатрических, дерматовенерологических заболеваний, нарушения питания, коллагенозов, скелетно-мышечных, злокачественных и подобных заболеваний, аллергии или операции, о которых известно из анамнеза, по результатам физического осмотра и/или лабораторных анализов, а также не имеющие тяжелых когнитивных нарушений, в том числе тяжелой энцефалопатии с явлениями деменции, пациенты, не злоупотребляющие алкоголем, беременные женщины.

Наблюдение осуществлялось при амбулаторном приеме пациентов. Специальных процедур, выходящих за рамки стандартов лечения и рутинной клинической практики, за исключением сбора данных на каждого участника программы с помощью индивидуальной регистрационной карты (ИРК), не проводилось. Все лечебные и диагностические процедуры, включая проведение НМГ, выполнялись только в соответствии с обычной практикой, стандартами лечения и одобренными инструкциями по применению.

В ходе наблюдения пациенты должны были посещать своего врача в соответствии с собственным планом лечения. Результаты обследований после 2, 6 и 8 нед. наблюдения регистрировались в специально разработанной ИРК.

Общая продолжительность наблюдения 1 пациента составила около 8 нед. Оценка состояния пациента проводилась в ходе 3 очных визитов к лечащему врачу и включала анализ первичной медицинской документации (амбулаторная карта пациента, выписные эпикризы из историй болезни, оценка состояния компенсации углеводного обмена (HbA1c, гликемический профиль)), общий осмотр, в том числе измерение массы тела и роста пациента, объема талии, анализ проводимой терапии ССП, проведение флеш-мониторинга «Фристайл Либре», смену проводимой терапии ССП.

Вариабельность гликемии, время в целевом диапазоне, частота и продолжительность гипогликемических состояний оценивались с помощью использования НМГ (флеш-мониторинг «Фристайл Либре»).

Наблюдение пациентов осуществляли по следующему графику:

- ♦ В начале наблюдения пациенту выдавали датчик «Фристайл Либре», проводили его установку и обучали пациента использованию НМГ.
- ♦ **Через 2 нед.** проводили осмотр пациента, собирали анамнез за прошедшие 2 нед., отменяли ПСМ и назначали эвоглиптин, давали рекомендации о следующем визите через 4 нед.
- ♦ **Через 6 нед.** от начала наблюдения проводили осмотр пациента, собирали анамнез за прошедшие 4 нед. Пациенту выдавали датчик «Фристайл Либре», проводили его установку.
- ♦ **Через 8 нед.** от начала наблюдения также проводили осмотр пациента, собирали анамнез за прошедшие 2 нед.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ

Под наблюдением находились 7 пациентов с СД2 (1 мужчина и 6 женщин).

Все пациенты на момент начала наблюдения получали комбинированную терапию с использованием двух классов ССП: метформина и препарата сульфонилмочевины. Доза метформина у 5 пациентов составляла 2000 мг/сут, 1 пациент получал метформин в дозе 1500 мг/сут и еще 1 — в дозе 1700 мг/сут. В качестве ПСМ чаще всего использовался гликлазид МВ (4 пациента в дозе 60 мг/сут и 1 — в дозе 30 мг/сут), 1 пациент получал глимепирид в дозе 2 мг/сут и 1 — глибенкламид в дозе 7,5 мг/сут.

Общая характеристика пациентов на момент взятия под наблюдение отражена в таблице 1.

Чаще всего пациентам устанавливался целевой уровень HbA1c 7,5% (n=3). Целевой уровень HbA1c 7,5 и 6,5% был установлен у 2 пациентов. При этом на момент включения 4 пациента находились в целевом диапазоне по уровню

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с СД2 (n=7)**Table 1.** Key characteristics of T2D patients (n=7)

Показатель / Parameter	Значение показателя / Value
Возраст, годы / Age, years	66,0 (42,0; 74,0)
Длительность СД2, лет / Duration of T2D, years	11,0 (4,0; 13,0)
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	34,9 (25,3; 38,1)
Глюкоза натощак, ммоль/л / Fasting glucose, mmol/l	7,2 (6,1; 8,0)
НbA1c, %	7,0 (6,3; 7,5)
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l	71,0 (65,0; 99,8)
АСТ, Ед/л / ASAT, U/l	27,0 (20,0; 33,0)
АЛТ, Ед/л / ALAT, U/l	23,0 (13,8; 32,7)
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	4,6 (3,4; 5,7)
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoproteins, mmol/l	2,2 (0,8; 3,3)

Примечание. Данные представлены как медиана (min; max).

Note. Data are represented as median (min; max).

НbA1c, 3 пациента имели уровень НbA1c выше целевого. Таким образом, если оценивать качество проводимой сахароснижающей терапии только на основании достижения уровня НbA1c, 4 (57,1%) из 7 пациентов демонстрировали высокую эффективность получаемой терапии ССП на этапе взятия под наблюдение.

Оценка качества гликемического контроля с позиции безопасности в отношении гипогликемических состояний, базирующаяся на опросах пациентов, продемонстрировала, что пациенты в период получения ПСМ изредка отмечали легкие гипогликемии (табл. 2). Тяжелых гипогликемий зарегистрировано не было.

Основные параметры качества гликемического контроля и безопасности в отношении гипогликемических состояний на фоне терапии с использованием ПСМ и после перевода на терапию иДПП-4 были также оценены с помощью НМГ.

Результаты проведенного мониторинга продемонстрированы в таблице 3.

По результатам статистического анализа с использованием инструментов непараметрической статистики для зависимых выборок (критерий Уилкоксона) не выявлено статистически значимых различий по основным сравниваемым показателям (см. табл. 3), что, вероятнее всего, связано с небольшим объемом выборки (n=7).

Однако отмечается выраженная тенденция снижения общего числа зафиксированных с помощью НМГ гипогликемических состояний с 28 до 11, суммарного показателя времени, проведенного в диапазоне ниже 3,9 ммоль/л, со 157 до 42 мин, и времени, проведенного в диапазоне ниже 3,0 ммоль/л, с 43 до 14 мин.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Р., 74 года, поступила в клинику эндокринологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с диагнозом: сахарный диабет 2 типа. Диабетическая микроангиопатия: непролиферативная ретинопатия ОУ. Диабетическая нейропатия, дистальный тип, сенсорная симметричная форма. Гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, риск 4.

Таблица 2. Динамика количества гипогликемических состояний, репортируемых пациентами при сборе анамнеза
Table 2. Changes in the number of patient-reported hypoglycemia

Гипогликемия Hypoglycemia	Начало наблюдения Start of observation	Через 2 нед. от начала наблюдения 2 weeks of observation	Через 8 нед. от начала наблюдения 8 weeks of observation
Бессимптомная Asymptomatic	Неприменимо Not Applicable	2	3
Редкая симптоматическая Rare symptomatic	4	3	0

ОНМК от 2018 г. Экзогенно-конституциональное ожирение I стадии. Дислипидемия. Целевой уровень гликированного гемоглобина <8%.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, сухость во рту, эпизоды повышения гликемии натощак до 8 ммоль/л, в течение дня до 10 ммоль/л, снижение остроты зрения, боли в коленных и тазобедренных суставах, повышение АД до 170/90 мм рт. ст.

В 2016 г. (68 лет) при плановом обследовании выявлена гликемия натощак 23 ммоль/л, диагностирован СД2, назначена базис-болюсная инсулинотерапия (название препаратов и дозы не помнит). В 2018 г. пациентка переведена на прием гликлазида МВ 60 мг, метформина 1000 мг/сут. В 2021 г. доза метформина была увеличена до 2000 мг, на этом фоне гликемия в течение дня до 8 ммоль/л. В октябре 2022 г. у пациентки выявлена непролиферативная диабетическая ретинопатия. При оценке функционального состояния почек от 2023 г.: СКФ 53,5 мл/мин, альбумин-креатиновое соотношение в утренней порции мочи 1,5 мг/моль, что соответствует диабетической нефропатии, хроническая болезнь почек С3аА1. В 2017 г. у пациентки диагностирована диабетическая полинейропатия, дистальный тип, сенсорная симметричная форма.

Данные НМГ с 02.11.2022 по 15.11.2022 (на фоне приема метформина 1000 мг 2 р/сут, гликлазида МВ 60 мг утром): время нахождения датчика в активном состоянии 99%, средний уровень глюкозы 6,5 ммоль/л, вариабельность глюкозы (коэффициент вариации) — 36,3% (цель <36%), среднее время нахождения в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л (82%), время в диапазоне >10 ммоль/л (9%), в диапазоне <3,9 ммоль/л (6%), <3 ммоль/л (3%) (рис. 1). На основании полученных данных выявлено 13 эпизодов гипогликемии (преимущественно в ночное время и редкие гипогликемии около 16–18 ч), средняя длительность гипогликемией 107 мин.

С 15.11.2022 пациентка была переведена на прием эвоглиптина 5 мг, метформина 1000 мг 2 р/сут. Данные НМГ с 13.12.2022 по 26.12.2022: время нахождения датчика в активном состоянии 99%, средний уровень глюкозы 7,3 ммоль/л, коэффициент вариации 22,4%, среднее время нахождения в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л (92%), время нахождения в диапазоне >10 ммоль/л (7%), в диапазоне <3,9 ммоль/л (1%), <3 ммоль/л (0%) (рис. 2).

На основании данных НМГ выявлено 3 эпизода снижения глюкозы <3,9 ммоль/л в ночное и раннее утреннее время, средняя длительность гипогликемией 83 мин. Гипогликемических состояний с уровнем <3 ммоль/л выявлено не было.

Таблица 3. Сводные результаты проведенного флеш-мониторинга**Table 3.** Summary results of flash monitoring

Показатель / Parameter	Через 2 нед. наблюдения / 2 weeks of observation	Через 8 нед. наблюдения / 8 weeks of observation	p (критерий Уилкоксона / Wilcoxon signed-rank test)
Время нахождения в целевом диапазоне, % / Time in range, %	91,0 (58,0; 95,0)	91 (55,0; 98,0)	>0,05
Время ниже уровня 3,9 ммоль/л, % / Time below range (3.9 mmol/l), %	1,0 (0; 6,0)	1,0 (0; 1,0)	>0,05
Время ниже уровня 3,0 ммоль/л, % / Time below range (3.0 mmol/l), %	0 (0; 3,0)	0 (0; 1,0)	>0,05
Время выше уровня 10,0 ммоль/л, % / Time above range (10.0 mmol/l), %	8,0 (4,0; 35,0)	7,0 (1,0; 37,0)	>0,05
Время выше уровня 13,9 ммоль/л, % / Time above range (13.9 mmol/l), %	0 (0; 7,0)	0 (0; 8,0)	>0,05
Средний уровень глюкозы, ммоль/л / Average glucose, mmol/l	7,3 (6,5; 9,9)	7,3 (6,3; 10,0)	>0,05
Вариабельность гликемии (GV), % / Glycemic variability (GV), %	26,7 (23,9; 36,3)	21,6 (19,6; 24,5)	>0,05
Число пациентов с зафиксированным уровнем глюкозы ниже 3,9 ммоль/л Number of patients with blood glucose <3.9 mmol/l	4	3	-
Число пациентов с зафиксированным уровнем глюкозы ниже 3,0 ммоль/л Number of patients with blood glucose <3.0 mmol/l	1	0	-
Общее количество гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,9 ммоль/л Overall number of hypoglycemia (glucose <3.9 mmol/l)	28	11	-
Общее количество гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,0 ммоль/л Overall number of hypoglycemia (glucose <3.0 mmol/l)	1	0	-
Общая продолжительность гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,9 ммоль/л, мин Overall duration of hypoglycemia (glucose <3.9 mmol/l), min	157	42	-
Общая продолжительность гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,0 ммоль/л, мин Overall duration of hypoglycemia (glucose <3.0 mmol/l), min	43	14	-
Количество гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,9 ммоль/л на 1 чел. Number of hypoglycemia (glucose <3.9 mmol/l) per 1 patient	3,0 (0; 13,0)	0 (0; 4)	>0,05
Количество гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,0 ммоль/л на 1 чел. Number of hypoglycemia (glucose <3.0 mmol/l) per 1 patient	0 (0; 1)	0	>0,05
Продолжительность гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,9 ммоль/л на 1 чел., мин Duration of hypoglycemia (glucose <3.9 mmol/l) per 1 patient, min	14 (0; 86)	0 (0; 14)	>0,05
Продолжительность гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,0 ммоль/л на 1 чел., мин Duration of hypoglycemia (glucose <3.0 mmol/l) per 1 patient, min	0 (0; 43)	0 (0; 14)	>0,05

Примечание. Количественные данные представлены как медиана (min; max).

Note. Quantitative data are represented as median (min; max).

Таким образом, у пациентки пожилого возраста с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, при сопоставимом расчетном значении HbA1c (6,1% исходно против 6,5% по окончании наблюдения) на фоне проведенной коррекции сахароснижающей терапии достигнуто снижение частоты и длительности гипогликемий; увеличение времени пребывания в целевом диапазоне глюкозы, снижение вариабельности уровня глюкозы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно действующим алгоритмам, регламентирующим подходы к мониторингу пациентов с СД2, ключевым инструментом для оценки качества гликемического контроля до настоящего времени является уровень HbA1c. Между тем широкое использование в терапии таких пациентов ряда препаратов, увеличивающих риск гипогликемии (препараты инсулина, ПСМ), предполагает необходимость использования и других инструментов оценки качества гликемического контроля. Результаты проведенной нами работы наглядно демонстрируют, что нахождение HbA1c в целевом диапазоне и отсутствие репортируемых пациентом гипогликемических состояний вовсе

не является гарантией безопасности проводимой терапии, так как пациент может иметь бессимптомные гипогликемические состояния, значимо увеличивающие риск сердечно-сосудистых катастроф.

Высокая стоимость и, как следствие, низкая доступность флеш-мониторинга не позволяют сделать его рутинным методом оценки качества гликемического контроля у больных СД2 вследствие крайне высокой распространенности данного заболевания.

Одним из подходов, способных существенно снизить риск гипогликемических состояний у пациентов с СД2 (в том числе бессимптомным), может быть постепенный отказ от использования ПСМ в пользу ССП, не вызывающих гипогликемий, к которым относятся инновационные препараты, включая иДПП-4 [14]. Единственным существенным фактором, определяющим широкое использование ПСМ в настоящее время, является их низкая стоимость. Таким образом, перспективу повышения безопасности терапии ССП определяет появление на российском фармацевтическом рынке препаратов, сопоставимых по сахароснижающей активности с ПСМ, но безопасных в отношении гипогликемических состояний. Именно возможность использования подобного подхода к терапии СД2 была изучена в нашей работе.

Отчет AGP / AGP report

2 ноября 2022 – 15 ноября 2022 (14 дней) / November 02–15, 2022 (14 days)

Статистика по уровням глюкозы и целевые диапазоны / Glucose levels and target ranges		Время в диапазонах / Time in ranges	
2 ноября 2022 – 15 ноября 2022 / November 02–15, 2022		14 дней / 14 days	
% времени нахождения датчика в активном состоянии % of time a sensor is in an active state		99%	
Диапазоны и целевые значения для диабета 1 типа или 2 типа / Ranges and target values for T1D or T2D		Диапазоны и целевые значения для диабета 1 типа или 2 типа / Ranges and target values for T1D or T2D	
Диапазоны содержания глюкозы Glucose level ranges Целевой диапазон 3,9–10,0 ммоль/л Target range 3.9–10.0 mmol/l Ниже 3,9 ммоль/л / <3.9 mmol/l Ниже 3,0 ммоль/л / <3.0 mmol/l Выше 10,0 ммоль/л / >10.0 mmol/l Выше 13,9 ммоль/л / >13.9 mmol/l	Целевые диапазоны, % показаний (время/день) / Target ranges, % (time/day) Более 70% (16 ч 48 мин) / >70% (16 h 48 min) Менее 4% (58 мин) / <4% (58 min) Менее 1% (14 мин) / <1% (14 min) Менее 25% (6 ч) / <25% (6 h) Менее 5% (1 ч 12 мин) / <5% (1 h 12 min)	Очень высокий Very high >13,9 ммоль/л >13.9 mmol/l 0% (0 мин / 0 min)	Большой / High 10,1–13,9 ммоль/л 10.1–13.9 mmol/l 9 (2 ч 10 мин / 2 h 10 min)
Каждое увеличение во времени на 5% в диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) является клинически полезным Every a 5%-increase in time in range (3.9–10.0 mmol/l) is clinically useful		Целевой диапазон Target range 3,9–10,0 ммоль/л 3.9–10.0 mmol/l 82% (19 ч 41 мин / 19 h 41 min)	Малый / Low 3,0–3,8 ммоль/л 3.0–3.8 mmol/l 6% (1 ч 26 мин / 1 h 26 min)
Глюкоза средн. / Average glucose Glucose management indicator (GMI)	6,5 ммоль/л / 6.5 mmol/l 6,1% или 43 ммоль/моль 6.1% or 43 mmol/mol	Очень низкий Very low <3,0 ммоль/л <3.0 mmol/l 3% (43 мин / 43 min)	
Вариабельность уровня глюкозы определяется как коэффициент вариации, % Glycemic variability calculated as coefficient of variation in % (%CV)	36.3%		

Амбулаторный профиль уровня глюкозы / Ambulatory glucose profile (AGP)

AGP представляет собой сводные данные по значениям содержания глюкозы за отчетный период, при этом медиана (50%) и другие процентиля показаны таким образом, как будто они были определены в течение одного дня / AGP is a summary of glucose levels for a reporting period. The median (50%) and other percentiles are shown as if they were measured within a day.

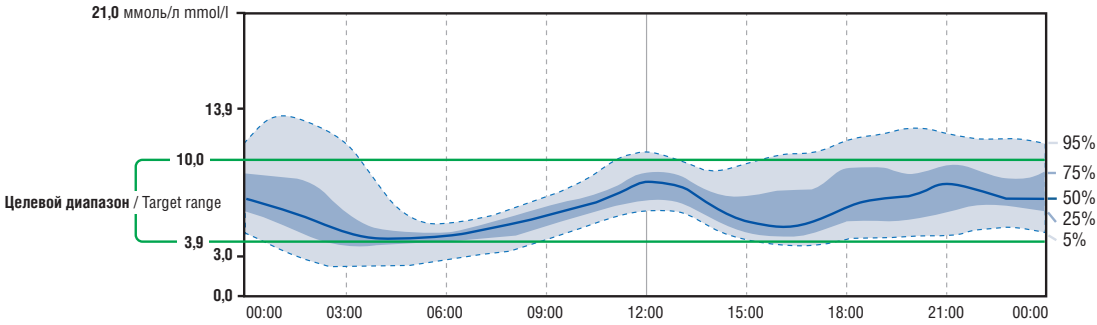


Рис. 1. Данные непрерывного мониторинга глюкозы с 02.11.2022 по 15.11.2022 (на фоне приема метформина 1000 мг 2 р/сут, гликлазида МВ 60 мг/сут)
Fig. 1. Continuous glucose monitoring from November 02, 2022 to November 15, 2022 (in a patient taking metformin 1000 mg twice daily and gliclazide MR 60 mg daily)

Выводы

1. Пациенты, использующие в терапии СД2 препараты ПСМ, имеют более высокую вероятность гипогликемических состояний с неярко выраженной клинической симптоматикой либо без таковой.
2. Перевод пациентов, получавших терапию ПСМ, на препараты из группы иДПП-4 может быть ассоциирован со снижением частоты и продолжительности гипогликемий.
3. При переводе пациентов, получавших терапию ПСМ, на препараты из группы иДПП-4 была продемонстрирована тенденция к снижению показателей вариабельности гликемии.
4. Появление на российском рынке современных,

доступных препаратов из группы иДПП-4 отечественного производства (в частности, эвоглиптина), может стать фактором, способным существенно повлиять на безопасность терапии СД2 в отношении рисков развития гипогликемических состояний и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Данный проект был проведен в качестве пилотного, полные результаты требуют дальнейшего подтверждения в более масштабных исследованиях. ▲

Литература / References
 1. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. 2019. (Electronic resource.) URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/eighth-edition/> (access date: 19.07.23).

Отчет AGP / AGP report

13 декабря 2022 — 26 декабря 2022 (14 дней) / December 13–26, 2022 (14 days)

Статистика по уровням глюкозы и целевые диапазоны / Glucose levels and target ranges

13 декабря 2022 — 26 декабря 2022 / December 13–26, 2022

14 дней / 14 days

% времени нахождения датчика в активном состоянии / % of time a sensor is in an active state **99%**

Диапазоны и целевые значения для диабета 1 типа или 2 типа / Ranges and target values for T1D or T2D

Диапазоны содержания глюкозы / Glucose level ranges

Целевой диапазон 3,9–10,0 ммоль/л
Target range 3.9–10.0 mmol/l
Ниже 3,9 ммоль/л / <3.9 mmol/l
Ниже 3,0 ммоль/л / <3.0 mmol/l
Выше 10,0 ммоль/л / >10.0 mmol/l
Выше 13,9 ммоль/л / >13.9 mmol/l

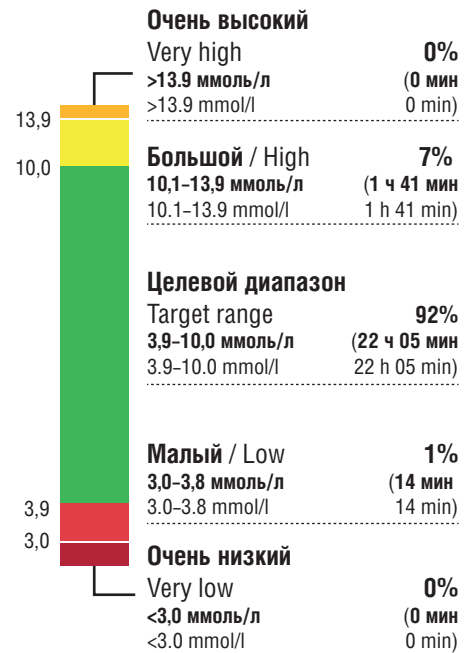
Целевые диапазоны, % показаний (время/день) / Target ranges, % (time/day)

Более 70% (16 ч 48 мин) / >70% (16 h 48 min)
Менее 4% (58 мин) / <4% (58 min)
Менее 1% (14 мин) / <1% (14 min)
Менее 25% (6 ч) / <25% (6 h)
Менее 5% (1 ч 12 мин) / <5% (1 h 12 min)

Каждое увеличение во времени на 5% в диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) является клинически полезным
Every a 5%-increase in time in range (3.9–10.0 mmol/l) is clinically useful

Глюкоза средн. / Average glucose **7,3 ммоль/л / 7.3 mmol/l**Показатель контроля за уровнем глюкозы (GMI) / Glucose management indicator (GMI) **6,5% или 47 ммоль/моль / 6.5% or 47 mmol/mol**Вариабельность уровня глюкозы определяется как коэффициент вариации, % / Glycemic variability calculated as coefficient of variation in % (%CV) **22,4%**

Время в диапазонах / Time in ranges



Амбулаторный профиль уровня глюкозы / Ambulatory glucose profile (AGP)

AGP представляет собой сводные данные по значениям содержания глюкозы за отчетный период, при этом медиана (50%) и другие процентиля показаны таким образом, как будто они были определены в течение одного дня / AGP is a summary of glucose levels for a reporting period. The median (50%) and other percentiles are shown as if they were measured within a day.

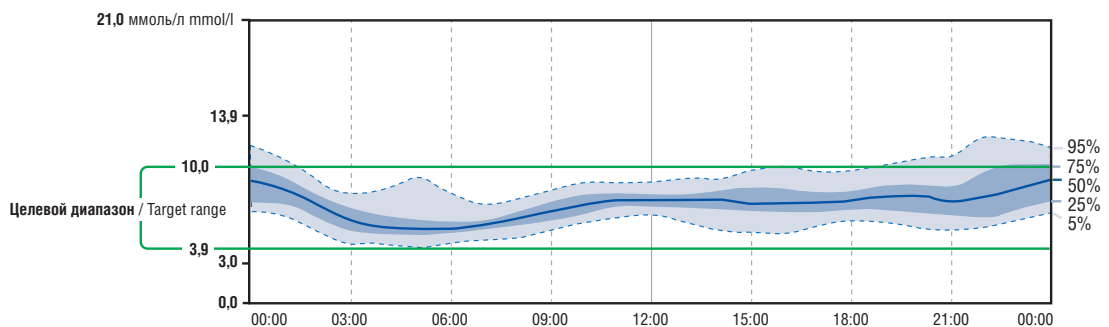


Рис. 2. Данные непрерывного мониторинга глюкозы с 13.12.2022 по 26.12.2022 (на фоне приема метформина 1000 мг 2 р/сут, эвоглиптина 5 мг/в сут)

Fig. 2. Continuous glucose monitoring from December 13, 2022 to December 26, 2022 (in a patient taking metformin 1000 mg twice daily and evogliptin 5 mg daily)

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104–123. DOI: 10.14341/DM1303.

[Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. Diabetes mellitus. 2023;26(2):104–123 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM1303.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17.

[Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes mellitus. 2016;19(2):104–112 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM2004116-17.

4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 10-й вып., дополн. М.; 2021. DOI: 10.14341/DM12802.

[Standards of specialized diabetes care. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. 10th ed., revised. M.; 2021 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM12802.

5. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. Сахарный диабет. 2017;20(6):403–419. DOI: 10.14341/DM9278.

[Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Y. et al. Cost-of-Illness Analysis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORSAIT-T2DM). Diabetes mellitus. 2017;20(6):403–419 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM9278.

6. Griffin S.J., Leaver J.K., Irving G.J. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1620–1629. DOI: 10.1007/s00125-017-4337-9.
7. Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Сунцов Ю.И. и др. Фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств у больных сахарным диабетом 2 типа в городе Москве. *Сахарный диабет*. 2015;18(2):32–46. DOI: 10.14341/DM2015232-46. [Kalashnikova M.F., Belousov D.Yu., Suntsov Yu.I. et al. Pharmacoeconomic analyses of the utilization of hypoglycaemic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus in Moscow. *Diabetes mellitus*. 2015;18(2):32–46 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM2015232-46.
8. Volke V., Katus U., Johannson A. et al. Systematic review and meta-analysis of head-to-head trials comparing sulfonylureas and low hypoglycaemic risk antidiabetic drugs. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):251. DOI: 10.1186/s12902-022-01158-5.
9. Демидов Н.А., Калашникова М.Ф., Пашкова Е.Ю., Анциферов М.Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом типа 2 старше 85 лет в Москве (по данным государственного регистра больных сахарным диабетом). *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017;4(21):79–83. DOI: 10.24411/2304-9529-2017-00056. [Demidov N.A., Kalashnikova M.F., Pashkova E.Yu., Antiferov M.B. Features of management of patients older than 85 years with type 2 diabetes mellitus in Moscow (according to the State Register of patients with diabetes). *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2017;4(21):79–83 (in Russ.). DOI: 10.24411/2304-9529-2017-00056.
10. Garber A., Foley J., Banerji M. et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(11):1047–1056. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00859.x.
11. Kim G., Lim S., Kwon H. et al. Efficacy and safety of evogliptin treatment in patients with type 2 diabetes: A multicentre, active-controlled, randomized, double-blind study with open-label extension (the EVERGREEN study). *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1527–1536. DOI: 10.1111/dom.14061.
12. Демидов Н.А. Место ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в терапии сахарного диабета 2 типа. *РМЖ*. 2023;2:12–15. [Demidov N.A. The place of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *RMJ*. 2023;2:12–15 (in Russ.).]
13. Бабенко А.Ю., Мосикян А.А., Макаренко И.Е. и др. Анализ эффективности и безопасности эвоглиптина по сравнению с ситаглиптином при добавлении к монотерапии метформином в русско-корейской популяции. Результаты исследования ЭВОКОМБИ. *Сахарный диабет*. 2018;21(4):241–254. DOI: 10.14341/DM9586. [Babenko A.Y., Mosikian A.A., Makarenko I.E. et al. Efficacy and safety of evogliptin versus sitagliptin as add on to metformin alone in a combined russian-korean population. *Evo-combi trial*. *Diabetes mellitus*. 2018;21(4):241–254 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM9586.
14. Liu D., Jin B., Chen W., Yun P. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20(1):15. DOI: 10.1186/s40360-019-0293-y.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Калашникова Марина Федоровна — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии №1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-7924-8687.

Лиходей Наталья Вячеславовна — врач-эндокринолог клиники эндокринологии им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-4680-0746.

Малолеткина Екатерина Станиславовна — к.м.н., врач-эндокринолог клиники эндокринологии, ассистент кафедры эндокринологии №1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991,

Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9881-5459.

Теплов Евгений Викторович — заведующий отделением эндокринологии ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница»; 248007, Россия, г. Калуга, ул. Вишневого, д. 1; ORCID iD 0000-0000-0000-0000.

Вавильченкова Кристина Сергеевна — врач-эндокринолог поликлинического отделения ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница»; 248007, Россия, г. Калуга, ул. Вишневого, д. 1; ORCID iD 0000-0000-0000-0000.

Глинкина Ирина Владимировна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-8505-5526.

Контактная информация: Калашникова Марина Федоровна, e-mail: marina_kalash@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 31.07.2023.

Поступила после рецензирования 21.08.2023.

Принята в печать 11.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Marina F. Kalashnikova — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7924-8687.

Natalia V. Likhodey — endocrinologist of the Clinics of Endocrinology of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4680-0746.

Ekaterina S. Maloletkina — C. Sc. (Med.), endocrinologist of the Clinics of Endocrinology, assistant of the Department of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9881-5459.

Evgeniy V. Teplov — Head of the Department of Endocrinology, Kaluga Regional Clinical Hospital; 1, Vishnevskiy str., Kaluga, 248007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0000-0000-0000.

Kristina S. Vavil'chenkova — endocrinologist of the Outpatient Department, Kaluga Regional Clinical Hospital; 1, Vishnevskiy str., Kaluga, 248007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0000-0000-0000.

Irina V. Glinkina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8505-5526.

Contact information: Marina F. Kalashnikova, e-mail: marina_kalash@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 31.07.2023.

Revised 21.08.2023.

Accepted 11.09.2023.

Верхняя ступень эволюции оригинальных глиптинов по оптимальной цене



ЛП-№(000415)-(РГ-РУ)

Оригинальный ингибитор ДПП4 нового поколения, с расширенной безопасностью по МАСЕ^{1, 2}, без титрации дозы при ХБП^{2, 3}. Оптимальная цена Эводиана позволяет шире использовать комбинации 2-х или 3-х ПССП



Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников, подлежит распространению в рамках повышения профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая выставки, конференции, симпозиумы и т. д. Подробная информация находится в инструкции по применению лекарственного препарата.

Торговое наименование: Эводин®. **Международное непатентованное наименование (МНН):** эвоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** действующее вещество: 5 мг эвоглиптина (в виде тартрата). **Вспомогательные вещества:** маннитол, крахмал прежелатинизированный, гипролоза низкозамещенная, гипролоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, Опадрай® 03B28796 белый (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол/полиэтиленгликоль). **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство – дипептидил-пептидазы-4 ингибитор.

Код АТХ: А10ВН07. **Показания к применению:** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформином. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к эвоглиптину и/или другим ингибиторам ДПП-4, и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Беременность и период грудного вскармливания. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

Особые указания: Применение Эвоглиптина связано с достоверным снижением риска ССЗ и цереброваскулярных событий

Меры предосторожности: Следует соблюдать осторожность у следующих пациентов: У пациентов с ХСН I функционального класса по классификации NYHA в связи с ограниченным опытом применения, у пациентов с наличием острого панкреатита в анамнезе, у пациентов с буллезным пемфигоидом, у пациентов с печеночной недостаточностью, т.к. не проводилось исследование, у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени. Не рекомендовано применение эвоглиптина у пациентов с терминальным нарушением функции почек, требующим диализа.

Нежелательные реакции: При проведении 2-х контролируемых клинических исследований препарата эвоглиптин 5 мг как монотерапии, так и в комбинации с метформином в течение 24-х и 52-х недель, частота которых превысила 3 %, составили: Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: гастрит, диспепсия, зубная боль, диарея. Инфекции и инвазии: назофарингит, перидонтит, инфекции верхних дыхательных путей. Нарушения со стороны репродуктивной системы: эректильная дисфункция. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: контактный дерматит, зуд. Нарушения со стороны нервной системы: Ишиалгия. Нарушения со стороны метаболизма и питания: Гипогликемия.

Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

Регистрационное удостоверение: ЛП-№(000415)-(РГ-РУ)

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9

Телефон: +7 (812) 703-79-75 (многоканальный), **факс:** +7 (812) 703-79-76

1. Park S-H, Jeong H-E, Oh I-S, et al. Cardiovascular safety of evogliptin in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study. Diabetes Obes Metab. 2021;23:1232-1241. <https://doi.org/10.1111/dom.14330>.

2. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) Эводин®.

3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.; 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>.

РЕКЛАМА

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-8

Клиническое наблюдение тяжелого течения болезни Иценко — Кушинга

Н.П. Горбунова¹, Г.В. Прохорова², А.С. Зубкова¹, С.М. Коротких³, А.П. Волынкина⁴,
Я.Я. Решетняк⁵

¹ГУЗ «ЛОКБ», Липецк, Россия

²ООО «МХК», Липецк, Россия

³ГУЗ «Липецкая горполиклиника № 1», Липецк, Россия

⁴ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

⁵ГУЗ «Липецкая ГБ СМП № 1», Липецк, Россия

РЕЗЮМЕ

Болезнь Иценко — Кушинга — это серьезное заболевание нейроэндокринной системы, вызванное избыточным выделением адreno-кортикотропного гормона опухолью гипофиза. Частота возникновения этого заболевания составляет 39,1 случая на 1 млн населения, а заболеваемость — от 1,2 до 2,4 случая на 1 млн. Типичные симптомы включают быстрый прирост массы тела в сочетании с мышечной слабостью, артериальную гипертензию, сахарный диабет и остеопороз. Основным методом диагностики является МРТ головного мозга после лабораторного подтверждения гиперкортизолемии, а основным методом лечения — трансназальная аденомэктомия, которая позволяет достигнуть ремиссии в 65–90% случаев. В данной статье описывается клиническое наблюдение тяжелого течения болезни Иценко — Кушинга, которая долго оставалась недиагностированной. Рассматриваются этапы диагностического поиска, сложности дифференциальной диагностики и результаты динамического наблюдения, включая селективный забор крови из нижних каменистых синусов. Мультидисциплинарный подход и командная работа позволяют обеспечить своевременную диагностику, предотвратить развитие осложнений болезни Иценко — Кушинга, улучшить прогноз и качество жизни пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Иценко — Кушинга, клиническое наблюдение, гиперкортицизм, гиперкортизолемиа, АКТГ, соматостатин-рецепторная скintiграфия, транссфеноидальная аденомэктомия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Горбунова Н.П., Прохорова Г.В., Зубкова А.С., Коротких С.М., Волынкина А.П., Решетняк Я.Я. Клиническое наблюдение тяжелого течения болезни Иценко — Кушинга. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(9):606–610. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-8.

Case report of a severe course of Cushing's disease

N.P. Gorbunova¹, G.V. Prokhorova², A.S. Zubkova¹, S.M. Korotkikh³, A.P. Volynkina⁴,
Ya.Ya. Reshetnyak⁵

¹Lipetsk Regional Clinical Hospital, Lipetsk, Russian Federation, Lipetsk, Russian Federation

²Medical Surgical Clinics "Andromeda", Lipetsk, Russian Federation

³Lipetsk City Polyclinics No. 1, Lipetsk, Russian Federation

⁴N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

⁵Lipetsk City Hospital of Emergency Care No. 1, Lipetsk, Russian Federation

ABSTRACT

Cushing's disease is a severe neuroendocrine disorder caused by excessive release of adrenocorticotrophic hormone by pituitary tumor. The rate is 39.1 per 1 million and the incidence is 1.2–2.4 per 1 million. Typical symptoms include rapid weight gain associated with muscle weakness, hypertension, diabetes, and osteoporosis. The key diagnostic tool is brain MRI after laboratory confirmation of a diagnosis of hypercortisolemia. The key treatment is transsphenoidal adenectomy, which provides remission in 65–90% of patients. This paper describes the severe course of Cushing's disease in a male patient, which has long remained undiagnosed. Diagnostic search steps, differential diagnostic difficulties, and follow-up results (including inferior petrosal sinus sampling) are discussed. A multidisciplinary approach and teamwork ensure timely diagnosis, prevent complications of Cushing's disease, and improve prognosis and quality of life.

KEYWORDS: Cushing's disease, case report, hypercortisolism, hypercortisolemia, ACTH, somatostatin receptor scintigraphy, transsphenoidal adenectomy.

FOR CITATION: Gorbunova N.P., Prokhorova G.V., Zubkova A.S., Korotkikh S.M., Volynkina A.P., Reshetnyak Ya.Ya. Case report of a severe course of Cushing's disease. Russian Medical Inquiry. 2023;7(9):606–610 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-8.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Иценко — Кушинга — это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адreno-кортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза. Частота возникновения этого заболевания составляет 39,1 случая на 1 млн населения, а за-

болеваемость — от 1,2 до 2,4 случая на 1 млн. Типичные симптомы болезни Иценко — Кушинга включают быстрый прирост массы тела в сочетании с мышечной слабостью, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД) и остеопороз. Наиболее распространенные признаки гиперкортицизма — ожирение и АГ (встречаются у 86 и 68% паци-

ентов соответственно). Успешное лечение гиперкортизолемии ведет к обратному развитию симптомов, но не убирает полностью признаки синдрома Кушинга [1, 2]. Минеральная плотность костной ткани и когнитивная дисфункция улучшаются после успешного хирургического лечения, но не нормализуются у всех пациентов [3].

Представляем клиническое наблюдение тяжелого течения болезни Иценко — Кушинга, которая длительное время оставалась недиагностированной, что привело к множественным проявлениям гиперкортизолемии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 44 года, обратился к эндокринологу ГУЗ «ЛОКБ» амбулаторно для коррекции пероральной сахароснижающей терапии.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с 2018 г., когда стал отмечать повышение АД до 220/120 мм рт. ст., но к врачу не обращался, регулярного гипотензивного лечения не принимал. В августе 2020 г. был экстренно госпитализирован в ГУЗ «Липецкая ГБ СМП № 1» в неврологическое отделение для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения с диагнозом: цереброваскулярное заболевание. Внутримозговое кровоизлияние в вертебрально-базиллярном бассейне. Хроническая ишемия мозга II ст. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Для оперативного лечения был переведен в нейрохирургическое отделение ЛОКБ. 06.08.2020 в экстренном порядке оперирован под эндотрахеальным наркозом, проведена резекционная трепанация задней черепной ямки справа, удалена гематома мозжечка.

В 2021 г. отметил прибавку массы тела около 10 кг в течение 2 мес. С января 2022 г. заметил изменения внешности (лунообразное лицо, увеличение живота в объеме, похудение конечностей, появление багровых стрий на животе, сухость кожи). В апреле 2021 г. выявлен СД, назначена сахароснижающая терапия — метформин, таблетки с пролонгированным высвобождением, 750 мг внутрь вечером.

В связи с тем, что пациент отмечал снижение в росте на 8 см в течение жизни, 04.02.2022 была проведена МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. Описана МР-картина компрессионного перелома L2-позвонка, последствий компрессионного перелома тел L1-, L5-позвонков; нарушения статики, дегенеративных изменений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, грыжа диска L4-L5, протрузия диска L3-L4. Спондилоартроз.

В мае 2022 г. выявлено образование правого легкого. Консультирован онкологом ГУЗ «ЛООД», взят фрагмент слизистой бронха на цитологию. По результатам цитологического исследования: клетки бронхиального эпителия на фоне слизи. 30.05.2022 проведена ПЭТ КТ — достоверных данных о наличии активного неопластического процесса на момент исследования не получено. Выраженный гепатостеатоз. Данных за онкопатологию ОГК не выявлено.

В июне 2022 г. после стоматологического вмешательства по поводу острого пульпита стал отмечать припухлость, болезненность правой щеки, был госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) с диагнозом: обострение одонтогенного хронического остеомиелита нижней челюсти справа. Субпериостальный абсцесс нижней челюсти справа. В ходе госпитализации выполнено оперативное вмешательство в объеме: вскрытие, дренирование абсцесса. По данным DEXA от 08.06.2022 минеральная

плотность костной ткани в левом бедре -1,0 SD (по Z-критерию) в поясничном отделе позвоночника 0,5 SD (по Z-критерию). Соотношение дезоксипиридинолин/креатинин в моче от 10.06.2022: 6,6 нмоль/ммоль (2,3–5,4 нмоль/ммоль).

16.08.2022 обратился к эндокринологу ГУЗ «ЛОКБ» амбулаторно для коррекции сахароснижающей терапии. Был рекомендован прием гозглиптина 30 мг утром, метформина, таблетки с пролонгированным высвобождением, 1000 мг вечером. При объективном осмотре обратило на себя внимание изменение внешности по кушингоидному типу: лунообразное лицо багрового цвета, отложение жира преимущественно на животе в сочетании с атрофией мышц, бордовыми стриями (рис. 1). Данные изменения внешности пациент отмечает в течение двух лет.

Было назначено и проведено лабораторно-инструментальное обследование. 29.08.2022 выполнена КТ надпочечников (без контрастирования), по результатам исследования выявлено диффузное увеличение надпочечников с обеих сторон, с наличием объемного образования слева с ровными четкими контурами размерами 1,6×1,0 см, плотностью до 2,5 ед. Н.

По данным МРТ головного мозга от 17.09.2022 данных за наличие аденомы гипофиза не получено. По данным лабораторных анализов уровень кортизола в слюне от 19.09.2022 составляет 34,6 нмоль/л (<7,56 нмоль/л), уровень кортизола в крови утром 1067 нмоль/л (101,2–535,7 нмоль/л) (определение свободного кортизола в моче, ночной подавляющий тест не проводились), уровень АКТГ 9,19 пг/мл (7,2–63,3 пг/мл); уровень калия и натрия 3,51 ммоль/л (3,5–5,1 ммоль/л) и 145 ммоль/л (136–145 ммоль/л) соответственно (в скобках указаны референтные значения).

Госпитализирован и обследован в эндокринологическом отделении ГУЗ «ЛОКБ» с 30.09.2022 по 06.10.2022. В связи с нарастанием отека нижней челюсти справа был консультирован челюстно-лицевым хирургом, затем переведен в отделение ЧЛХ для вскрытия, дренирования абсцесса.

В ноябре 2022 г. находился на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

По результатам лабораторных анализов подтвержден эндогенный АКТГ-зависимый гиперкортицизм: уровень кортизола в крови вечером составил 1219 нмоль/л



Рис. 1. Фенотипические особенности пациента К.: лунообразное лицо багрового цвета, отложение жира преимущественно на животе в сочетании с атрофией мышц, стриями

Fig. 1. Phenotypic traits of Cushing's disease: moon face, red cheeks, pendulous abdomen, muscle atrophy, striae

Таблица. Результаты одномоментного двустороннего селективного забора крови из нижних каменных синусов у пациента К.

Table. The results of simultaneous bilateral selective blood sampling from the inferior petrosal sinuses in patient K.

Время, мин Time, min	АКТГ, пг/мл / ACTH, pg/ml			Максимальный градиент АКТГ между центром и периферией / Max ACTH gradient between center and periphery		АКТГ/пролактин-нормализованное соотношение / Prolactin-normalized ACTH ratio	
	правый синус right sinus	левый синус left sinus	периферия periphery	справа / right	слева / left	справа / right	слева / left
- 5	1281	352,6	191,7	6,68232	1,83933	1,67239	0,86814
0	826,4	438,4	172,7	4,78518	2,53851		
+ 3	601,7	289,1	150,2	4,00599	1,92477		
+5	339,3	231,8	147,6	2,29878	1,57046		
+10	319,2	192,3	128,4	2,48598	1,49766		
Пролактин, мЕд/л / Prolactin, pg/ml							
- 5	2584	1891	646,7	3,99567	2,92408	-	

(79,0–477,8 нмоль/л), в слюне вечером — 100,3 нмоль/л (<7,56 нмоль/л), суточная экскреция кортизола — 1505,6 нмоль/сут (<485,6), ритм АКТГ нарушен: уровень АКТГ утром составил 33,22 пг/мл (7,2–63,3 пг/мл), вечером — 35,89 пг/мл (7,2–63,3 пг/мл). Также выявлена умеренная гипокалиемия 2,57 ммоль/л (3,5–5,1 ммоль/л). С целью коррекции гипокалиемии проводилась инфузионная терапия 4% раствором калия хлорида с положительной динамикой (по результатам контрольных анализов уровень калия составил 3,11 ммоль/л (3,5–5,1 ммоль/л)). С целью топической локализации образования выполнена МСКТ органов грудной и брюшной полостей с контрастным усилением; по результатам исследования зарегистрирована узелковая гиперплазия надпочечников, сегментарная гиперплазия левого надпочечника, данных за наличие объемных образований не получено. По результатам МРТ данных за наличие аденомы гипофиза нет.

С учетом отсутствия четких данных за наличие аденомы гипофиза, тяжести течения гиперкортицизма, выраженной гипокалиемии в целях дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма было принято решение о проведении селективного забора крови из нижних каменных синусов с последующим проведением соматостатин-рецепторной скintiграфии.

По результатам одномоментного двустороннего селективного забора крови из нижних каменных синусов максимальный градиент АКТГ между центром и периферией составил 6,682; АКТГ/пролактин-нормализованное соотношение — 1,672, что свидетельствовало в пользу центрального генеза заболевания. Результаты исследования представлены в таблице.

По данным соматостатин-рецепторной скintiграфии в режиме «все тело» скintiграфических признаков гормонально-активных образований с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов не выявлено.

Пациент проконсультирован нейрохирургом: рекомендовано плановое оперативное вмешательство.

28.11.2022 пациенту выполнено эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление эндоселлярной аденомы гипофиза. При морфологическом исследовании послеоперационного материала гипофиза подтверждена аденома гипофиза.



Рис. 2. Пациент К. при динамическом наблюдении после аденомэктомии

Fig. 2. Follow-up after adenomectomy

В послеоперационном периоде у пациента было отмечено улучшение общего состояния. Изменения внешнего вида пациента при динамическом наблюдении после проведенной аденомэктомии представлены на рисунке 2.

По данным гормонального исследования сыворотки крови на 3-и сутки после операции: АКТГ утром — 1 пг/мл (7,2–63,3), кортизол утром — 150,3 нмоль/л (171–536). Полученные данные свидетельствуют о развитии вторичной надпочечниковой недостаточности и эффективности проведенного хирургического лечения.

Инициирована заместительная гормональная терапия гидрокортизоном в дозе 30 мг/сут.

Объективных данных за электролитные нарушения не отмечалось. Однако по данным лабораторных исследований выявлялось повышение уровня натрия максимум до 148 ммоль/л, с нормализацией на 8-е сутки. За весь период госпитализации эпизоды полиурии/полидипсии не отмечались. Уровни тиреотропного гормона и свободного тироксина — в пределах референтных значений лаборатории, что свидетельствует об отсутствии развития вторичного гипотиреоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Иценко — Кушинга является серьезным нейроэндокринным заболеванием, вызванным гипоталамо-гипофизарным нарушением и характеризующимся увеличением продукции гормонов коры надпочечников, что приводит к клиническим проявлениям гиперкортицизма. Одним из главных признаков является неравномерное распределение подкожной жировой клетчатки, приводящее к увеличению массы тела, особенно в области плечевого пояса, надключичных пространств и живота, с сохранением тонких конечностей. Кожа становится тонкой, сухой, багрово-цианотичной окраски, на ней могут появляться красно-фиолетовые стрии. Болезнь Иценко — Кушинга также может привести к серьезным нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы, таким как АГ и хроническая недостаточность кровообращения. Другие проявления включают миопатию, мышечную атрофию и нарушения углеводного обмена, которые могут привести к СД 2 типа. Когнитивные нарушения также могут быть характерны для данного заболевания. Различают несколько степеней тяжести болезни Иценко — Кушинга в зависимости от выраженности гиперкортицизма и формирования клинических симптомов. Легкая форма характеризуется умеренной выраженностью симптомов заболевания, средняя — выраженностью всех симптомов без осложнений, тяжелая — выраженностью симптомов и наличием осложнений.

На первом этапе диагностики у больных выявляется повышенная продукция кортизола. С целью выявления гиперкортицизма определяют суточный ритм секреции кортизола в крови утром и вечером. При болезни Иценко — Кушинга уровень кортизола утром повышен, а ритм секреции нарушен. Определение суточной экскреции свободного кортизола в моче также является необходимым методом лабораторной диагностики для подтверждения гиперкортицизма.

Малая проба с дексаметазоном проводится в сомнительных случаях для дифференциальной диагностики между патологическим эндогенным и функциональным гиперкортицизмом. Если секреция кортизола не снижается на 50% и более от исходного уровня, это свидетельствует о наличии гиперкортицизма.

Для болезни Иценко — Кушинга характерны нормальное или повышенное утреннее содержание АКТГ и отсутствие его снижения в ночное время. При АКТГ-эктопированном синдроме секреция АКТГ повышена и может колебаться от 100 до 200 пг/мл и выше, при этом также отсутствует ритм его секреции. При АКТГ-независимых формах гиперкортицизма утреннее содержание АКТГ, как правило, снижено при отсутствии ритма его секреции. Для диагностики между формами эндогенного патологического гиперкортицизма, болезнью Иценко — Кушинга, АКТГ-эктопированным синдромом и синдромом Иценко — Кушинга проводят дифференциальную диагностику с помощью определения уровня АКТГ и проведения других лабораторных и инструментальных исследований, таких как КТ головного мозга, МРТ надпочечников и других органов, а также дополнительных проб с дексаметазоном [4, 5].

В случае подозрения на болезнь Иценко — Кушинга необходимо также провести обследование на наличие осложнений, таких как АГ, СД, ожирение, остеопороз и другие заболевания. В зависимости от степени тяжести заболевания лечение может включать в себя хирургическое удаление опухоли надпочечников, лекарственную терапию, радиоиммунотерапию и другие методы [6]. Регулярные

обследования позволяют контролировать эффективность лечения и предотвращать возможные осложнения. В настоящее время часто используется большая проба с дексаметазоном для диагностики патологического гиперкортицизма. При болезни Иценко — Кушинга обычно происходит снижение уровня кортизола на 50% и более от начального уровня, в то время как при АКТГ-эктопическом синдроме это происходит редко [2, 7, 8].

Для обнаружения патологического процесса в гипоталамо-гипофизарной области и надпочечниках при болезни Иценко — Кушинга используются методы топической диагностики, такие как рентгенография костей черепа, КТ или МРТ головного мозга, УЗИ надпочечников и КТ или МРТ надпочечников. Сейчас МРТ и/или КТ считаются основными методами диагностики аденомы гипофиза [9, 10].

Основным методом лечения болезни Иценко — Кушинга является транссфеноидальная аденомэктомия, которая быстро дает ремиссию заболевания и восстанавливает гипоталамо-гипофизарные взаимоотношения у 84–95% пациентов уже через 6 мес. Аденомэктомия может быть проведена повторно, если есть подтвержденный на КТ или МРТ продолжающийся рост аденомы гипофиза в любое время после операции. Этот метод имеет минимальное количество осложнений (около 2–3%) и низкую послеоперационную летальность (0–1%) [11].

Если гиперкортицизм не диагностируется своевременно, то могут появиться и усугубляться тяжелые осложнения заболевания, которые могут стать необратимыми. В таких случаях необходим пожизненный мониторинг функций органов и систем и постоянное наблюдение у эндокринолога [12].

Кроме хирургического лечения, для контроля над гиперкортицизмом могут быть использованы различные лекарственные средства, такие как метилпреднизолон, кетоназол, митотан и др. Однако эти лекарственные средства могут иметь побочные эффекты и назначаются только под строгим медицинским контролем [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом болезнь Иценко — Кушинга является серьезным прогрессирующим заболеванием, требующим комплексного подхода к диагностике и длительного лечения, как в представленном нами клиническом наблюдении. Мультидисциплинарный подход и командная работа позволяют обеспечить своевременную диагностику, предотвратить развитие осложнений болезни Иценко — Кушинга, улучшить прогноз и качество жизни пациента. Роль пациента в лечении также очень важна: он должен соблюдать рекомендации врача, регулярно принимать лекарственные препараты, следить за своим здоровьем и проходить необходимые обследования.

Литература / References

1. Pivonello R., De Leo M., Cozzolino A., Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev.* 2015;36(4):385–486. DOI: 10.1210/er.2013-1048.
2. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко — Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2015;61(2):55–77. DOI: 10.14341/probl201561255-77.
- [Melnichenko G.A., Dedov I.I., Belaya Z.E. et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(2):55–77 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201561255-77.

3. Кирилюк М.Л. Болезнь Иценко — Кушинга. Современные подходы к диагностике и лечению. (Клиническая лекция.) Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2014;5(1):54–67. [Kirilyuk M.L. Itsenko-Cushing's disease. Modern approaches to diagnosis and treatment. (Clinical lecture.) Endocrinology: News. Opinions. Training. 2014;5(1):54–67 (in Russ.).]
4. Ситкин И.И., Малыгина А.А., Белая Ж.Е. и др. Значение селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Эндокринная хирургия. 2018;12(2):89–95. DOI: 10.14341/serg9752. [Sitkin I.I., Malygina A.A., Belaya Z.E. et al. Inferior petrosal sinus sampling in differential diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism. Endocrine Surgery. 2018;12(2):89–95 (in Russ.).] DOI: 10.14341/serg9752.
5. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и др. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Проблемы эндокринологии. 2013;59(4):3–10. DOI: 10.14341/probl20135943-10. [Belaia Z.E., Rozhinskaia L.I., Mel'nichenko G.A. et al. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. Problems of Endocrinology. 2013;59(4):3–10 (in Russ.).] DOI: 10.14341/probl20135943-10.
6. Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014. [Belaia Zh.E. Early diagnosis of endogenous hypercortisolism. Canonical signaling pathway and changes in bone metabolism in glucocorticoid osteoporosis: thesis. M., 2014 (in Russ.).]
7. Araya A.V., Romero C., Lemp M. Combined dexamethasone and desmopressin test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome and pseudo-cushing's states. Pituitary. 2017;20(5):602–603. DOI: 10.1007/s11102-017-0824-8.
8. Albani A., Berr C.M., Beuschlein F. et al. A pitfall of bilateral inferior petrosal sinus sampling in cyclic Cushing's syndrome. BMC Endocr Disord. 2019;19(1):105. DOI: 10.1186/s12902-019-0433-9.
9. Liu Z., Zhang X., Wang X. et al. High positive predictive value of the combined pituitary dynamic enhanced MRI and high-dose dexamethasone suppression tests in the diagnosis of Cushing's disease bypassing bilateral inferior petrosal sinus sampling. Sci Rep. 2020;10(1):14694. DOI: 10.1038/s41598-020-71628-0.
10. Pappachan J.M., Hariman C., Edavalath M. et al. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses. J Clin Pathol. 2017;70(4):350–359. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203933.
11. Марова Е.И., Колесникова Г.С., Арапова С.Д. и др. Факторы прогноза результатов удаления кортикотропином при болезни Иценко — Кушинга. Эндокринная хирургия. 2016;10(4):20–30. DOI: 10.14341/serg2016420-30. [Marova Ye.I., Kolesnikova G.S., Arapova S.D. et al. Predictive factors for the results of corticotropin removal in Itsenko-Cushing's disease. Endocrine Surgery. 2016;10(4):20–30 (in Russ.).] DOI: 10.14341/serg2016420-30.
12. Fleseriu M., Hamrahian A.H., Hoffman A.R. et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review: diagnosis of recurrence in Cushing disease. Endocr Pract. 2016;22(12):1436–1448. DOI: 10.4158/EP161512.DSCR.
13. Ciato D., Mumbach A.G., Paez-Pereda M., Stalla G.K. Currently used and investigational drugs for Cushing's disease. Expert Opin. Investig. Drugs. 2017;26(1):75–84. DOI: 10.1080/13543784.2017.1266338.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Горбунова Наталья Петровна — главный внештатный эндокринолог Липецкой области, заведующая Центром «Диабет» ГУЗ «ЛОКБ»; 398055, Россия, г. Липецк, ул. Московская, д. 6а; ORCID iD 0000-0002-6983-966X.

Прохорова Галина Владимировна — врач-эндокринолог ООО «МХК»; 398050, Россия, г. Липецк, ул. Кузнецкая, д. 10а.

Зубкова Анастасия Сергеевна — заведующая эндокринологическим отделением ГУЗ «ЛОКБ»; 398055, Россия, г. Липецк, ул. Московская, д. 6а.

Коротких Светлана Михайловна — врач-эндокринолог ГУЗ «Липецкая горполиклиника № 1»; 398001, Россия, г. Липецк, ул. Советская, д. 26; ORCID iD 0000-0001-6866-7707.

Волынкина Анна Петровна — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; ORCID iD 0000-0001-8942-6224.

Решетняк Яна Яковлевна — заведующая эндокринологическим отделением ГУЗ «Липецкая ГБ СМП № 1»; 398035, Россия, г. Липецк, ул. Космонавтов, д. 39; ORCID iD 0009-0003-8260-0922.

Контактная информация: Коротких Светлана Михайловна, e-mail: sve.korotki@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.02.2023.

Поступила после рецензирования 21.03.2023.

Принята в печать 11.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Natal'ya P. Gorbunova — Chief Freelance Endocrinologist of the Lipetsk Region, Head of the Center "Diabetes" of the Lipetsk Regional Clinical Hospital; 6A, Moskovskaya str., Lipetsk, 398055, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6983-966X.

Galina V. Prokhorova — endocrinologist, LLC Medical Surgical Clinics "Andromeda"; 10A, Kuznechnaya str., Lipetsk, 398050, Russian Federation.

Anastasiya S. Zubkova — Head of the Endocrinological Department, Lipetsk Regional Clinical Hospital; 6A, Moskovskaya str., Lipetsk, 398055, Russian Federation.

Svetlana M. Korotkikh — endocrinologist, Lipetsk City Polyclinics No. 1; 26, Sovetskaya str., Lipetsk, 398001, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6866-7707.

Anna P. Volynkina — C. Sc. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8942-6224.

Yana Ya. Reshetnyak — Head of the Endocrinological Department, Lipetsk City Hospital of Emergency Care No. 1; 39, Kosmonavtov str., Lipetsk, 398035, Russian Federation; ORCID iD 0009-0003-8260-0922.

Contact information: Svetlana M. Korotkikh, e-mail: sve.korotki@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 27.02.2023.

Revised 21.03.2023.

Accepted 11.04.2023.

ОРГАНИЗАТОР



РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ТЕРАПЕВТОВ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»

18 НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МОСКВА, 20-22 НОЯБРЯ 2023 ГОДА

Зарегистрироваться
по QR-коду



Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.org>

Официальная эл. почта 18-го НКТ: congress@rnmot.org

Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



Contour™
plus ONE®

КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 736-43.

2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.

3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10: 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

Реклама

