

18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

DOCTOR.RU
ENDOCRINOLOGY

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 2 (2021)

V.V. FADEEV

For an interview with an associate member of the Russian Academy of Science, Head of Chair and Director of Clinics at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia see pages 4–5

**Фадеев
Валентин
Викторович**

Интервью с член-корреспондентом РАН, заведующим кафедрой и директором клиники эндокринологии Сеченовского Университета читайте на с. 4–5

Доктор.Ру

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 20, № 2 (2021)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Эндокринология.
Том 20, № 2 (2021)

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2019 — 0,426

Редактор выпуска
«Доктор.Ру» Эндокринология.
Том 20, № 2 (2021)

Анциферов М.Б., д. м. н., профессор

Научные редакторы и рецензенты

Каракулова Ю.В., д. м. н., профессор

Киселёва Т.П., д. м. н.

Маркова Т.Н., д. м. н.

Мисникова И.В., д. м. н.

Рымар О.Д., д. м. н.

Трошина Е.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

Медицинские советники

Елисова О.В., к. м. н., proekt@journaldoctor.ru

Чернова А.П., a.chernova@rmevent.ru

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь

Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Литературный редактор

Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна

Контакты редакции

107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,

д. 23, стр. 1а.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое

партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г., перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU. Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:

на полугодие — 18413;

на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 30.04.2021

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2.

Периодичность: 11 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 10 000 адр.

Доктор.Ру

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 20, № 2 (2021)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Член-корреспондент РАН Фадеев В.В.:** «На сегодняшний день мы можем обеспечить планирование беременности у женщин с практически любой проблемой со стороны щитовидной железы»

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 6–10 **Заболевания щитовидной железы и COVID-19**
Петунина Н.А., Эль-Тарава Я.А., Суркова А.Ю., Мартиросян Н.С.
- 11–20 **Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19**
Андреева А.В., Маркова Т.Н., Анциферов М.Б.
- 21–29 **Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа и новые возможности первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа**
Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г., Салухов В.В.
- 30–39 **Современные подходы к терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа неинсулиновыми препаратами**
Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Духарева О.В.
- 40–44 **Терапия сахарного диабета 2 типа в современных реалиях: на что должен обратить внимание врач на амбулаторном приеме**
Черникова Н.А., Кнышенко О.А.
- 45–50 **Современные возможности медикаментозного лечения ожирения**
Анциферов М.Б., Маркова Т.Н.
- 51–59 **Вторичная надпочечниковая недостаточность — новые аспекты диагностики и лечения**
Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А.
- 60–66 **Варианты диабетической автономной полинейропатии: возможные пути коррекции**
Зилов А.В.

Doctor.Ru

ENDOCRINOLOGY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 2 (2021)

INTERVIEW

- 4–5 **Associate member of the Russian Academy of Science V.V. Fadeev:** "Currently we are able to ensure a pregnancy with practically any maternal thyroid disorder"

ENDOCRINOLOGY

- 6–10 **Thyroid Disorders and COVID-19**
N.A. Petunina, Ya.A. Al Taravi, A.Yu. Surkova, N.S. Martirosyan
- 11–20 **Management of Patients with Diabetes Mellitus and COVID-19**
A.V. Andreeva, T.N. Markova, M.B. Antsiferov
- 21–29 **Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and New Opportunities in Primary Prevention of Cardiovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**
Yu.Sh. Khalimov, P.V. Agafonov, V.G. Kuzmich, V.V. Salukhov
- 30–39 **Modern Approaches to Non-Insulin Therapy of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**
M.B. Antsiferov, O.M. Koteschkova, O.V. Dukhareva
- 40–44 **Current Management of Type 2 Diabetes Mellitus: What to Pay Attention to in Outpatient Settings**
N.A. Chernikova, O.A. Knyshenko
- 45–50 **State-of-the-Art Drug Therapies of Obesity**
M.B. Antsiferov, T.N. Markova
- 51–59 **Secondary Adrenal Insufficiency: New Aspects of Diagnosis and Therapy**
N.F. Nuralieva, M.Yu. Yukina, E.A. Troshina
- 60–66 **Autonomic Diabetic Polyneuropathy Variants: Possible Correction**
A.V. Zilov

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru Endocrinology.
Vol. 20, No. 2 (2021)

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2019): 0.426

Doctor.Ru Endocrinology. Vol. 20, No. 2 (2021):
Issue Editor

M.B. Antsiferov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors and Reviewers:

Y.V. Karakulova, Doctor of Medical Sciences, Professor

T.P. Kiseleva, Doctor of Medical Sciences

T.N. Markova, Doctor of Medical Sciences

I.V. Misnikova, Doctor of Medical Sciences

O.D. Rymar, Doctor of Medical Sciences

E.A. Troshina, Professor, Doctor of Medical Sciences,

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

Medical Counselors

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences,

proekt@journaldoctor.ru

A.P. Chernova, a.chernova@rmevent.ru

Editor-in-chief

Doctor.Ru

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Executive Editor

M.A. Vasinovich, m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editor

E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 4: © Doctor.Ru

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., Bld. 1a, Moscow, 107078

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

The Editorial Board is not in any way responsible

for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal

do not necessarily reflect the opinions

of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription index of the journal in the United

Catalogue "The Russian Press":

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 30.04.2021

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 10,000 emails

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Гепле Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дронов И.А., к. м. н., г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцевой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карлов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малывин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартьянов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербakov П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербakov М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Associate Member of the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Dronov, I.A., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Evsegneevev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatкуллин, I.F., MD, Moscow, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppel, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduryina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malferteiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protsenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Savelieva, G.M., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Студеникин, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«На сегодняшний день мы можем обеспечить планирование беременности у женщин с практически любой проблемой со стороны щитовидной железы»



Фадеев Валентин Викторович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой и директор клиники эндокринологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Автор более 200 научных работ, монографий, книг по специальности, в том числе учебника по эндокринологии для вузов.

Председатель Московской городской ассоциации эндокринологов, член правления Российской ассоциации эндокринологов, председатель секции по заболеваниям щитовидной железы, член Европейского эндокринологического общества (European Society of Endocrinology) и Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association).

— **Уважаемый Валентин Викторович, сахарный диабет (СД) — хроническое заболевание, распространенность которого в мире неуклонно растет и, по прогнозам, к 2030 году может составить 69%. Как изменились подходы к ведению пациентов с СД с учетом новых научных данных об этиологии и патогенезе, накопленного практического опыта?**

— Проблема СД продолжает оставаться актуальной, поскольку его распространенность значительно увеличилась, а врачей, которые готовы работать с такими пациентами, стало непропорционально меньше.

За 20 с лишним лет произошли очень большие изменения в понимании патогенеза СД, и мне кажется, главное из них — осмысление его как мультифакториального заболевания.

Изменение идеологии, произошедшее на рубеже XX и XXI веков, состоит в том, что мы уже не воспринимаем диабет как исключительно «сахарную болезнь». Говоря о самом распространенном СД 2 типа, мы понимаем, что речь идет о сложном системном нарушении обмена веществ, при котором гипергликемия представляет собой лишь один из многочисленных, а в клинической практике нередко не самых важных биохимических феноменов. В существенном количестве случаев прогноз для пациента в большей степени определяется контролем дислипидемии, артериальной гипертензии. Более того, некоторые современные препараты, которые доказали

свой позитивный эффект в снижении сердечно-сосудистой смертности при диабете, действуют не только и не столько за счет снижения уровня глюкозы. Таким образом, наши приоритеты поменялись от доминанты контроля содержания глюкозы в крови к так называемой прогноз-центрической модели контроля диабета, в которой на первом месте стоят риски конкретного пациента.

За последние 20 лет разработаны и внедрены в клиническую практику несколько принципиально новых классов сахароснижающих препаратов для пациентов с СД 2 типа, уменьшающих уровень глюкозы в крови без риска гипогликемических состояний. Кроме того, разработаны новые аналоги инсулинов, имеющие существенно более благоприятную фармакокинетику, чем традиционные препараты человеческого инсулина. Значительный прогресс достигнут в области помповой инсулинотерапии, и сейчас мы находимся на пороге внедрения в клиническую практику так называемой помпы с закрытым контуром, которая автоматически контролирует подачу инсулина в соответствии с уровнем гликемии. Появились и новые средства самоконтроля (средства непрерывного мониторинга концентрации глюкозы), современные глюкометры уже имеют возможность подключения к смартфонам и компьютерам.

Важно отметить одну базовую проблему — не изменилось и вряд ли изменится мышление людей, в частности пациентов с диабетом. СД от многих

других заболеваний отличает то, что для его эффективного контроля необходимы изменение образа жизни и мысли пациента, его приверженность к лечению. Технические средства могут помочь больному, но они никогда не решат проблему его отношения к болезни и к себе самому.

— **Вы защитили докторскую диссертацию на тему «Заболевания щитовидной железы в регионах легкого йодного дефицита» в 2004 году, собрав колоссальный материал по клинической эпидемиологии. Как изменилась ситуация сейчас?**

— Ситуация, конечно, меняется к лучшему, доля йодированной соли в общем ее потреблении постепенно увеличивается. Я занимался клиническими последствиями легкого йодного дефицита и особенностями развития и течения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в этих условиях, но врачи только своими силами не решат эту проблему. Для радикальной и быстрой ликвидации йододефицита нужно законодательное введение всеобщего йодирования поваренной соли.

— **Еще одно направление Ваших научных исследований — концепция функциональной автономии щитовидной железы. Каковы ее основные положения?**

— Функциональная автономия щитовидной железы является результатом длительно существующего легкого йод-

ного дефицита. Клинически она в большинстве случаев представлена многоузловым токсическим зобом (с субклиническим или явным тиреотоксикозом) у людей пожилого возраста (65+). Вопреки бытующим механистическим представлениям, легкий и даже умеренный йодный дефицит практически никогда не приводит к развитию гипотиреоза: компенсаторные возможности тиреоидной ткани очень высоки, и она, порой ценой значительной гиперплазии и гипертрофии, может обеспечить организм в этой ситуации тиреоидными гормонами.

Тем не менее оборотной стороной гиперпластических процессов в щитовидной железе оказывается формирование узловых образований, которые в ряде случаев начинают функционировать автономно от гипофизарной регуляции и неконтролируемо производить тиреоидные гормоны (так называемые «горячие» узлы). Процесс автономизации тиреоидной ткани обычно занимает десятилетия, поэтому многоузловой токсический зоб — заболевание пациентов старшей возрастной группы, что существенно затрудняет его своевременную диагностику.

— **Расскажите, пожалуйста, об основных принципах лечения пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.**

— Существуют уникальные аутоиммунные заболевания щитовидной железы. Ни один другой орган или ткань не может «похвастаться» их столь широким спектром. Это несколько вариантов аутоиммунного тиреоидита: классический хронический лимфоцитарный вариант Хашимото с исходом в гипотиреоз, послеродовой, безболевого («молчащий»), цитокин-индуцированный тиреоидит и уникальная с точки зрения аутоиммунного механизма болезнь Грейвса (Базедова), при которой аутоиммунный процесс ограничивается выработкой антител без клеточно-опосредованных реакций, что приводит к гиперфункции органа-мишени, то есть клинически — к тиреотоксикозу.

Подходы к лечению пациентов с аутоиммунными тиреопатиями существенно различаются в зависимости от конкретного заболевания. К сожалению, специфические иммунотропные методы терапии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы пока не разработаны.

— **Каково влияние заболеваний щитовидной железы на репродуктивную систему, фертильность?**

— Тиреоидные гормоны матери абсолютно необходимы для нормального развития плода, в первую очередь его нервной системы, и именно здесь проявляются наиболее тяжелые и необратимые последствия йодного дефицита. Нарушения функции щитовидной железы могут привести к бесплодию, невынашиванию, нарушениям развития плода. В связи с этим определение уровней ТТГ и тиреоидных гормонов стало неотъемлемой частью обследования женщин. Адекватное лечение и компенсация гипотиреоза позволяют планировать беременность подавляющему большинству женщин с заболеваниями щитовидной железы, а выявление патологии во время беременности делает возможным ее продолжение и благоприятное завершение.

Здесь необходимо отметить, что коммерциализация лабораторной диагностики сделала обследование щитовидной железы самым популярным в эндокринологии, а это возымело и негативные последствия в виде гипердиагностики достаточно безобидных феноменов (узлового коллоидного зоба, зутиреоидного носительства антител к щитовидной железе), что может тяжело невротизировать пациенток.

— **Как предупредить осложнения беременности при заболеваниях щитовидной железы, неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы?**

— Врачам всех специальностей следует помнить, что в нашей стране пока не налажена массовая йодная профилактика, и всем окружающим нужно рекомендовать использование йодированной соли в домашнем хозяйстве. Это дешевый и самый эффективный метод. Вопрос скрининговой оценки функции щитовидной железы у всех беременных и планирующих беременность женщин остается открытым, преимущественно из-за технического несовершенства рутинных лабораторных методов и сложности их внедрения на уровне первичного звена здравоохранения.

Всем женщинам с репродуктивными нарушениями, особенно с бесплодием, гинекологическими заболеваниями, невынашиванием в анамнезе, а также с любыми соматическими заболеваниями, особенно аутоиммунными, на этапе планирования беременности и/или при ее наступлении необходимо определение уровня ТТГ. При выявлении нарушения функции щитовидной железы паци-

ентку следует направить в специализированное учреждение, где есть врачи, имеющие опыт лечения этих заболеваний у беременных.

Мы достигли за последние 30 лет хороших результатов: на сегодняшний день можем обеспечить планирование беременности у женщин с практически любой проблемой со стороны щитовидной железы.

— **Как осуществляется междисциплинарный подход к ведению пациентов с эндокринными заболеваниями в возглавляемой Вами клинике?**

— Эндокринология — междисциплинарная сфера медицинской деятельности, поскольку эндокринные расстройства носят системный, а не локальный характер и проявляются изменениями многочисленных органов и систем. Мы не представляем своей работы без врачей-эндокринологов разных специальностей: хирургов, кардиологов, урологов, офтальмологов, гинекологов и многих других. Особое значение для нас имеют специалисты в области лабораторной диагностики и гормональных исследований.

Рутинные иммунометрические методы лабораторной диагностики перестали удовлетворять наши клинические потребности. Многие из них были хороши в ситуации клинически явных заболеваний, когда гормональное исследование имеет лишь формально-подтверждающий характер. При так называемых «лабораторных» или «биохимических» заболеваниях врач оказывается в очень сложном положении, когда у него нет почти никаких объективных контрольных инструментов, кроме отдельных биохимических параметров. К таким ситуациям можно отнести субклинический гипотиреоз, возрастной андрогенный дефицит, автономную продукцию кортизола и альдостерона, дефицит витамина D.

Основной задачей нашей клиники и кафедры я считаю подготовку врачей-эндокринологов и врачей-клиницистов в широком смысле. Знания врача-клинициста нельзя транслировать по Интернету, зачастую их сложно описать словами. Передать опыт, который нам передали наши учителя, и наш собственный опыт следующему поколению врачей можно только при непосредственном общении и обсуждении реальных пациентов.

Специально для *Доктор.Ру*
Елисова О.В.



Заболевания щитовидной железы и COVID-19

Н.А. Петунина, Я.А. Эль-Тарави, А.Ю. Суркова, Н.С. Мартиросян

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Целью обзора является освещение имеющейся на сегодняшний день информации о влиянии инфекции SARS-CoV-2 на щитовидную железу (ЩЖ), воздействии тиреоидной патологии на заболеваемость и течение COVID-19 и об особенностях ведения пациентов с различными патологиями ЩЖ в условиях новой коронавирусной инфекции.

Основные положения. Вирус SARS-CoV-2 с экспоненциальной скоростью распространился по миру, став причиной глобальной пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. На сегодняшний день открытым остается вопрос механизма развития внелегочных осложнений SARS-CoV-2 и поражения эндокринной системы. Влияние SARS-CoV-2 на ЩЖ может быть обусловлено как прямым поражением вирусом клеток-мишеней, так и опосредованным, путем активации иммунного и воспалительного ответа. Изменения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы могут быть вызваны развитием синдрома эутиреоидной патологии, сопутствующей терапией глюкокортикостероидами, деструктивными тиреоидитами. Не исключена также манифестация аутоиммунных заболеваний ЩЖ на фоне COVID-19.

Заключение. На сегодняшний день нет данных о непосредственном поражении ЩЖ вирусом SARS-CoV-2, тем не менее результаты имеющихся исследований и клинических наблюдений указывают на потенциальное влияние коронавирусных инфекций, в частности SARS-CoV и SARS-CoV-2, на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось с развитием различной патологии или изменений содержания тиреоидных гормонов. С учетом возможной ассоциации дисфункции ЩЖ с длительной госпитализацией, риском госпитальной смертности, а также связи тиреотоксикоза с фибрилляцией предсердий и состояниями гиперкоагуляции представляется целесообразным скрининг среди пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, щитовидная железа, подострый тиреоидит.

Вклад авторов: Петунина Н.А. — разработка концепции обзора, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Мартиросян Н.С. — поиск и анализ литературных источников, написание статьи; Эль-Тарави Я.А., Суркова А.Ю. — поиск литературных источников.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Петунина Н.А., Эль-Тарави Я.А., Суркова А.Ю., Мартиросян Н.С. Заболевания щитовидной железы и COVID-19. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-6-10



Thyroid Disorders and COVID-19

N.A. Petunina, Ya.A. Al Taravi, A.Yu. Surkova, N.S. Martirosyan

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Objective of the Review: To present the available information on the SARS-CoV-2 impact on thyroid gland (TG), impact from a thyroid pathology over COVID-19 morbidity and course, and management of patients with various thyroid pathologies and the novel coronavirus infection.

Key Points. SARS-CoV-2 virus demonstrates exponential spread all over the globe and has caused a global pandemic of COVID-19 infection. Currently, the mechanism of non-pulmonary complications of SARS-CoV-2 and endocrine involvement is yet not clear. The impact from SARS-CoV-2 on TG can be a result of direct invasion of target cells by the virus or activation of immune and inflammatory response. Changes in the pituitary-hypothalamic thyroid system can be caused by developing euthyroid pathology syndrome, glucocorticosteroid therapy, destructive thyroiditis. Manifestation of autoimmune thyroid disorders associated with COVID-19 cannot be ruled out.

Conclusion. Currently there is no information on direct thyroid invasion by SARS-CoV-2; however the available results from trials and clinical observations demonstrate possible impact from coronavirus infections, in particular from SARS-CoV and SARS-CoV-2, on the pituitary-hypothalamic-thyroid system with development of various pathologies or a number of changes in thyroid hormone levels. Taking into account possible associations between thyroid dysfunction and prolonged hospitalisation, risk of deaths in hospital, and the association between thyrotoxicosis and atrial fibrillation and hypercoagulation, it is advisable to screen patients with severe COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, thyroid gland, nonsuppurative granulomatous thyroiditis.

Петунина Нина Александровна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9784-3616. <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>. E-mail: npetunina@mail.ru

Мартиросян Нарине Степановна (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 1893-8030. <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>. E-mail: narinarine@list.ru

Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али — студентка 5-го курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5838-3273. <https://orcid.org/0000-0002-4218-4456>.

Суркова Анна Юрьевна — студентка 2-го курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. <https://orcid.org/0000-0001-7743-9052>.

Contributions: Petunina, N.A. — concept, article editing, approval of the manuscript for publication; Martirosyan, N.S. — thematic publications reviewing, article preparation; Al Taravi, Ya.A. and Surkova, A.Yu. — thematic publications reviewing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Petunina N.A., Al Taravi Ya.A., Surkova A.Yu., Martirosyan N.S. Thyroid Disorders and COVID-19. Doctor.Ru. 2021; 20(2): 6–10. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-6-10

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявила пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, возбудителем которой является РНК-содержащий β -коронавирус SARS-CoV-2, впервые идентифицированный в 2019 г. в г. Ухань Китайской Народной Республики и получивший глобальное распространение с экспоненциально растущей скоростью. На момент работы над данной публикацией в феврале 2020 г. ВОЗ зарегистрировано более 108 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 2 млн смертей.

Филогенетически по своей структуре вирус ближе всего к SARS-CoV, вызвавшему эпидемию тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) в 2002–2003 гг. Оба вируса поражают клетки с помощью мембранного белка ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), выступающего в роли рецептора. Другим важным патогенным фактором является трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2, необходимая для активации S-белка SARS-CoV-2.

Известно, что АПФ-2 и TMPRSS2 экспрессируются в различных тканях и уровень экспрессии в ЩЖ выше, чем в легочной ткани [1]. Инфекция SARS-CoV-2 приводит и к поражению дыхательной системы с развитием в тяжелых случаях острого респираторного дистресс-синдрома, и к внелегочной полиорганной дисфункции. Такое мультисистемное поражение SARS-CoV-2 может быть обусловлено как прямым поражением вирусом клеток-мишеней, так и опосредованным, путем агрессивного иммуно-воспалительного ответа, состояния гиперкоагуляции, активации системы комплемента и развития цитокинового «шторма».

Широко известна ассоциация с патологией щитовидной железы (ЩЖ), в частности с подострым тиреоидитом, ряда вирусных инфекций, например гриппа, аденовируса, Коксаки, Эпштейна — Барр и других. Помимо непосредственных указаний на перенесенную инфекцию, у пациентов зачастую в сыворотке крови выявляют антитела к различным вирусам, однако отсутствие антигенов вируса в ткани ЩЖ ставит под сомнение прямую вирусную этиологию тиреоидитов. Тем не менее невозможность идентифицировать или отсутствие вирусов непосредственно в биопсийном или аутопсийном материале тканей ЩЖ еще не означает, что вирусы не играют никакой роли в патогенезе заболевания ЩЖ.

Целью данного обзора является освещение имеющейся на сегодняшний день информации о влиянии инфекции SARS-CoV-2 на ЩЖ, воздействии тиреоидной патологии на заболеваемость и течение COVID-19 и об особенностях ведения пациентов с различными патологиями ЩЖ в условиях новой коронавирусной инфекции.

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И SARS-COV-2

Еще при эпидемии ТОРС у многих пациентов отмечались низкие уровни Т4 и Т3, а также снижение концентрации ТТГ. При этом степень уменьшения содержания тиреоидных гормонов зависела от времени и тяжести заболевания, низкие концентрации Т3 и Т4 были у 94% и 46% пациентов с SARS-CoV в острой фазе инфекции и у 90% и 38% реконва-

лесцентом [2]. Сниженный уровень Т3 коррелировал с тяжестью заболевания при минимальных значениях у пациентов в критическом состоянии, что в целом соотносится с синдромом эутиреоидной патологии, но не объясняет низкую концентрацию ТТГ у ряда больных.

Результаты аутопсии 5 пациентов с SARS-CoV выявили признаки апоптоза тиреоцитов, десквамацию эпителиальных клеток, потерю фолликулами коллоида без признаков некроза или лимфоцитарной инфильтрации; авторы не исключают прямого действия вируса на ЩЖ [3]. При этом Y. Ding и соавт. не выявили антигены или последовательности вируса в тиреоидной ткани [4].

В другом исследовании, включившем 61 пациента с ТОРС без анамнеза эндокринной патологии через 3 месяца после выздоровления, выявлены 4 случая центрального гипотиреоза и 1 случай первичного гипотиреоза аутоиммунной этиологии, у 39% больных отмечались признаки вторичного гипокортицизма, при этом только треть участников исследования ранее получали глюкокортикостероидную терапию, в связи с чем авторы делают выводы о развитии гипопизита у пациентов с SARS-CoV [5].

Все случаи центрального гипотиреоза имели транзиторный характер с восстановлением эутиреоза в течение года, первичный гипотиреоз был перманентным, поэтому требовалась заместительная терапия левотироксином натрия. В пользу теории вовлечения гипоталамо-гипофизарной системы также говорит идентификация вируса SARS-CoV в гипоталамусе при молекулярно-генетическом анализе и снижение количества ТТГ-продуцирующих клеток аденогипофиза по данным иммуногистохимического исследования [6, 7].

При COVID-19 молекулярно-генетический анализ также не выявил РНК вируса SARS-CoV-2 в тканях ЩЖ [8]. Но у 64% пациентов отмечается снижение концентрации Т3 и/или ТТГ, коррелирующее со степенью тяжести COVID-19 [9]. Данные изменения характерны для синдрома эутиреоидной патологии, однако у трети пациентов отмечался только низкий уровень ТТГ, что нетипично для указанного синдрома [9]. Кроме того, при сравнении сопоставимых пациентов с тяжелой и крайне тяжелой пневмонией разной этиологии степень подавления секреции ТТГ была значимо ниже в группе SARS-CoV-2, что предполагает вовлечение в патогенез изменения тиреоидного профиля других звеньев — приема глюкокортикостероидов и антикоагулянтов, непосредственного или опосредованного провоспалительными цитокинами влияния SARS-CoV-2.

Известно, что SARS-CoV-2 активирует иммунный ответ по Th1/Th17-клеточному типу с высвобождением провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-6 и ФНО, которые отвечают за развитие так называемого цитокинового «шторма». При этом высокие уровни провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО ассоциируются со снижением содержания Т3, Т4 и ТТГ.

С учетом возможного прямого или опосредованного влияния SARS-CoV-2 через иммуно-воспалительный ответ при цитокиновом «шторме» в ретроспективном одноцентровом исследовании THYRCOV оценивалась функция ЩЖ

у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [10]. В исследование вошли 287 больных, у 5,2% из которых выявили гипотиреоз (2 случая манифестного гипотиреоза и 13 — субклинического), у 20,2% — тиреотоксикоз (среди которых 53,4% — манифестный и 46,6% — субклинический). При этом в половине случаев течение манифестного тиреотоксикоза сопровождалось мерцательной аритмией или тромботическими осложнениями.

Тиреотоксикоз ассоциировался с высоким уровнем ИЛ-6, более длительным сроком госпитализации и риском госпитальной смертности. Отсутствие типичной картины подострого тиреоидита, транзиторный характер тиреотоксикоза, высокий уровень ИЛ-6 предполагают развитие безболевого деструктивного тиреоидита, опосредованного SARS-CoV-2-инфекцией [10].

В другом исследовании уровни циркулирующих цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО, ИФН- γ) не зависели от функции ЩЖ [11].

Описаны случаи манифестации болезни Грейвса после COVID-19. Предполагается, что вирус может выступать как триггер аутоиммунной патологии у генетически предрасположенных лиц. При этом в одном случае у 60-летней женщины спустя 25 лет ремиссии болезни Грейвса развился рецидив через месяц после диагностики SARS-CoV-2 [12].

Однако наиболее часто с SARS-CoV-2 ассоциируются деструктивные формы тиреотоксикоза, например подострый тиреоидит. Подострый тиреоидит представляет собой транзиторное воспалительное заболевание ЩЖ. Точные причины развития данного заболевания остаются неизвестными, однако предполагается, что оно имеет вирусную этиологию, и в большинстве случаев в анамнезе больных есть указание на перенесенную вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, грипп, эпидемический паротит, корь.

Деструкция фолликулов ЩЖ приводит к попаданию их содержимого в кровеносное русло, в результате чего развивается тиреотоксикоз без гиперфункции ЩЖ с последующим возможным формированием транзиторного гипотиреоза, переходящего, как правило, в эутиреоз.

К другим клиническим проявлениям подострого тиреоидита относят боль в области шеи, иррадиирующую в затылок, уши, нижнюю челюсть, усиливающуюся при поворотах головы и пальпации ЩЖ.

В настоящее время вопрос возможности манифестации подострого тиреоидита после перенесенной коронавирусной инфекции особо актуален. В подтверждение этой теории приведем нижеследующие примеры.

В литературе детально описаны 15 клинических случаев подострого тиреоидита у пациентов, перенесших SARS-CoV-2, заболеваемость была в 4 раза выше среди женщин, медиана возраста составила 37,5 (29; 46) года [13–24]. Коронавирусная инфекция у больных подтверждалась положительным результатом ПЦР мазка из ротоглотки, чаще всего отмечалось легкое течение SARS-CoV-2, время от постановки диагноза COVID-19 до появления симптомов подострого тиреоидита варьировало от 5 до 49 дней, в трех случаях тиреоидит диагностировался одновременно с SARS-CoV-2 при госпитализации по поводу коронавирусной инфекции.

У большинства больных наблюдались классические симптомы подострого тиреоидита — повышенная температура тела, боль по передней поверхности шеи, повышенная утомляемость, тахикардия, тремор, потливость. В одном случае отмечалось отсутствие болевого синдрома, что могло быть обусловлено приемом обезболивающих средств после операции [19].

У всех пациентов лабораторно был подтвержден тиреотоксикоз (повышенные концентрации Т3 и/или Т4 и сниженная — ТТГ), антитела к рецептору ТТГ отсутствовали, антитела к тиреопероксидазе (ТПО) и к тиреоглобулину (ТГ), как правило, также не определялись или могли быть обнаружены в незначительном титре.

Для лечения подострого тиреоидита назначались глюкокортикостероиды или НПВП с последующим разрешением клинической картины и тиреотоксикоза. В трех случаях в дальнейшем наблюдался субклинический гипотиреоз. В двух случаях развился манифестный гипотиреоз, потребовавший заместительной терапии левотироксином натрия.

В одном клиническом наблюдении описан безболевого тиреоидит у мужчины 52 лет с COVID-19 и лабораторно подтвержденным манифестным тиреотоксикозом без типичной клинической картины гипертиреоза или подострого тиреоидита [25]. В крови определялись маркеры воспаления — повышенный уровень СРБ, увеличение СОЭ, что могло быть обусловлено тяжестью течения COVID-19.

Описан также случай послеродового тиреоидита у 29-летней женщины, перенесшей COVID-19, спустя 4,5 месяца после родов и спустя месяц после выявления SARS-CoV-2. Единственным клиническим проявлением стала общая слабость, результаты лабораторных анализов были характерны для тиреотоксикоза со снижением уровня ТТГ и повышением содержания Т3 и Т4, антитела к рецептору ТТГ, ТГ и ТПО не обнаружены. Спустя 2 месяца отмечено спонтанное восстановление эутиреоза [26].

Таким образом, подострый тиреоидит нередко становится последствием COVID-19, точные механизмы его развития, как и при других вирусных инфекциях, неясны, предполагается возможность прямого повреждения тиреоцитов вирусом через АПФ-2 или повреждения путем активации иммунного ответа, опосредованного цитотоксическими Т-лимфоцитами, вызывающими повреждение фолликулярных клеток ЩЖ.

Поскольку ВОЗ не рекомендует рутинную оценку функции ЩЖ пациентам с COVID-19, истинное распространение деструктивных тиреоидитов сложно оценить вследствие существования возможных стертых и безболевого форм, в том числе у пациентов, получающих глюкокортикостероидную терапию при COVID-19.

Ретроспективное исследование в Италии показало, что у 15,3% больных (13 из 85) на фоне интенсивной терапии тяжелого течения COVID-19 лабораторно выявлялся манифестный тиреотоксикоз, в ходе проспективного наблюдения шести пациентов все случаи тиреотоксикоза носили транзиторный характер, в трех случаях проведена радиоизотопная диагностика, подтвердившая деструктивный характер поражения ЩЖ [27].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

На сегодняшний день не найдена связь между болезнью Грейвса и SARS-CoV-2, болезнь Грейвса не ассоциирована с тяжелым течением COVID-19. Однако необходимо помнить о потенциальном риске тиреотоксического криза у пациентов с нелеченым манифестным тиреотоксикозом и тяжелым течением COVID-19. Нет данных о влиянии тиреостатической терапии тиреотоксикоза на риск заболеваемости или тяжелого течения COVID-19, также как радиойодтерапии или тиреоидэктомии. Однако при существующих эпидемиологических рисках тиреостатическая терапия рекомендуется

как средство первой линии, а режим «блокируй — замещай» может иметь преимущество за счет поддержания стабильного эутиреоза, снижения частоты визитов к врачу и лабораторного контроля.

Целесообразно по возможности отсрочить радикальное лечение, за исключением случаев тяжелого рецидивирующего тиреотоксикоза. При этом необходимо помнить о симптомах агранулоцитоза, возникающих на фоне тиреостатической терапии, которые ошибочно могут быть приняты за симптомы COVID-19.

В отношении рисков исключения составляют больные с активной стадией эндокринной офтальмопатии, получающие иммуносупрессивную терапию, которые отнесены к группе высокого риска тяжелого течения COVID-19.

Пациенты с аутоиммунным тиреоидитом или гипотиреозом, получающие заместительную терапию левотироксином натрия, не относятся к группе высокого риска тяжелого течения COVID-19 [28]. С учетом влияния тиреоидных гормонов на иммунную систему необходимо отметить важность заместительного лечения левотироксином натрия, в том числе у лиц, госпитализированных с COVID-19 в отделения интенсивной терапии. Целью лечения остается поддержание стабильного эутиреоидного состояния. Больным, получающим супрессивную терапию левотироксином натрия по поводу прооперированного высокодифференцированного рака ЩЖ (РЩЖ), также целесообразно продолжить ее в рекомендованном режиме.

Пациенты с онкологическими заболеваниями находятся в группах риска среднетяжелого и тяжелого течения заболевания и летального исхода, что может быть связано как с действием самой опухоли на иммунную систему, так и с противоопухолевой терапией. В связи с этим актуальным является вопрос тактики ведения больных с РЩЖ. РЩЖ — наиболее распространенное злокачественное новообразование эндокринной системы, однако в большинстве случаев не требующее экстренного хирургического вмешательства.

Случаи, когда пациенты с РЩЖ были инфицированы COVID-19 и госпитализированы в стационары, уже описаны в литературе. Мультицентровое когортное исследование, проведенное в Лос-Анджелесе, включало 21 больного, госпитализированного с COVID-19 в период с января по сентябрь 2020 года, с ранее диагностированным папиллярным РЩЖ [29]. В настоящий момент данная когорта является самой большой по данной нозологии в мировой литературе. На основе своих результатов исследователи сделали следующие выводы: размер первичной опухоли не связан с клиническими исходами COVID-19; нет связи между прогрессированием РЩЖ и инфицированием SARS-CoV-2; не найдена корреляция между тяжестью COVID-19 и риском рецидива РЩЖ.

Несмотря на такие обнадеживающие выводы, пациенты с РЩЖ все еще должны соблюдать меры предосторожности в отношении COVID-19, согласно правилам, предусмотренным в регионе их проживания.

По данным V.H.M. Tsang и соавт., последствия пандемии COVID-19 для больных РЩЖ проявились в следующем [30]. Число диагностированных случаев РЩЖ уменьшилось в связи с социальной изоляцией или запретами свободного передвижения; ограничен доступ к инструментальным исследованиям (УЗИ, сцинтиграфии, тонкоигольной аспирационной биопсии), а медицинский персонал перераспределен в пользу инфекционных стационаров.

Указанные изменения привели к стремительному росту актуальности телемедицины во многих странах. При этом оценка узлов ЩЖ или риска рецидива РЩЖ затруднена. Но т. к. менее 5% всех узлов ЩЖ являются злокачественными и из них не более 5% требуют экстренного хирургического вмешательства, считается разумным отложить большинство операций на ЩЖ до наступления более благоприятной эпидемиологической обстановки. Исключение составляют узлы высокого риска по системе TIRADS либо узлы с клиническими признаками компрессии окружающих тканей [31].

Радиойодтерапия I^{131} является неотъемлемой частью лечения некоторых заболеваний ЩЖ. Одной из первых задач, вставших перед ядерной тиреоидологией в 2020 г., стала приоритизация пациентов с точки зрения диагноза, с которым они обращаются за медицинской помощью. При этом низкие дозы I^{131} безопасны и действуют целенаправленно на клетки ЩЖ, активно поглощающие данный изотоп. Однако высокие дозы радиоактивного йода, применяемые обычно при РЩЖ с множественными метастазами в лимфатических узлах, потенциально могут оказывать иммуносупрессивное влияние на красный костный мозг, в том числе на В-лимфоциты и Т-хелперы [32]. В связи с этим E. Giannoula и соавт. рекомендуют включить данных пациентов в группу риска тяжелого течения COVID-19 [33].

Хирургическая помощь также претерпела значительные изменения в 2020 году. В марте Американская коллегия хирургов (American College of Surgeons) выпустила рекомендации отложить или отменить все плановые операции [34]. Однако в тиреоидологии остаются состояния, при которых необходимо экстренное хирургическое вмешательство, поэтому задачей эндокринных хирургов также стала приоритизация пациентов по их клиническому диагнозу. Рекомендовано проводить хирургическое лечение РЩЖ у пациентов высокого риска, откладывать операции больных низкой группы риска, а также индивидуально подходить к хирургическому вмешательству у лиц средней группы риска [30].


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день нет данных о непосредственном поражении щитовидной железы (ЩЖ) вирусом SARS-CoV-2, тем не менее результаты имеющихся исследований и клинических наблюдений указывают на потенциальное влияние коронавирусных инфекций, в частности SARS-CoV и SARS-CoV-2, на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось с развитием различной патологии или изменений содержания тиреоидных гормонов.

Тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с синдромом эутиреоидной патологии или синдромом низкого уровня Т3. Кроме того, изменения концентраций тиреоидных гормонов могут быть обусловлены приемом глюкокортикостероидов и антикоагулянтов. Необходимо помнить о возможности развития подострого и безболевого тиреоидита. Не исключена также манифестация аутоиммунных заболеваний ЩЖ на фоне COVID-19.

С учетом возможной ассоциации дисфункции ЩЖ с длительной госпитализацией, риском госпитальной смертности, а также связи тиреотоксикоза с фибрилляцией предсердий и состояниями гиперкоагуляции представляется целесообразным скрининг среди пациентов с тяжелым течением COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Li M.Y., Li L., Zhang Y. et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty.* 2020; 9(1): 45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x
2. Wang W., Ye Y.X., Yao H. Evaluation and observation of serum thyroid hormone and parathyroid hormone in patients with severe acute respiratory syndrome. *J. Chin. Antituberculous Assoc.* 2003; 25: 232–4.
3. Wei L., Sun S., Xu C.H. et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum. Pathol.* 2007; 38(1): 95–102. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.06.011
4. Ding Y., He L., Zhang Q. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J. Pathol.* 2004; 203(2): 622–30. DOI: 10.1002/path.1560
5. Leow M.K.-S., Kwek D.S.-K., Ng A.W.-K. et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005; 63(2): 197–202. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x
6. Gu J., Gong E., Zhang B. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005; 202(3): 415–24. DOI: 10.1084/jem.20050828
7. Wei L., Sun S., Zhang J. et al. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochem. Cell Biol.* 2010; 88(4): 723–30. DOI: 10.1139/O10-022
8. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020; 49(5): 411–17. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
9. Chen M., Zhou W., Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid.* 2021; 31(1): 8–11. DOI: 10.1089/thy.2020.0363
10. Lania A., Sandri M.T., Cellini M. et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 183(4): 381–7. DOI: 10.1530/EJE-20-0335
11. Wang W., Su X., Ding Y. et al. Thyroid function abnormalities in COVID-19 patients. *Front. Endocrinol.* 2021; 11: 623792. DOI: 10.3389/fendo.2020.623792
12. Mateu-Salat M., Urgell E., Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J. Endocrinol. Invest.* 2020; 43(10): 1527–8. DOI: 10.1007/s40618-020-01366-7
13. Álvarez Martín M.C., Del Peso Gilsanz C., Hernández López A. Subacute De Quervain thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 2020; S2530-0164(20)30244-5. DOI: 10.1016/j.endinu.2020.10.003
14. Asfuroglu Kalkan E., Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with COVID-19 infection. *J. Endocrinol. Invest.* 2020; 43(8): 1173–4. DOI: 10.1007/s40618-020-01316-3
15. Brancatella A., Ricci D., Cappellani D. et al. Is subacute thyroiditis an underestimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insights from a case series. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(10): dgaa537. DOI: 10.1210/clinem/dgaa537
16. Campos-Barrera E., Alvarez-Cisneros T., Davalos-Fuentes M. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *Case Rep. Endocrinol.* 2020; 2020: 8891539. DOI: 10.1155/2020/8891539
17. Chakraborty U., Ghosh S., Chandra A. et al. Subacute thyroiditis as a presenting manifestation of COVID-19: a report of an exceedingly rare clinical entity. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(12): e239953. DOI: 10.1136/bcr-2020-239953
18. Chong W.H., Shkolnik B., Saha B. et al. Subacute thyroiditis in the setting of coronavirus disease 2019. *Am. J. Med. Sci.* 2020; S0002-9629(20)30416-X. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.09.011
19. Ippolito S., Dentali F., Tanda M.L. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J. Endocrinol. Invest.* 2020; 43(8): 1171–2. DOI: 10.1007/s40618-020-01312-7
20. Mattar S.A.M., Qun Koh S.J., Chandran S.R. et al. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(8): e237336. DOI: 10.1136/bcr-2020-237336
21. Mehmood M.A., Bapna M., Arshad M. A case of post-COVID-19 subacute thyroiditis. *Cureus.* 2020; 12(12): e12301. DOI: 10.7759/cureus.12301
22. Ruano R., Zorzano-Martinez M., Campos A. et al. Subacute thyroiditis might be a complication triggered by SARS-CoV-2. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 2020; S2530-0164(20)30206-8. DOI: 10.1016/j.endinu.2020.09.002
23. Ruggeri R.M., Campenni A., Siracusa M. et al. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormes (Athens).* 2021; 20(1): 219–21. DOI: 10.1007/s42000-020-00230-w
24. San Juan M.D.J., Florencio M.Q.V., Joven M.H. Subacute thyroiditis in a patient with coronavirus disease 2019. *AACE Clin. Case Rep.* 2020; 6(6): e361–4. DOI: 10.4158/ACCR-2020-0524
25. Barahona San Millán R., Daura M.T., Ganoza A.H. et al. Painless thyroiditis in SARS-CoV-2 infection. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 2020; S2530-0164(20)30203-2. DOI: 10.1016/j.endinu.2020.09.001
26. Mizuno S., Inaba H., Kobayashi K.-I. et al. A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *Endocr. J.* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0553
27. Muller I., Cannavaro D., Dazzi D. et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(9): 739–41. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7
28. van Gerwen M., Alsen M., Little C. et al. Outcomes of patients with hypothyroidism and COVID-19: a retrospective cohort study. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020; 11: 565. DOI: 10.3389/fendo.2020.00565
29. Kathuria-Prakash N., Mosaferi T., Xie M. et al. COVID-19 outcomes of patients with differentiated thyroid cancer: a multicenter Los Angeles cohort study. *Endocr. Pract.* 2021; 27(2): 90–4. DOI: 10.1016/j.eprac.2020.12.013
30. Tsang V.H.M., Gild M., Glover A. et al. Thyroid cancer in the age of COVID-19. *Endocr. Relat. Cancer.* 2020; 27(11): R407–16. DOI: 10.1530/ERC-20-0279
31. Vrachimis A., Iakovou I., Giannoula E. et al. Endocrinology in the time of COVID-19: management of thyroid nodules and cancer. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 183(1): G41–8. DOI: 10.1530/EJE-20-0269
32. Smulever A., Abelleira E., Bueno F. et al. Thyroid cancer in the Era of COVID-19. *Endocrine.* 2020; 70(1): 1–5. DOI: 10.1007/s12020-020-02439-6
33. Giannoula E., Vrachimis A., Giovanella L. et al. Nuclear thyroidology in pandemic times: the paradigm shift of COVID-19. *Hell J. Nucl. Med.* 2020; 23(suppl.): 41–50.
34. Jozaghi Y., Zafereo M.E., Perrier N.D. et al. Endocrine surgery in the coronavirus disease 2019 pandemic: Surgical Triage Guidelines. *Head Neck.* 2020; 42(6): 1325–8. DOI: 10.1002/hed.26169 

Поступила / Received: 16.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 11.03.2021

Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19

А.В. Андреева^{1, 2}, Т.Н. Маркова^{3, 4}, М.Б. Анциферов²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: систематизация сведений о распространенности сахарного диабета (СД) среди пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, об особенностях активации вирусных механизмов и каскадах патологических реакций в организме, о возможностях управления гликемией на фоне COVID-19.

Основные положения. Во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), сопровождающейся большим количеством смертей пациентов во всех странах, были выделены специфические группы больных, смертность которых значительно превышала среднестатистическую. К ним отнесены больные СД. СД ассоциирован с высоким риском тяжелого течения коронавирусной инфекции и является вторым по распространенности сопутствующим заболеванием при COVID-19. Наличие СД, степень его компенсации и прогрессирование осложнений оказывают влияние на прогноз, течение коронавирусной инфекции и выживаемость пациентов. В сложившейся обстановке на первый план выступает эффективное взаимодействие врача и пациента. Основной целью координационных действий было создание четкого алгоритма управления СД на фоне COVID-19: жесткий контроль гликемии и своевременная интенсификация как сахароснижающей терапии, так и специфического этиопатогенетического лечения COVID-19.

Заключение. Пациенты с СД требуют особого внимания и своевременной адекватной помощи как на амбулаторном этапе, так и в стационаре. Не менее важна организация долгосрочного наблюдения за больными СД после перенесенного COVID-19 для снижения риска связанных с диабетом осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, сахарный диабет, новая коронавирусная инфекция.

Вклад авторов: Андреева А.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Маркова Т.Н. — создание концепции обзора, обзор публикаций по теме статьи; Анциферов М.Б. — создание концепции обзора, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Андреева А.В., Маркова Т.Н., Анциферов М.Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 11–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20

Management of Patients with Diabetes Mellitus and COVID-19

A.V. Andreeva^{1, 2}, T.N. Markova^{3, 4}, M.B. Antsiferov²

¹ V.V. Veresaev Municipal Clinical Hospital at Moscow Healthcare Department; 10 Lobnenskaya Str., Moscow, Russian Federation 127644

² Endocrinology Dispensary at Moscow Healthcare Department; 37 Prechistenka St., Moscow, Russian Federation 119034

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

⁴ City Clinical Hospital No. 52 (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 3 Pekhotnaya St., Moscow, Russian Federation 123182

ABSTRACT

Objective of the Review: To systematise the information on the incidence of diabetes mellitus (DM) in patients who had the novel coronavirus infection; on the features of virus mechanism activation and pathological cascades in the body; on potential ways to control blood glucose during COVID-19.

Key Points. During the novel coronavirus pandemic (COVID-19) associated with high death toll in all countries, specific groups of patients were identified, where the death rate was higher than the mean figures. These groups include DM patients. DM is associated with a high risk

Андреева Анна Владимировна (**автор для переписки**) — врач-эндокринолог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ»; заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ». 127644, Россия, г. Москва, ул. Лобненская, д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 6866-4908. E-mail: _1410_@rambler.ru

Маркова Татьяна Николаевна — д. м. н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 5914-2890. <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>. E-mail: markovatn18@yandex.ru

Анциферов Михаил Борисович — д. м. н., профессор, главный внештатный специалист-эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ». 119034, Россия, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 37. eLIBRARY.RU SPIN: 1035-4773. <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>. E-mail: antsiferovmb@zdrav.mos.ru



Обзор



Review

of severe coronavirus infection and is the second common comorbidity during COVID-19. DM, degree of its compensation and complications progression impact prognosis, coronavirus infection clinical course and survival. Therefore, effective teamwork of the healthcare professionals and patient is essential. The primary objective of coordination is creation of a clear algorithm of DM management during COVID-19: strict blood glucose monitoring and prompt intensification both of antihyperglycemic therapy and specific ethiopathogenetic management of COVID-19.

Conclusion. DM patients require special attention and timely adequate assistance both in outpatient and inpatient settings. Long-term follow-up of DM patients after COVID-19 to minimise the risk of DM complications is also very important.

Keywords: COVID-19, diabetes mellitus, novel coronavirus infection.

Contributions: Andreeva, A.V. — thematic publications reviewing; manuscript preparation; Markova, T.N. — review concept; thematic publications reviewing; Antsiferov, M.B. — review concept, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Andreeva A.V., Markova T.N., Antsiferov M.B. Management of Patients with Diabetes Mellitus and COVID-19. Doctor.Ru. 2021; 20(2): 11–20. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20

На момент написания этой статьи COVID-19 поразил более 103 млн человек во всем мире с летальным исходом у более 2 млн человек, общая летальность составляет 2,16%. Россия находится на четвертом месте по заболеваемости COVID-19¹.

С начала распространения новой коронавирусной инфекции практически сразу были выделены заболевания, ассоциированные с высоким риском летальных осложнений. В эту группу включены хронические заболевания: АГ, ожирение, СД, сердечно-сосудистые болезни, заболевания почек и печени. У пациентов с указанными патологиями наиболее часто наблюдались тяжелое течение и летальный исход COVID-19 [1].

Столкновение двух глобальных пандемий — COVID-19 и СД 2 типа (СД2) — привело к мрачным результатам: СД2 является второй по частоте сопутствующей патологией при COVID-19 [2]. Сочетание СД, ожирения и АГ увеличивает риски летального исхода почти в 5 раз. Метаанализ исследований, описывающих характеристики пациентов в зависимости от степени тяжести COVID-19 в Китае, показал, что СД в 2–3 раза повышал вероятность неблагоприятных исходов болезни [3].

Эти связи между диабетом и худшим исходом при вирусных инфекциях не являются неожиданными, поскольку гипергликемия пагубно сказывается на контроле вiremии и воспаления, усугубляя заболеваемость и смертность у таких пациентов.

Был проведен систематический обзор статей с метаанализами. Поиски проводились в Pubmed и Scopus (апрель 2020 г. — февраль 2021 г.), включены эпидемиологические и статистические данные по распространению новой коронавирусной инфекции.

Целью данного обзора стала систематизация сведений о распространенности СД среди пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, об особенностях активации вирусных механизмов и каскадах патологических реакций в организме. Это позволит понять особенности течения COVID-19 у больных СД и ответить на вопросы о возможностях управления гликемией на фоне COVID-19.

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Коронавирусы (*coronaviridae*) — это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. Официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2.

Природным резервуаром SARS-CoV-2 являются летучие мыши. Основным источником инфекции становится больной человек, находящийся в инкубационном периоде заболевания. Инкубационный период составляет от 2 до 14 дней. Клинические особенности течения и распространения заболевания директивно сформировали 14-дневную концепцию соблюдения карантина.

Передача SARS-CoV-2 происходит в основном воздушно-капельным путем при тесном или прямом контакте с источником.

Выделение вируса от больного может начаться за 48 часов до появления клинических симптомов, и скорость выделения увеличивается в первые 1–3 дня от начала болезни. Длительность заболевания составляет менее 12 дней при легком течении и более 2 недель при тяжелом.

Наиболее уязвимой для SARS-CoV-2 стала старшая возрастная группа пациентов (старше 65 лет). Самый высокий риск госпитальной смерти имеют пациенты старше 80 лет [4].

В большинстве стран также показаны значительные гендерные различия в течении COVID-19. У мужчин наблюдаются более тяжелое течение заболевания и повышенная смертность во всех возрастных группах [5].

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были АГ (56,6%), ожирение (41,7%) и СД (33,8%) [6].

Частота СД среди пациентов с COVID-19 варьирует в разных странах и составляет от 11% до 45% [7]. В крупных исследованиях выявлено, что диабет чаще встречался у пациентов с тяжелым течением заболевания (16,3%), чем с легким (6,9%) [7]. С. Huang и соавт. [6] сообщали, что в госпитализации в отделения интенсивной терапии нуждались 72% больных COVID-19 с сопутствующими заболеваниями, включая диабет, и только 37% без сопутствующих патологий.

Наличие СД увеличивает риск госпитальной смерти в 2,85 раза [6]. Для сравнения: риск госпитальной смерти больных онкогематологического профиля выше в 5,35 раза, а пациентов с ожирением — в 3,2 раза. В крупном эпидемиологическом исследовании Китайского центра по контролю за заболеваниями смертность от COVID-19 при диабете выросла до 7,3%, что значительно выше, чем при отсутствии каких-либо сопутствующих заболеваний (0,9%) [8].

После проникновения вируса в организм ему необходимо найти «ключ» для входа в клетки и начала размножения. Таким «ключом» стал рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2). АПФ2 — это интегральный трансмембранный белок, закрепленный на апикальной поверхности клетки, с каталитическим доменом, расположенным на внеклеточной стороне клетки, который может расщепляться и высвобождаться в кровоток с помощью

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения — 15.02.2021).

ADAM17 (белок 17, содержащий дезинтегрин и металлопротеиназный домен) [9].

Белок-спайк, поверхностный гликопротеин вируса, играет наиболее важную роль в прикреплении, слиянии и проникновении вируса. Он состоит из короткого внутриклеточного хвоста, трансмембранного якоря и большого эктодомена, который включает субъединицу S1, связывающуюся с рецептором, и субъединицу S2, сливающуюся с мембраной. Субъединица S1 связывается с рецептором АПФ2 на клеточной поверхности для проникновения в клетку-хозяина. Вторая субъединица, S2, взаимодействует с сериновой протеазой (TMPRSS2) для расщепления шипа, а затем — с фурином для высвобождения пептида и слияния шипа. Все эти процессы облегчают проникновение вируса в клетки. РНК из вирусного генома высвобождается в цитоплазму, и происходит репликация вируса.

Доказано, что без рецепторов TMPRSS2 невозможно инфицирование и проявление вирионных свойств вируса [9].

Проникновение вируса в клетку вызывает воспалительную реакцию с привлечением Т-хелперов, продуцирующих провоспалительные цитокины, которые являются пусковыми факторами в развитии цитокинового «шторма» с быстрым прогрессированием полиорганной недостаточности [5].

АПФ2 экспрессируется не только в альвеолярных эпителиальных клетках легких и верхних дыхательных путей, но также в поджелудочной железе, сердце, эндотелии, эпителии канальцев почек и кишечника.

Клиническое течение коронавирусной инфекции очень вариативно и включает широкий спектр симптомов. Заболевание может протекать бессимптомно, в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме, включая тяжелую вирусную пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с дыхательной недостаточностью и смертельным исходом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клинически заболевание переходит из одной стадии в другую, формируя характерный симптомокомплекс.

Первая стадия, или легкая фаза, обычно длится 7 дней с симптомами, характерными для инфекции верхних дыхательных путей. Могут также появиться неспецифические симптомы, такие как аносмия, агевзия и желудочно-кишечные проявления. В 80% случаев заболевание завершается выздоровлением.

Вторая стадия встречается примерно у 15% пациентов. Проявляется она ухудшением состояния с 7–10-го дня в виде появления одышки, кашля и снижения сатурации кислорода с признаками и симптомами, указывающими на прогрессирование инфекции нижних дыхательных путей. Лабораторная оценка показывает увеличение уровней воспалительных маркеров, таких как СРБ, ферритин и D-димер, что свидетельствует о воспалительной активности и протромботическом компоненте заболевания. Кроме того, КТ грудной клетки может продемонстрировать двусторонний периферический легочный инфильтрат в виде четко определенного паттерна «матового стекла», что указывает на развитие вирусной пневмонии.

Только у 5% пациентов заболевание прогрессирует до *третьей стадии: тяжелой пневмонии* с ухудшением респираторного состояния, гипоксемией и лихорадкой. С патофизиологической точки зрения эта фаза характеризуется гиперактивностью воспалительного иммунного ответа, способствующей цитокиновому «шторму», что приводит к гиперцитокинемии, в основном за счет ИЛ-6 и ИЛ-2 и ФНО- α .

Гиперцитокинемия вызывает повреждение эндотелия с последующей активацией каскада коагуляции, состояние гиперкоагуляции с тромбозомболическими осложнениями. Лабораторно эта стадия характеризуется цитопенией и повышенным содержанием D-димера. Развивается яркая киническая картина ОРДС. На КТ грудной клетки наблюдаются двусторонние помутнения в виде «матового стекла» легких с возможными сопутствующими очагами консолидации.

Следующее серьезное осложнение — *сепсис*, прогрессирующий до синдрома полиорганной недостаточности. Системное воспаление, вызванное SARS-CoV-2, а также гиперцитокинемия и гиперкоагуляция приводят к повреждению миокарда с повышением уровней тропонина и N-концевого прогормона натрийуретического пептида головного мозга (NT-proBNP) и, как следствие, к сердечно-сосудистым осложнениям.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

У пациентов с СД выявлен ряд особенностей, обуславливающих усиленные вирулентные свойства коронавирусной инфекции и влияющих на клиническое течение заболевания.

1. У пациентов с СД увеличено время выведения вируса.

2. Экспрессия АПФ2 повышена у пациентов с СД в поджелудочной железе, что объясняет гипергликемическую реакцию на фоне COVID-19 [9].

3. При СД отмечено повышение уровня фурина, который представляет собой мембраносвязанную протеазу 1 типа и участвует в проникновении и репликации вируса в клетках [9].

4. Хроническое метаболическое воспаление жировой ткани при СД опосредует повышенное содержание ИЛ-6 и СРБ. Это ускоряет цитокиновое воспаление на фоне вирусной инвазии. Клинически в наблюдательных исследованиях отмечено, что у пациентов с СД фаза цитокинового «шторма» начиналась через 24–48 часов от начала заболевания. Применение ингибиторов гиперактивного иммунного воспаления [9] рассматривается у пациентов с СД в качестве приоритетного лечения.

5. Больные СД имеют более высокие исходные концентрации ферритина сыворотки и D-димера, а также индекс свертывания, что обуславливает высокий риск гиперкоагуляционного синдрома

6. СД ассоциирован с высоким риском присоединения бактериальной инфекции. Быстрые выраженные уровни СРБ при появлении пневмонических очагов говорят о необходимости упреждения инфекционно-бактериального процесса.

В большинстве случаев у больных СД зафиксировано легкое течение COVID-19 (до 85%). В наблюдательных исследованиях [10] показано, что среднее время от появления первого симптома до госпитализации составляет примерно 10 дней (6–19). Сообщается о значительно более высокой частоте утомляемости и одышки у пациентов с СД, чем у лиц без него: 38,0% против 31,4% и 20,5% против 15,4% соответственно. Двустороннее поражение легких также регистрировалось чаще у больных СД.

По результатам лабораторных исследований, у пациентов с СД2 значительно чаще наблюдались лимфопения (44,5% против 32,6%) и высокое соотношение лейкоцитов (11,3% против 6,6%) в периферической крови, чем при отсутствии СД. Повышение уровней СРБ (57,0% против 42%), прокальцитонина (33,3% против 20,3%), D-димера (50,5% против 33,3%) также чаще обнаруживалось в группе СД2, чем в группе без диабета [10].

Как подтверждение гиперреактивности иммунной системы у пациентов с СД2 чаще встречались ОРДС (16,9% против 7,2%), острое повреждение сердца (7,3% против 3,0%), септический шок (3,8% против 1,0%) [10].

Наличие СД в анамнезе определяет не только клиническую картину, но и более интенсивное комплексное лечение. У пациентов с СД отмечена более высокая потребность в антибиотиках (61,3% против 56,9%), системных кортикостероидах (29,4% против 22,8%), гипотензивных препаратах (45,1% против 21,1%), а также им чаще требовались вазопрессорная поддержка (7,7% против 2,2%), ингаляция кислорода (76,9% против 61,2%), неинвазивная (10,2% против 3,9%) и инвазивная вентиляция (3,6% против 0,7%) легких [10].

В клинических исследованиях показано, что на тяжесть течения COVID-19 влияет не сам факт наличия СД, а степень его компенсации.

Гипергликемия стала сильным диагностическим и прогностическим фактором неблагоприятных исходов COVID-19. Вираз уровня гликемии порой является единственным первым симптомом вирусной инвазии. Гипергликемия на старте заболевания — неблагоприятный диагностический признак, она опосредует в дальнейшем среднетяжелое и тяжелое течение. Каждые 2 ммоль/л высокой гликемии при поступлении в стационар на 15% увеличивают риск тяжелого течения и продолжительность госпитализации примерно на сутки [11].

После анализа влияния гипергликемии на прогноз течения COVID-19 выявлено, что некомпенсированный СД (пациенты с исходным уровнем гликированного гемоглобина более 7,5%) [11] был ассоциирован с более тяжелым течением COVID-19 и высоким риском летального исхода (1,95 против 1,31 соответственно) [5].

В процессе лечения коронавирусной инфекции важно поддерживать целевые показатели гликемии. У больных с хорошо контролируемым гликемическим состоянием (гликемическая вариабельность в пределах 3,9–10 ммоль/л) заболевание было менее тяжелым и смертность среди них ниже, чем у лиц с гипергликемией более 10 ммоль/л.

Острая гипергликемия может привести к аномальному воспалительному и иммунному ответу, способствующему развитию и прогрессированию ОРДС у пациентов с COVID-19 [12].

Прогрессирование коронавирусной инфекции вызывает повышенную секрецию контринсулярных гормонов, глюкокортикоидов и катехоламинов, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови, его аномальной вариабельности и развитию диабетических осложнений. У пациентов с СД часто регистрируются диабетический кетоацидоз или гипертоническое гипергликемическое состояние [13].

Поэтому оптимальное управление гликемией имеет решающее значение для улучшения исхода COVID-19. Однако критическое состояние пациентов ограничивает применение ряда сахароснижающих препаратов (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Сахароснижающие препараты, при приеме которых на фоне лечения COVID-19 требуются контроль и наблюдение при сахарном диабете 2 типа
Antihyperglycemic agents, requiring control and monitoring of DM2 during COVID-19 management

Группы препаратов / Therapy groups	Преимущества / Advantage	Риски терапии / Risk of therapy	Легкое течение / Mild disease	Среднетяжелое течение / Moderate disease	Тяжелое течение, респираторная поддержка / Severe disease, respiratory support
Препараты сульфонилмочевины / Sulfonylureas	Нет / No	Риск гипогликемии, тромбоцитопении и лейкопении / Risk of hypoglycaemia, thrombocytopenia and leukocytopenia	Продолжить прием, контроль гликемии, СКФ / Continue medications, blood glucose control, GFR	Контроль гликемии, СКФ. / Blood glucose control, GFR. Отмена по показаниям / Discontinuation as indicated	Отмена / Discontinuation
Метформин / Metformin	Метформин обладает антипролиферативным и иммуномодулирующим действием за счет ингибирования протеинкиназы / Metformin is an antiproliferative and immunomodulating agent as it inhibits protein kinases	Лактатацидоз. / Lactic acidosis. Дыхательная недостаточность, СН, почечная недостаточность / Respiratory distress, CF, renal insufficiency	Продолжение терапии / Continue therapy	Отмена / Discontinuation	Отмена / Discontinuation
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа / Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors	Нет / No	Кетоацидоз, дегидратация / Ketoacidosis, dehydration	Отмена / Discontinuation	Отмена / Discontinuation	Отмена / Discontinuation

Группы препаратов / Therapy groups	Преимущества / Advantage	Риски терапии / Risk of therapy	Легкое течение / Mild disease	Среднетяжелое течение / Moderate disease	Тяжелое течение, респираторная поддержка / Severe disease, respiratory support
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа / Glucagon-like peptide-1 receptor agonists	Нет риска гипогликемий / No risk of hypoglycaemia	Диспепсические явления (тошнота, рвота). / Dyspepsia (nausea, vomiting). Риск аспирационной пневмонии. / Risk of aspiration pneumonia. Лираглутид увеличивает экспрессию АПФ2 / Liraglutide boosts ATE2 expression	Следить за симптомами / Symptoms monitoring	Следить за симптомами, отмена по показаниям / Symptoms monitoring, discontinuation as indicated	Отмена / Discontinuation
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа / DPP4 inhibitors	Ингибирует репликацию вируса. / Virus replication inhibition. Снижает уровень интерлейкина 6 / Interleukin-6 level reduction	Нет / No	Продолжить / Continue	Продолжить / Continue	Отмена / Discontinuation
Тиазолидиндионы / Thiazolidinediones	Нет / No	Риск декомпенсации СН. / Risk of CF decompensation. Увеличивают риск пневмонии за счет увеличения экспрессии рецепторов к АПФ2 / Increases the risk of pneumonia due to increase in ATE2 receptor expression	Продолжить / Continue	Отмена / Discontinuation	Отмена / Discontinuation
Инсулин / Insulin	Высокая эффективность на любой стадии заболевания, обладает сахароснижающим эффектом и безопасен под контролем гликемии / Highly efficient at any stage of disease, possesses antihyperglycemic effect and safe for blood glucose monitoring	Гипогликемии / Hypoglycaemia	Контроль гликемии по показаниям / Blood glucose monitoring as indicated	Базис-болюсная терапия по показаниям / Basal-bolus therapy as indicated	Непрерывное внутривенное введение / Continuous intravenous administration

Примечание: АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность.

Note. ATE2 = angiotensin transforming enzyme 2; GFR = glomerular filtration rate; CF = cardiac failure.

САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И COVID-19

На старте изучения заболевания в связи с поражением альвеолярных клеток, развитием дыхательной недостаточности и быстрого прогрессирования пневмонии было рекомендовано ограничение приема метформина. По мере получения новой информации у метформина выявлены иммуномодулирующие свойства, а также возможность предотвращать проникновение вируса в клетки-мишени [14]. Поэтому продолжение его приема на начальных стадиях заболевания является предпочтительным. Абсолютным противопоказанием для назначения метформина остается крайне тяжелое состояние пациентов с сопутствующим сепсисом или тяжелыми нарушениями функции печени и почек.

В группу небезопасных препаратов попали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) в связи с риском развития эугликемического кетоацидоза и дегидратации. Наиболее опасен прием иНГЛТ2 для пациентов, у которых назначение данной терапии изначально было необоснованно. В связи с риском дегидратации на фоне гипертермии прием иНГЛТ2 необходимо отменить уже на старте заболевания.

Препараты из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (агГПП-1) ограничены в применении в связи с развитием диспепсических явлений: тошноты, рвоты. Для уменьшения риска дегидратации пациентам рекомендовано их отменить [14].

Наиболее нейтральными оказались ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (идПП4) и препараты сульфонилмоче-

вины. Они стали альтернативными средствами контроля гликемии при необходимости отмены ИНГЛТ2 или метформина.

Безопасной и эффективной остается инсулинотерапия. Однако следует учитывать риски гипогликемии и проводить тщательный контроль гликемии.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ПОДХОД И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Ряд вышеперечисленных особенностей фактически формирует этапы диагностических мероприятий, медикаментозные подходы и варианты терапии для пациентов с СД, а также диктует правила контроля и коррекции гликемии на фоне течения COVID-19 (табл. 2).

Терапевтические алгоритмы ведения пациентов с СД и COVID-19 включают в себя противовирусную терапию, коррекцию гиперкоагуляции, контроль гипериммунной реакции и назначение упреждающей антибактериальной терапии по показаниям.

При легком течении коронавирусной инфекции пациент с СД изолируется и продолжает лечение амбулаторно. Большинство больных с легким течением инфекции и целевыми показателями углеводного обмена могут продолжать прием своей стандартной схемы антигипергликемических препаратов [9].

Особенности лечения в амбулаторных условиях

1. Целевая гликемия соответствует утвержденным индивидуальным показателям, согласно правилам общепринятой клинической практики.
2. Следует рекомендовать контролировать гликемию каждые 4–6 часов.
3. Больному нужно увеличить объем потребляемой жидкости до 2–3 литров в сутки с учетом сопутствующих заболеваний, не менее 100 мл жидкости каждый час.
4. Пациенту необходимо рационализированное и сбалансированное питание, достаточное потребление калорий, дробное употребление углеводов. Не голодать.
5. К терапии следует добавить энтеросорбенты (при невыраженной интоксикации, диспепсических явлениях).

6. Необходимо продолжить ранее назначенное лечение СД с учетом профиля безопасности принимаемых препаратов.

7. Их всех сахароснижающих препаратов рекомендовано отменить ИНГЛТ2 из-за риска обезвоживания и зугликемического кетоацидоза.

8. Нужно продолжить лечение метформином. Дозы других сахароснижающих средств, таких как препараты сульфонилмочевины и инсулин, могут быть изменены в зависимости от уровня глюкозы в крови.

9. Необходимо информировать пациента, что нельзя корректировать и/или отменять самостоятельно компоненты сахароснижающей терапии.

10. При гликемии выше 13–15 ммоль/л показаны коррекция сахароснижающей терапии, контроль содержания кетонов в моче.

Пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 имеют риск декомпенсации СД. Госпитализация показана всем больным СД со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. Каждому пациенту, доставленному в приемное отделение стационара, следует провести КТ органов грудной клетки для диагностики пневмонии вирусного генеза.

Особенности лечения

при среднетяжелом течении COVID-19 [15]

1. ВАЖНО! Выраж уровня гликемии и выраженная инсулинорезистентность являются предикторами развития тяжелого течения коронавирусной инфекции. Это определяет необходимость раннего перевода на инсулинотерапию.
2. Целевой уровень гликемии определяется тяжестью состояния пациента и течением заболевания. При среднетяжелом течении COVID-19 целевой уровень гликемии — 6,1–10,0 ммоль/л.
3. Контроль гликемии проводится каждые 2–4 часа, контроль содержания кетонов в моче — 1–2 раза в день.
4. С первого дня пребывания в стационаре — ежедневный контроль кислотно-щелочного состояния, уровней лактата, СРБ, ИЛ-6, D-димера, ферритина.
5. Регидратационная инфузионная терапия.
6. Отменить ИНГЛТ-2, арГПП-1, метформин.

Таблица 2 / Table 2

Целевые показатели гликемического контроля Blood glucose control targets

Течение COVID-19 / COVID-19 severity	Кратность контроля / Frequency of monitoring	Гликемия натощак, ммоль/л / Fasting glucose, mmol/L	Постприандиальная гликемия, ммоль/л / Postprandial blood glucose, mmol/L
Легкое / Mild	Каждые 6 часов / Once every 6 hours	4,4–6,1 <i>Целевые уровни гликемии согласно выставленным целевым уровням общепринятой клинической практики / Target glucose levels as per generally accepted clinical targets</i>	6,1–7,8 <i>Целевые уровни гликемии согласно выставленным целевым уровням общепринятой клинической практики / Target glucose levels as per generally accepted clinical targets</i>
Средней тяжести / Moderate	Каждые 4 часа / Once every 4 hours	6,1–7,8	7,8–10,0
Тяжелое / Severe	Каждые 2–4 часа / Once every 2–4 hours	6,1–7,8	7,8–10,0
Критическое / Critical	Каждые 2–4 часа, при гликемии выше 13,0 ммоль/л — каждый час / Once every 2–4 hours; if blood glucose is over 13.0 mmol/h — hourly	7,8–10,0	7,8–13,9

7. Возможно продолжить прием препаратов сульфонилмочевины, иДПП4 с учетом профиля безопасности.

8. При гликемии выше 15,0 ммоль/л нужно добавить инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный) или аналог инсулина длительного действия.

9. При стойком повышении гликемии выше 15,0 ммоль/л более 24 часов показан перевод на базис-болюсную инсулинотерапию.

10. При назначении специфической терапии COVID-19 (противовирусной, иммуномодулирующей), а также антибактериальной при присоединении вторичной инфекции необходимо учитывать их побочные эффекты и влияние на течение СД, а также на особенности гликемического контроля.

Тяжелое течение COVID-19 характеризуется прогрессирующим дыхательной, а в дальнейшем и полиорганной недостаточности. В этом случае проводится лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с респираторной, нутритивной и, по показаниям, вазопрессорной поддержкой. Ведение таких пациентов с СД имеет ряд особенностей [16].

1. При тяжелом течении COVID-19 целевой уровень гликемии может быть 7,8–11,9 ммоль/л.

2. Контроль гликемии проводится ежедневно при показателях выше 13,0 ммоль/л или каждые 3 часа при значениях ниже 13,0 ммоль/л.

3. Контроль содержания кетонов в моче — 2 раза в день.

4. Контроль концентраций электролитов крови и лактата, газообмена, pH — 2 раз в день.

5. Отменяются все ранее принимаемые сахароснижающие препараты.

6. Все пациенты переводятся на подкожное или в/в введение инсулина [16].

7. Проводится инфузионная дезинтоксикационная терапия.

8. При назначении специфического лечения COVID-19 (антибактериального, терапии моноклональными антителами и глюкокортикоидами), а также при высоком риске сепсиса необходимо учитывать влияние лечения и тяжелых осложнений на течение СД и на особенности гликемического контроля.

Кроме контроля гликемического статуса, у больного проводится основная терапия, направленная на элиминацию вируса и на борьбу с осложнениями коронавирусной инфекции.

Всем пациентам с СД требуется медикаментозное лечение, согласно стадиям заболевания:

- 1) симптоматическая терапия;
- 2) противовирусная терапия;
- 3) терапия для коррекции гипериммунного статуса;
- 4) антикоагулянтная терапия (табл. 3) [16];
- 5) превентивная антибактериальная терапия (по показаниям) [17] (табл. 4).

Таблица 3 / Table 3

Антикоагулянты для лечения COVID-19 Anticoagulants for COVID-19 therapy

Препараты / Medications	Профилактические дозы / Preventive doses	Промежуточные дозы / Intermediate doses	Лечебные дозы / Therapeutic doses
Нефракционированный гепарин / Unfractionated heparin	Подкожно 5000 ЕД 2–3 раза/сут / 5,000 units 2–3 times OD SC	Подкожно 7500 ЕД 2–3 раза/сут / 7,500 units 2–3 times OD SC	Внутривенная инфузия оптимальна под контролем анти-Ха активности (активированное частичное тромбопластиновое время способно повышаться при COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях — в/в болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч / IV infusion is optimal if monitored with the help of anti-Xa activity (A-PPT can increase during COVID-19, therefore, it can be unreliable). Initial dose for venous thromboembolic events: bolus IV 80 U/kg (max. 5,000 units) and infusion at initial rate of 18 U/kg
Далтепарин натрия / Dalteparin sodium	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут / 5,000 anti-Xa IU OD SC	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут / 5,000 anti-Xa IU BID SC	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут / 100 anti-Xa IU/kg BID SC
Надропарин кальция / Nadroparin calcium	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤ 70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела > 70 кг / 3,800 anti-Xa IU (0.4 mL) OD SC if body weight is ≤ 70 kg or 5,700 anti-Xa IU (0.6 mL) OD SC if body weight is > 70 kg	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут / 5,700 anti-Xa IU (0.6 mL) BID SC	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут / 86 anti-Xa IU/kg BID SC

Препараты / Medications	Профилактические дозы / Preventive doses	Промежуточные дозы / Intermediate doses	Лечебные дозы / Therapeutic doses
Эноксапарин натрия / Enoxaparin sodium	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут / 4,000 anti-Ха IU (40 mg) OD SC	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут / 4,000 anti-Ха IU (40 mL) BID SC; possible dose increase to 50 IU (0.5 mg)/kg BID	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут / 100 anti-Ха IU (1 mg)/kg BID SC; if creatinine clearance is 15/20 mL/min – 100 anti-Ха IU (1 mg)/kg OD
Парнапарин натрия / Parnaparin sodium	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут / 0.3 mL (3,200 anti-Ха IU) or 0.4 mL (4,250 anti-Ха IU) OD SC	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут / 0.3 mL (3,200 anti-Ха IU) BID SC	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут / 0.6 mL (6,400 anti-Ха IU) BID SC
Бемипарин натрия / Bemiparin sodium	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут / 5,000 anti-Ха IU OD SC	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут / 3,500 anti-Ха IU OD SC	–
Фондапаринукс натрия / Fondaparinux sodium	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут. При клиренсе креатинина 20–50 мл/мин 1,5 мг 1 раз/сут / 2.5 mg OD SC. If creatinine clearance is 20–50 mL/min, 1.5 mg OD		Лечение тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии: 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50–100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг / Therapy for deep venous thrombosis/pulmonary embolism: 5 mg OD if body weight is below 50 kg; 7.5 mg OD if body weight is 50–100 kg; 10 mL OD if body weight is over 100 kg

Таблица 4 / Table 4

Схемы антибактериальной терапии, применяемые у пациентов с сахарным диабетом
Antibacterial therapy regimens used for DM patients

В терапевтическом отделении / Medical floor	В отделении реанимации и интенсивной терапии / A&E
Ингибиторозащищенный пенициллин (амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 р/сут в/в или ампициллин/сульбактам 1,5–3 г 3–4 р/сут в/в, в/м) или ингибиторозащищенный цефалоспориин III поколения (цефотаксим/сульбактам 1,5–3 г 3–4 р/сут в/в или цефтриаксон/сульбактам 1,5–3 г 1–2 р/сут в/в) / Inhibitor-protected penicillin (amoxicillin/clavulanate 1.2 g TID IV, or ampicillin/sulbactam 1.5–3 g TID or QID IV, IM), or inhibitor-protected 3-rd generation cephalosporin (cefotaxime/sulbactam 1.5–3 g TID or QID IV or ceftriaxone/sulbactam 1.5–3 g OD or BID IV)	Цефтаролин 600 мг 2 р/сут в/в, или ингибиторозащищенный цефалоспориин (цефепим/сульбактам 2–4 г 2 р/сут в/в, или цефотаксим/сульбактам 1,5–3 г 3–4 р/сут в/в, или цефтриаксон/сульбактам 1,5–3 г 1–2 р/сут в/в), или карбапенем I группы (эртапенем 1 г раз/сут в/в) / Ceftaroline 600 mg BID IV, or inhibitor-protected cephalosporin (cefepime/sulbactam 2–4 g BID IV, or cefotaxime/sulbactam 1.5–3 g TID or QID IV, or ceftriaxone/sulbactam 1.5–3 g OD or BID IV), or group I carbapenem (ertapenem 1 g OD IV)
Антипневмококковый фторхинолон: левофлоксацин 500 мг 1 р/сут <i>per os</i> , в/в или моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут <i>per os</i> , в/в / Antipneumococcal fluoroquinolone: levofloxacin 500 mg OD <i>per os</i> , IV, or moxifloxacin 400 mg OD <i>per os</i> , IV	Антипневмококковый фторхинолон: левофлоксацин 500 мг 2 р/сут в/в или моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут в/в / Antipneumococcal fluoroquinolone: levofloxacin 500 mg BID, IV, or moxifloxacin 400 mg OD, IV

На стадии вирусной инвазии и инкубационного периода показано назначение противовирусной и симптоматической жаропонижающей терапии с адекватной гидратацией организма.

В настоящее время следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19. К ним относятся фавипиравир, ремдесивир, умифеновир [16]. Согласно современным представлениям о патогенезе COVID-19, применение препаратов, рекомендуемых для этиотропной терапии, целесообразно начинать не позднее 7–8-го дня от начала болезни (появления первых симпто-

мов). Проведение противовирусной терапии допустимо как в амбулаторных условиях, так и в стационаре.

Среди препаратов, применяющихся для лечения COVID-19, следует отметить противомаларийное средство гидроксихлорохин. Он был эффективен у пациентов с легкой и среднетяжелой формой COVID-19 при назначении в течение первых 3–5 дней заболевания. Использование гидроксихлорохина у пациентов с тяжелым течением заболевания неэффективно [15].

С момента подтверждения вирусной инвазии всем пациентам с СД показано назначение антикоагулянтов в терапевти-

ческих дозах в силу высокого протромбогенного риска у таких больных. Амбулаторно назначаются пероральные антикоагулянты из-за простоты приема таблетированных форм (ривароксабан или дабигатрана этексилат).

При амбулаторном назначении антикоагулянтов следует уделять особое внимание наличию противопоказаний (прежде всего, выраженной почечной недостаточности) и оценке риска кровотечений. Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 неясна, и, по-видимому, оно может продолжаться до 30 суток в зависимости от динамики клинического состояния пациента [16]. Контроль тромбогенности и риска тромботических осложнений проводится по уровням D-димера и фибриногена, по протромбиновому времени и количеству тромбоцитов.

Больные со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания подлежат обязательной госпитализации. Следует помнить, что у пациентов с СД при прогрессировании заболевания быстрее начинается цитокиновый «шторм». С первого дня госпитализации у пациентов с СД ежедневно должны проводиться контроль активности воспалительного процесса (общего клинического анализа крови, уровней СРБ, D-димера, ферритина, ИЛ-6) и динамическая оценка рентгенологического статуса.

У больных СД продолжают этиотропное и антикоагулянтное лечение с переводом на парентеральные схемы введения.

При подозрении на гиперцитокинемию и поражение паренхимы легких более 50% показано назначение препаратов-корректоров гипериммунного статуса: ингибиторов рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба (сарилумаба) или ингибиторов ИЛ-1 β (канакинумаба).

Показателями агрессивности провоспалительных цитокинов являются [16]:

- SpO₂ \leq 93%, одышка в покое;
- температура тела $>$ 38°C в течение 5 дней или возобновление лихорадки на 5–10-й день болезни после «светлого промежутка»;
- уровень СРБ \geq 9N или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й день заболевания;
- число лейкоцитов $<$ 3,0 \times 10⁹/л;
- абсолютное число лимфоцитов $<$ 1,0 \times 10⁹/л;
- уровень ферритина в крови \geq 250 нг/мл;
- уровень ИЛ-6 $>$ 40 пк/мл.

При применении тоцилизумаба у пациентов с СД развивается инсулинорезистентность, требующая увеличения доз инсулина в 2–3 раза от исходных. Необходимо помнить, что при назначении вышеперечисленных генно-инженерных биологических препаратов повышается риск вторичной бактериальной инфекции. Сочетанное назначение данной терапии с антибактериальными препаратами для пациентов с СД является патогенетически оправданным в связи с двойным риском присоединения бактериального компонента.

Однако наибольшую эффективность показали глюкокортикостероиды (ГКС). Они угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентраций которых в рамках цитокинового «шторма» ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС. Для проявления полного эффекта ГКС необходимо несколько часов [16].

Не рекомендуется использовать ГКС для лечения легкой и умеренной форм COVID-19, в том числе в амбулаторных условиях. Наибольшую и доказанную эффективность препараты показали при лечении пациентов в отделениях интенсивной терапии на фоне респираторной поддержки.

Внутривенное введение дексаметазона больным при респираторной поддержке значимо снижало риск смертельного исхода. Их применение показано также в сочетании с ингибиторами рецептора ИЛ-6 и ИЛ-1 β .

Максимальная доза ГКС применяется в течение 3–4 суток, а затем снижается при стабилизации состояния (купировании лихорадки, уменьшении концентраций СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы в крови). Снижение дозы ГКС начинается при условии уменьшения уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15% [15].

Применение ГКС у пациентов с СД влечет за собой гипергликемические реакции, в связи с чем повышение доз инсулина является ожидаемым и обязательным компонентом терапевтического вмешательства.

В период реконвалесценции после двукратного подтверждения отсутствия элиминации вируса для пациентов с СД необходимо предусмотреть наблюдение специалистами узкого профиля. Больные должны быть обеспечены сахароснижающими препаратами и инсулином на весь период амбулаторного долечивания и соблюдения режима изоляции.

После выписки из стационара пациенты получают ряд рекомендаций для выполнения на амбулаторном этапе наблюдения.

Сахароснижающая терапия

1. Большинство пациентов выписываются из стационара с назначением базис-болюсной инсулинотерапии. Инсулинорезистентность и необходимость высоких доз инсулина могут сохраняться до 14–45 дней после выписки.

2. Через 7–14 дней после выписки показано возобновление приема метформина для снижения инсулинорезистентности и потребности в инсулине.

3. Применение и возобновление приема иНГЛТ2 может быть отсрочено до 30 дней в связи с высоким риском кетоацидоза.

4. Пациенты должны наблюдаться эндокринологом в динамическом режиме для своевременной коррекции терапии: перевода на комбинированные схемы лечения (пероральные сахароснижающие препараты + базальный инсулин) или возобновления пероральной сахароснижающей терапии с полной отменой инсулина.

Антибактериальная терапия прекращается согласно приемлемой схеме. Чаще всего из-за длительности лечения в стационарных условиях прием антибиотиков длится только во время пребывания в стационаре.

Антикоагулянтная терапия

1. После выписки пациентов из стационара антикоагулянтная терапия в качестве продленной профилактики может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбозомболических осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям. Продленная профилактика осуществляется в течение 14 дней после выписки из стационара. Имеется доказательная база для профилактических доз эноксапарина и ривароксабана как антикоагулянтов для продленной профилактики.

2. Пациенты пожилого возраста, больные, лечившиеся в блоке интенсивной терапии, с активным злокачественным новообразованием, тромбозомболией легочной артерии в анамнезе, сохраняющимся выраженным ограничением подвижности, концентрацией D-димера в крови $>$ 2 раз выше верхней границы нормы остаются кандидатами для более продолжительной профилактики — до 30–45 дней после выписки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД является одним из факторов риска тяжелого течения и смерти при COVID-19, поэтому пациенты с СД требуют особого внимания и своевременной адекватной помощи как

на амбулаторном этапе, так и в стационаре. Не менее важна организация долгосрочного наблюдения за больными СД после перенесенного COVID-19 для снижения риска связанных с диабетом осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020; 141(20): 1648–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
2. Zhu L., She Z.G., Cheng X. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020; 31(6): 1068–77.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
3. Roncon L., Zuin M., Rigatelli G. et al. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J. Clin. Virol*. 2020; 127: 104354. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104354
4. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323(20): 2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
5. Jeong I.-K., Yoon K.H., Lee M.K. Diabetes and COVID-19: global and regional perspectives. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 166: 108303. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108303
6. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
7. Suleyman G., Fadel R.A., Malette K.M. et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA Netw. Open*. 2020; 3(6): e2012270. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270
8. Guo W., Li M., Dong Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020; e3319. DOI: 10.1002/dmrr.3319
9. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A. et al. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab. Syndr*. 2020; 14(4): 303–10. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.004
10. Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L. et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? *Diabetes Care*. 2020; 43(7): 1408–15. DOI: 10.2337/dc20-0723
11. Bode B., Garrett V., Messler J. et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J. Diabetes Sci. Technol*. 2020; 14(4): 813–21. DOI: 10.1177/1932296820924469
12. Goyal A., Gupta S., Gupta Y. et al. Proposed guidelines for screening of hyperglycemia in patients hospitalized with COVID-19 in low resource settings. *Diabetes Metab. Syndr*. 2020; 14(5): 753–6. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.039
13. Li J., Wang X., Chen J. et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes. Metab*. 2020; 22(10): 1935–41. DOI: 10.1111/dom.14057
14. Chen Y., Yang D., Cheng B. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care*. 2020; 43(7): 1399–407. DOI: 10.2337/dc20-0660
15. Cure E., Cumhur Cure M. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab. Syndr*. 2020; 14(4): 405–6. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.024
16. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 08.02.2021. Версия 10. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 260 с. [Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alexeeva E.I. et al. Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and management of the novel coronavirus infection (COVID-19)" 08/02/2021. Revision 10. M.: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 260 p. (in Russian)]
17. Feldman E.L., Savelieff M.G., Hayek S.S. et al. COVID-19 and diabetes: a collision and collusion of two diseases. *Diabetes*. 2020; 69(12): 2549–65. DOI: 10.2337/dbi20-0032

Поступила / Received: 18.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 29.03.2021



Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа и новые возможности первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа

Ю.Ш. Халимов, П.В. Агафонов, В.Г. Кузьмич, В.В. Салухов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить механизмы системного и кардиопротективного действия агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (АргПП-1), описать их эффективность и роль в системе первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) по результатам анализа крупных рандомизированных клинических исследований кардиоваскулярной безопасности, представленных в базах данных PubMed, Cochrane Library, Google Scholar.

Основные положения. По результатам клинических исследований показана способность препаратов АргПП-1 оказывать значимое положительное влияние на уровни гликированного гемоглобина и холестерина липопротеинов низкой плотности, систолическое артериальное давление, массу тела, а для некоторых представителей данной группы препаратов — значительно снижать частоту наступления первичной комбинированной сердечно-сосудистой точки ЗР-МАСЕ независимо от наличия в анамнезе пациентов сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение. АргПП-1 обладают доказанными преимуществами в отношении влияния на сердечно-сосудистые исходы. Это определяет их приоритетное использование в современных алгоритмах терапии пациентов с СД2. Применение АргПП-1 может существенно увеличить эффективность не только вторичной, но и первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, сердечно-сосудистые осложнения, первичная и вторичная профилактика.

Вклад авторов: Халимов Ю.Ш. — создание концепции обзора, сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Агафонов П.В., Кузьмич В.Г., Салухов В.В. — сбор и обработка материалов, написание текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г., Салухов В.В. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа и новые возможности первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 21–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-21-29

Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and New Opportunities in Primary Prevention of Cardiovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Yu.Sh. Khalimov, P.V. Agafonov, V.G. Kuzmich, V.V. Salukhov

S.M. Kirov Military Medical Academy (a Federal Government-funded Military Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Defense; 6 Academician Lebedev St., St. Petersburg, Russian Federation 194044

ABSTRACT

Objective of the Review: To present mechanisms of system and cardioprotective action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 receptor agonists); to describe their efficiency and role in primary prevention of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) following large randomised clinical cardiovascular safety trials from PubMed, Cochrane Library, Google Scholar.

Халимов Юрий Шавкатович — д. м. н. профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7315-6746. <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275X>. E-mail: yushkha@gmail.com

Агафонов Павел Владимирович (автор для переписки) — к. м. н., докторант при кафедре военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3303-4786. <https://orcid.org/0000-0003-4934-320X>. E-mail: agafonov23@yandex.ru

Кузьмич Владимир Геннадьевич — к. м. н., доцент кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7135-6357. <https://orcid.org/0000-0001-7754-3634>. E-mail: q-zmich1978@mail.ru

Салухов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор, начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4531-6011. <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>. E-mail: kuperit@mail.ru



Key Points. Clinical trials showed that GLP-1 receptor agonists can have marked positive effect for glycated haemoglobin and low-density lipoprotein cholesterol levels, systolic blood pressure, body weight, and some drugs from this group can significantly reduce the rate of primary composite cardiac end point 3P-MACE, irrespective of history of cardiovascular diseases.

Conclusion. GLP-1 receptor agonists exhibit proven advantages for cardiovascular outcomes. Therefore, they are drugs of choice in therapies of DM2 patients. GLP-1 receptor agonists can increase the efficiency of not only secondary, but also primary prevention of cardiovascular complications.

Keywords: diabetes mellitus, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, cardiovascular complications, primary and secondary prevention.

Contributions: Khalimov, Yu.Sh. — concept of review; collection and processing of materials; article preparation and editing; review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Agafonov, P.V., Kuzmich, V.G. and Salukhov, V.V. — collection and processing of materials, article preparation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V., Kuzmich V.G., Salukhov V.V. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and New Opportunities in Primary Prevention of Cardiovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2021; 20(2): 21–29. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-21-29

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой одно из самых серьезных неинфекционных заболеваний, оно характеризуется высокой распространенностью, значительной частотой сосудистых осложнений, а также широким спектром сопутствующей патологии [1]. СД2 в мире в среднем страдают 8,5% взрослой популяции, а в некоторых странах (например, в США) этот показатель достигает более 12%¹ [2]. По данным Всероссийского эпидемиологического исследования NATION, в настоящее время СД2 в России диагностирован у более 6 млн человек. Результаты исследования также показали, что 54% больных, которые имеют данное заболевание, о нем не знают, а у каждого пятого жителя нашей страны отмечаются нарушения углеводного обмена, угрожающие развитием СД2 [3].

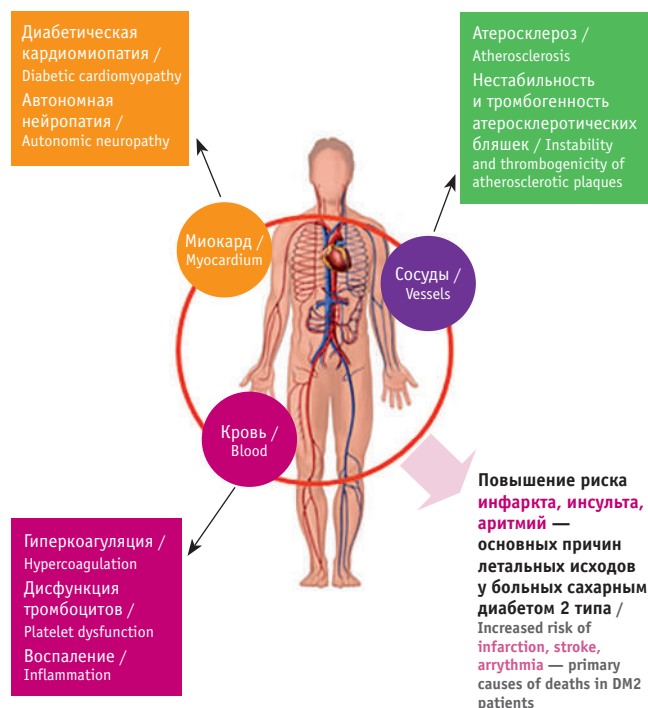
Количество пациентов с СД2 непрерывно растет. В связи со старением глобальной популяции и увеличением распространенности таких факторов риска, как низкая физическая активность и неправильное питание, ожидается, что к 2045 г. число больных СД2 в мире увеличится до 700 млн человек [2].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА КАК ОСНОВНОЙ ФАКТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Развитие СД2 вызывает 2–4-кратное увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прежде всего ИБС, мозгового инсульта и гипертонической болезни [4, 5]. В свою очередь, даже умеренное повышение АД у мужчин молодого возраста является негативным фактором, способствующим трансформации функциональных изменений сосудов в органические с последующим формированием АГ как самостоятельной нозологической формы [6]. АГ приводит к атеросклеротическому поражению брахиоцефальных артерий с увеличением размеров комплекса интима-медиа и артерий почек, а при сопутствующем СД2 процесс формирования генерализованного атеросклероза значительно ускоряется [7, 8].

У больных СД2, помимо общепопуляционных факторов риска ССЗ (таких как АГ, дислипидемия, гиперкоагуляция, курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, менопауза и низкая физическая активность), имеются специфические факторы риска: гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность. Сочетание общих и специфических факторов у больных СД2 создает предпосылки для большей уязвимости системы кровообращения и развития ее патологии (рис. 1).

Рис. 1. Уязвимость сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете 2 типа (по данным [9])
Fig. 1. Cardiovascular vulnerability in type 2 diabetes mellitus (according to [9])

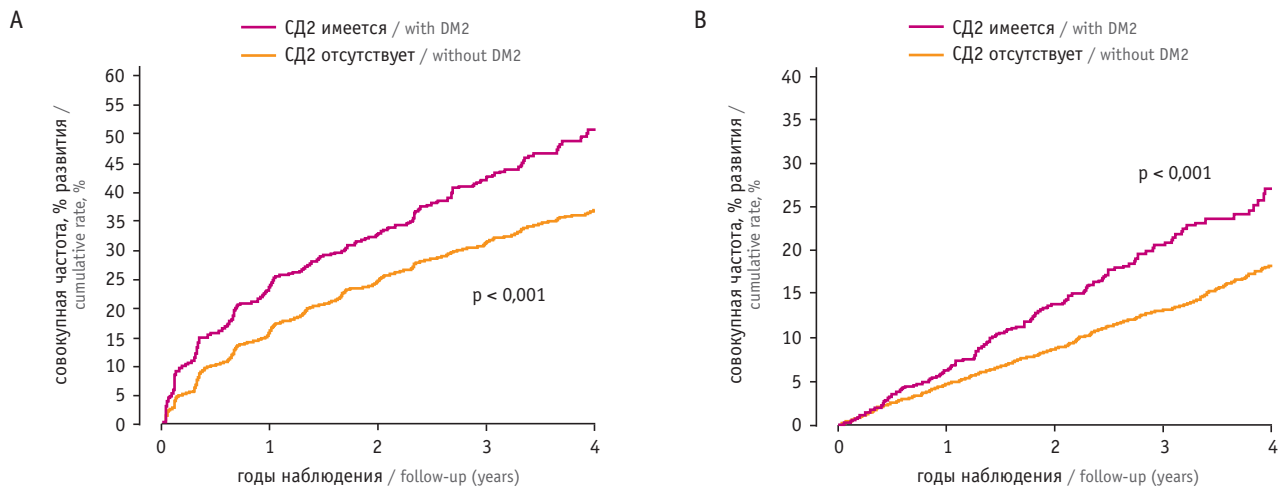


Установлено, что до 80% пациентов с СД2 погибают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Ожидаемая продолжительность жизни у мужчин 60 лет, страдающих СД2, оказалась на 6–12 лет меньше, чем у их сверстников с нормальным состоянием углеводного обмена, что объясняется главным образом увеличением риска сердечно-сосудистой смерти на 58% [10]. По результатам исследования SOLVD-P (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), наличие СД2 четко сопряжено с повышением риска таких сердечно-сосудистых исходов, как ХСН или сердечно-сосудистая смерть, а также смерть от ЛХБ (рис. 2).

Серьезной проблемой современной диабетологии остается эффективное управление комплексом факторов сердечно-сосудистого риска. За последние годы у пациентов с СД2

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2019. URL: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf (дата обращения — 05.04.2021); U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report 2020. Estimates of diabetes and its burden in the United States. 2020. URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> (дата обращения — 05.04.2021).

Рис. 2. А — риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), госпитализации по поводу ХСН или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с/без сахарного диабета 2 типа (СД2); В — риск смерти от любых причин у пациентов с/без СД2 (по данным [11])
 Fig. 2. A: risk of chronic cardiac failure (CCF), hospitalisation for CCF or cardiovascular death in patients with/without DM2; B: risk of death from any cause in patients with/without DM2 (according to [11])



несколько улучшился контроль гликемии, АД и показателей липидного профиля. Это привело к сокращению числа ССО и микрососудистых осложнений, а также повысило продолжительность жизни населения. Вместе с тем, по результатам проведенного в 2018 г. в России исследования, целевые значения гликированного гемоглобина (HbA1c) на уровне менее 7% зарегистрированы лишь у 52% пациентов [12].

Сходные данные получены в ходе популяционного исследования 2020 г. в США: у 50% больных СД2 содержание HbA1c составило $\geq 7\%$ [13].

Недостаточно эффективное управление комплексом факторов сердечно-сосудистого риска подтверждается и в норвежском регистре с участием 9342 пациентов в возрасте 18 лет и старше, страдающих СД2 на протяжении ≥ 6 месяцев и получающих амбулаторное лечение у 281 врача общей практики. Целевые значения HbA1c ($\leq 7,0\%$) были достигнуты у 64%, целевые значения АД ($\leq 135/80$ мм рт. ст./ $\leq 140/85$ мм рт. ст. при использовании/не использовании антигипертензивной терапии) — у 50%, а целевые значения холестерина ЛПНП ($\leq 1,8$ ммоль/л при наличии ССЗ, $\leq 2,5/\leq 3,5$ ммоль/л при отсутствии ССЗ и использовании/не использовании гиполипидемической терапии) — у 52% обследованных участников. При этом доля пациентов, достигших всех трех целевых показателей, оказалась крайне низкой — всего 17% [14].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПРЕПАРАТАМИ ИЗ ГРУППЫ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 ТИПА С УЧЕТОМ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Исследования последних лет показали различное влияние отдельных классов сахароснижающих препаратов на наиболее частые заболевания сердечно-сосудистой системы и их осложнения. Так, длительное применение традиционных противодиабетических препаратов у пациентов с СД2 сопровождается постепенным снижением функции β -клеток и ухудшением показателей гликемии, что создает

предпосылки для прогрессирования поздних диабетических осложнений.

Серьезным препятствием на пути снижения риска ССО у больных, получающих инсулинотерапию, является высокая частота таких нежелательных явлений, как гипогликемия и увеличение массы тела, что может приводить к росту числа острых сердечно-сосудистых событий.

Эти обстоятельства были учтены в решении Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США 2008 г. касательно повышения требований к регистрации новых антигипергликемических препаратов, которые должны не только снижать уровень гликемии, но и обладать безопасным кардиологическим профилем².

В соответствии с современными отечественными клиническими рекомендациями, для улучшения качества лечения пациентов с СД2 и сопутствующими ССЗ целесообразно применять противодиабетические препараты, обеспечивающие снижение сердечно-сосудистого риска. Эта цель может быть достигнута не только за счет контроля углеводного обмена при минимальном риске развития гипогликемий, но и благодаря плейотропным эффектам в виде дополнительного снижения массы тела, АД, улучшения показателей липидного спектра, а также положительного влияния на миокард, почки и артериальное сосудистое русло. Результатом такого подхода станет улучшение клинических исходов лечения пациентов с СД2 — уменьшение смертности, частоты инфарктов и инсультов, госпитализаций и т. д.

Новые требования, предъявляемые к сахароснижающим препаратам, привели к инициации множества крупных рандомизированных исследований, направленных на изучение сердечно-сосудистой безопасности новых лекарственных препаратов для лечения СД2. Одной из таких групп препаратов, относящихся к инкретиновым, стали агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (АргПП-1), которые, кроме надежного антигипергликемического действия, продемонстрировали выраженные кардио- и нефропротективные свойства [13, 15].

² U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, December 2008. URL: <https://www.fda.gov/media/71297/download> (дата обращения — 15.02.2021).

В настоящее время АрГПП-1 рассматривают как возможные препараты первой линии в стартовой терапии СД2, в том числе в комбинации с другими антигипергликемическими средствами³. Механизм действия АрГПП-1 включает активизацию функции β-клеток поджелудочной железы за счет стимуляции транскрипции гена инсулина, а также экспрессии матричной РНК внутриклеточных переносчиков глюкозы — глюкокиназы и GLUT2, которые обеспечивают периферическую утилизацию глюкозы. АрГПП-1 стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляют апоптоз β-клеток, вызывая их гипертрофию и пролиферацию (на животных моделях), а также активизируют дифференцировку и неогенез β-клеток из эпителиальных клеток-предшественников. Кроме того, АрГПП-1 снижают секрецию глюкагона как за счет прямого воздействия на панкреатические α-клетки, так и путем увеличения секреции соматостатина, что приводит к подавлению продукции и высвобождения глюкозы из печени [16].

Рецепторы ГПП-1, помимо β-клеток поджелудочной железы, обнаружены в нервной системе, эндотелиальных клетках, макрофагах, желудке, костях, почках, а также в кардиомиоцитах [17]. Основные системные эффекты ГПП-1 представлены на рисунке 3.

МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 ТИПА

Накопленные к настоящему времени результаты клинических и экспериментальных исследований позволяют говорить о множественных влияниях инкретиномиметиков на сердечно-сосудистую систему. Кардиотропное действие препаратов данной группы осуществляется за счет активации рецеп-

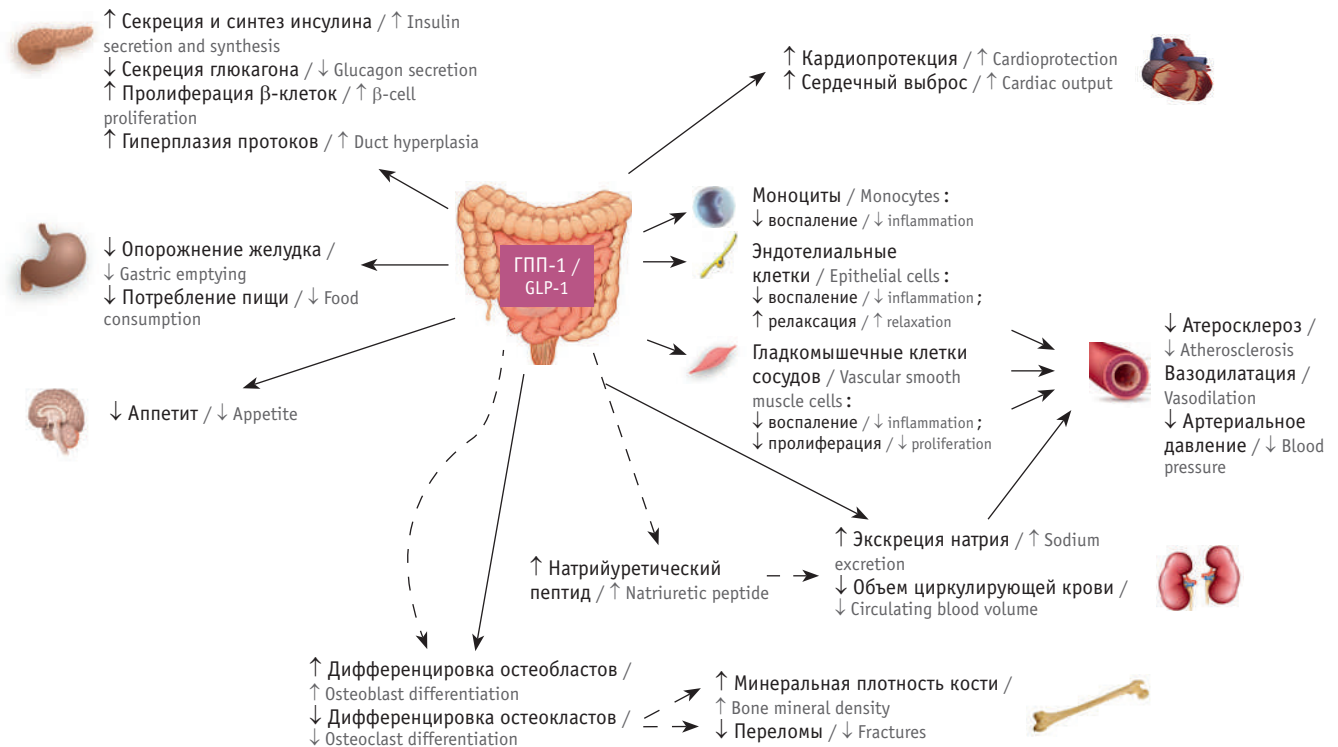
торов к ГПП-1 в кардиомиоцитах. Кроме того, кардиопротективный эффект АрГПП-1 обусловлен увеличением уровней антиоксиданта гемсинтетазы 1, ингибитора апоптоза Bcl-2, а также фосфорилированной серин-треониновой киназы Akt, что способствует восстановлению толщины стенки сердца после перенесенной ишемии и улучшению функции кардиомиоцитов [18].

Получены данные о дозозависимом увеличении выработки NO в культуре эндотелиальных клеток за счет активации эндотелиальной NO-синтазы, а также о сопутствующем угнетении экспрессии генов молекул клеточной адгезии и маркеров воспаления (VCAM-1, E-селектина, ICAM-1, хемотракционного белка моноцитов 1) [19]. Эти механизмы объясняют положительные сердечно-сосудистые эффекты представителей класса АрГПП-1. Потенциальные пути влияния ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему представлены на рисунке 4.

В зависимости от продолжительности эффекта используемые в настоящее время в клинической практике лекарственные препараты из класса АрГПП-1 можно разделить на две группы: короткого действия, имеющие разные периоды полувыведения, но требующие введения 1–2 раза в сутки (эксенатид, ликсисенатид, лираглутид), и длительного действия, кратность введения которых составляет 1 раз в неделю (эксенатид пролонгированного действия, дулаглутид, семаглутид, албиглутид). Все они реализуют свои эффекты за счет стимуляции секреции инсулина и угнетения секреции глюкагона, а также усиления чувства насыщения после приема пищи.

При использовании в качестве средств монотерапии препараты данного класса характеризуются низким риском гипогликемии, способностью снижать массу тела, а также риски сердечно-сосудистых и почечных осложнений. АрГПП-1

Рис. 3. Системные эффекты глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) в организме (по данным [17])
Fig. 3. Systemic effects from glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (according to [17])



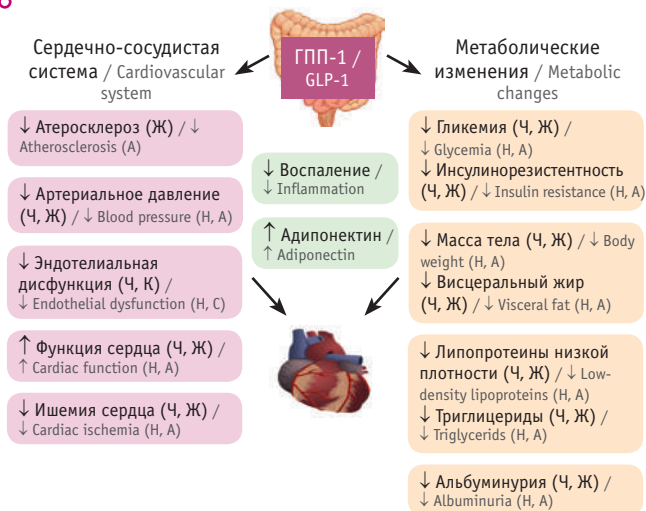
³ U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, December 2008...

Рис. 4. Потенциальные пути влияния глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) на сердечно-сосудистую систему (по данным [17]).

Примечание: Ч — исследования у человека, Ж — исследования у животных, К — исследования на культуре клеток

Fig. 4. Possible pathways of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) for cardiovascular system (according to [17]).

Note. H: human studies; A: animal studies; C: cell culture studies



длительного действия обладают несколько более высокой эффективностью в достижении целевых показателей HbA1c, а также нормализации уровня гликемии натощак, чем короткодействующие АрГПП-1.

Применение препаратов АрГПП-1 в клинической практике показало их хорошую переносимость и низкую частоту нежелательных явлений в виде отдельных случаев тахикардии и диспепсических явлений (тошноты и дискинезии желчевыводящих путей). Изредка отмечены случаи развития острого панкреатита. По результатам исследования SUSTAIN 6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes), частота формирования диабетической ретинопатии среди пациентов из группы лечения семаглутидом в дозах 0,5 мг или 1 мг оказалась выше (3%), чем в группе плацебо (1,8%) [20].

При инициации терапии следует обучать пациентов методике выполнения инъекции, а также правилам борьбы с возможными диспепсическими явлениями (дробное питание, уменьшение объема потребляемой за один прием пищи⁴).

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 ТИПА В ИССЛЕДОВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

При проведении клинических и экспериментальных исследований получены обширные сведения о позитивном влиянии АрГПП-1 на факторы сердечно-сосудистого риска, показатели гемодинамики и функцию сердца у пациентов с СД2. Вместе с тем в последние годы в ходе завершившихся масштабных исследований кардиоваскулярной безопасности получены убедительные данные о различном воздействии

препаратов класса АрГПП-1 на конечные сердечно-сосудистые и почечные точки, что позволило выделить наиболее предпочтительные препараты этой группы.

В 2016 г. завершено крупное рандомизированное исследование LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) с участием более 9 тыс. пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском (с наличием по меньшей мере одного сердечно-сосудистого заболевания — ИБС, цереброваскулярной болезни, атеросклеротического поражения периферических сосудов, хронической болезни почек 3-й стадии и выше либо ХСН II и III функционального класса). Период наблюдения — более 5 лет. Всех пациентов разделили в соотношении 1 : 1 на группы лечения 1,8 мг (или максимальной переносимой дозой) лираглутида и плацебо в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии. Результаты исследования показали, что при применении лираглутида ОР больших нежелательных сердечно-сосудистых явлений (МАСЕ), включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный мозговой инсульт, был статистически значимо (на 13%) ниже, риск сердечно-сосудистой смерти — на 22%, смерти от всех причин — на 15% ниже, чем в группе плацебо.

При оценке влияния лираглутида на риск госпитализаций по поводу ХСН отмечено, что ОР в группе лираглутида был на 13% меньше, чем в группе плацебо ($p = 0,14$) [21].

Долгосрочные сердечно-сосудистые результаты и иные конечные точки безопасности другого представителя группы препаратов АрГПП-1 семаглутида в дозах 0,5 мг и 1,0 мг изучали в исследовании SUSTAIN-6, которое завершилось в 2016 г. Всего в этом исследовании рандомизировали более 3 тыс. пациентов с СД2, которые получали лечение в течение 104 недель. Исследование SUSTAIN-6 показало, что частота больших нежелательных сердечно-сосудистых явлений (МАСЕ) была статистически значимо (на 26%) ниже в группе активного лечения, чем в группе плацебо, что объяснялось значимым уменьшением распространенности нефатального мозгового инсульта (на 39%) и незначимым — нефатального инфаркта (на 26%). При этом различия между группами лечения по частоте сердечно-сосудистой смерти отсутствовали [22].

В 2015 г. были представлены результаты еще одного проспективного исследования сердечно-сосудистой безопасности АрГПП1 ликсисенатида — ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome) (6068 участников: группа ликсисенатида — 3034; группа плацебо — 3034; средний возраст — 60 лет, средняя длительность СД2 — 9,3 года) [23]. В это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включили больных с СД2 и острым коронарным синдромом (83% — острый инфаркт миокарда, 17% — нестабильная стенокардия). Исходно у 22,3% в группе плацебо и у 22,5% больных группы ликсисенатида имелись проявления ХСН.

В результате различия по первичной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) обнаружены не были (13,4% и 13,2% соответственно; ОР = 1,02; 95%-ный ДИ: 0,89–1,17). Анализ составляющих вторичной конечной точки показал, что частота госпитализаций по поводу ХСН также не различалась в группах (ОР = 0,96; 95%-ный ДИ: 0,75–1,23).

⁴ Medication Guide TRULICITY® (TRU-li-si-tee) (dulaglutide) injection, for subcutaneous use. US Food and Drug Administration. Revised. 2020. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125469s0331bl.pdf#page=26 (дата обращения — 15.01.2021).

Одним из важнейших исследований последнего времени, посвященных изучению кардиопротективных эффектов АрГПП-1, стало REWIND (Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes), которое проводилось с целью оценки влияния АрГПП-1 пролонгированного действия дулаглутида в еженедельной дозе 1,5 мг на риск ССО у взрослых больных СД2 по сравнению с плацебо. В данном исследовании принимали участие более 9900 пациентов с СД2 со средней продолжительностью заболевания около 10 лет [24]. Особенностью исследования REWIND было то, что лишь 31% больных исходно имели ССЗ (перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт,

нестабильную стенокардию, операции по реваскуляризации коронарных, сонных или периферических сосудов, госпитализацию по поводу ИБС с нестабильной стенокардией или зарегистрированной ишемией миокарда) [24, 25].

Анализ результатов исследования REWIND показал значимое положительное влияние дулаглутида на уровни HbA1c и холестерина ЛПНП, систолическое АД, массу тела (данные представлены на рисунке 5).

Кроме того, дулаглутид снижал частоту наступления первичной трехкомпонентной сердечно-сосудистой точки ЗР-МАСЕ на 12%, а нефатальных инсультов — на 24% (рис. 6).

Рис. 5. Влияние дулаглутида на факторы сердечно-сосудистого риска по результатам исследования REWIND [24].

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, МНК — метод наименьших квадратов, САД — систолическое артериальное давление, HbA1c — гликированный гемоглобин

Fig. 5. Dulaglutide and cardiovascular risks: REWIND trial [24].

Note. CI: confidence interval; LDL: low-density lipoproteins; LSM: least square method; SBP: systolic blood pressure; HbA1c: glycated haemoglobin

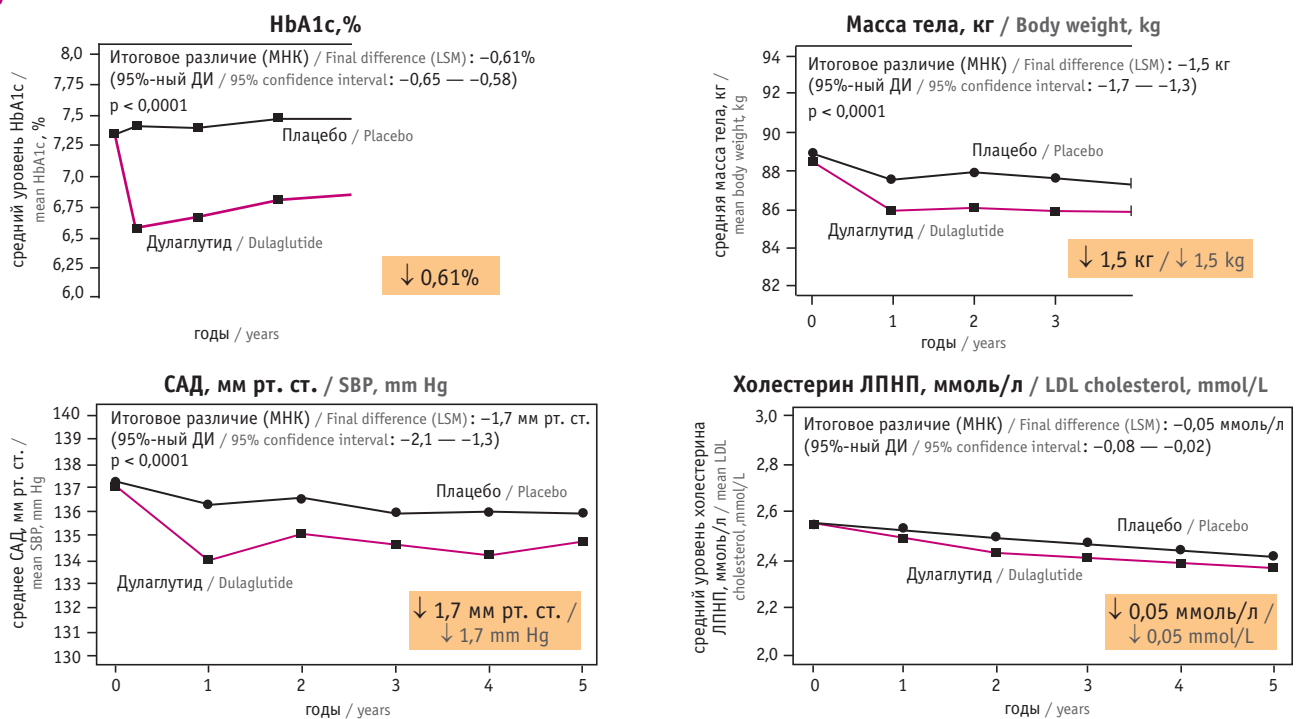
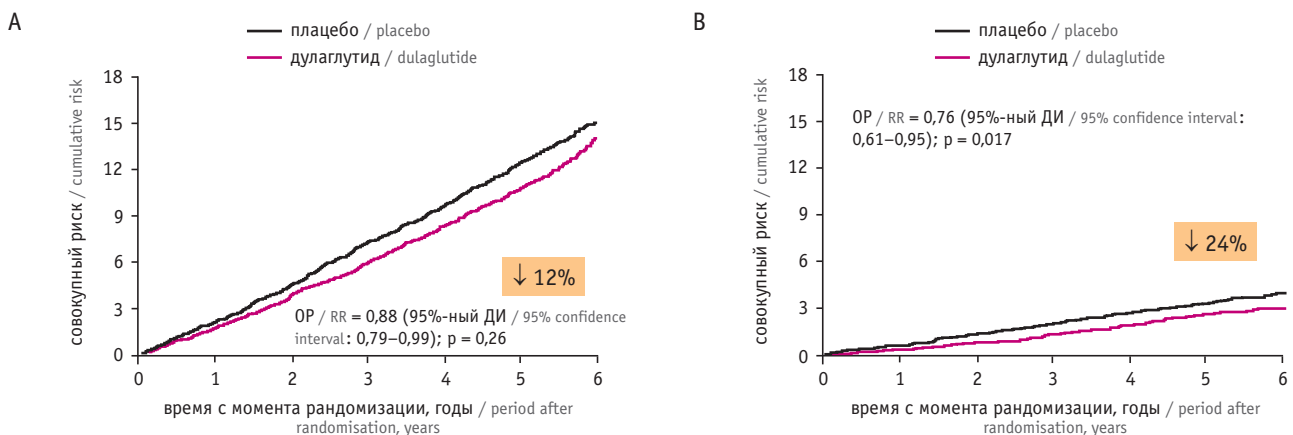


Рис. 6. Влияние дулаглутида на частоту трехкомпонентной сердечно-сосудистой точки ЗР-МАСЕ (А) и нефатальных инсультов (В) по результатам исследования REWIND [24].

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск

Fig. 6. Dulaglutide and the rate of 3-point cardiac MACE (A) and nonfatal strokes (B) in REWIND trial [24].

Note. CI: confidence interval; RR: relative risk



Особое значение имеет субанализ данных REWIND, в котором изучалась эффективность дулаглутида в отдельных подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от сердечно-сосудистого анамнеза. Показано, что снижение частоты ЗР-МАСЕ происходило независимо от наличия в анамнезе пациентов ССЗ ($p = 0,97$) (рис. 7).

Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования дулаглутида как для вторичной, так и для первичной профилактики ССО у пациентов с СД2, что послужило основанием для внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению препарата. Помимо этого, дулаглутид значимо (на 15%) уменьшил частоту композитной почеч-

ной точки (включавшей новые случаи макроальбуминурии, снижение на 30% скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или начало заместительной почечной терапии) ($p = 0,0004$).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о наличии у дулаглутида выраженных кардио- и нефропротективного эффектов в популяции пациентов СД2, большинство которых ранее не имели ССЗ атеросклеротического генеза.

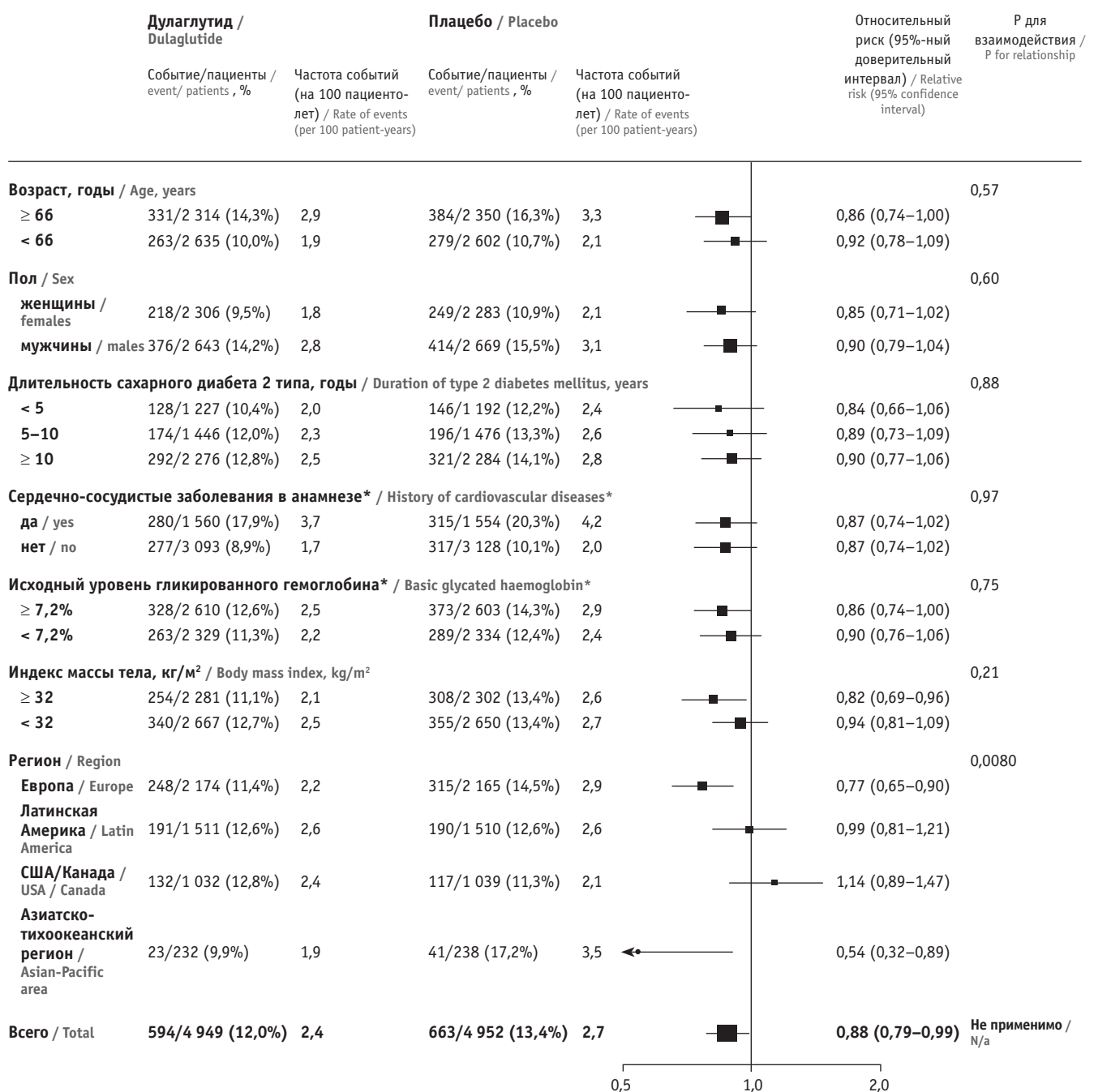
На основании результатов исследования REWIND действующий Консенсус Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета предложил использовать АргПП-1 при неэффективности метформина

Рис. 7. Частота достижения ЗР-МАСЕ в разных подгруппах пациентов, по данным субанализа результатов исследования REWIND [24].

* Пациенты не включались в группу, если необходимые критерии или результаты исследования были неизвестны

Fig. 7. Rate of ЗР-МАСЕ in patient sub-groups following results subanalysis in REWIND trial [24].

* Patients were included into the group only if necessary criteria or study results were known



у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, а также у больных без них, но с факторами высокого риска (возраст 55 лет и старше, стеноз сонных артерий, артерий нижних конечностей или коронарных артерий > 50%, гипертрофия левого желудочка, СКФ < 60 мл/мин, альбуминурия) [26].

Европейское общество кардиологов в своих рекомендациях еще более расширило показания к применению АрГПП-1, рекомендовав их в качестве терапии первой линии у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, а также у лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (т. е. при сочетании трех и более больших факторов риска либо при наличии СД2 без поражения органов-мишеней в сочетании с любым другим дополнительным фактором риска) [27].

Согласно этим международным рекомендациям, более 60% пациентов с СД2 соответствуют критериям для назначения АрГПП-1. По мнению Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, среди всех представителей группы АрГПП-1 только дулаглутид может применяться как для вторичной, так и для первичной профилактики ССО у взрослых пациентов с СД2⁵.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES


1. Елсукова О.С., Никитина Е.А., Журавлева О.Л. Изучение коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В кн.: Современная медицина: актуальные вопросы: сборник статей по материалам XXXI международной научно-практической конференции. 2014; 5(31): 27–36. [Elsukova O.S., Nikitina E.A., Zhuravleva O.L. Study of comorbidities in patients with type 2 diabetes mellitus. In: Modern healthcare: vital questions: a collection of articles from the XXXI international research-to-practice conference. 2014; 5(31): 27–36. (in Russian)]
2. da Silva J.A., de Souza E.C.F., Echazú Böschmeier A.G. et al. Diagnosis of diabetes mellitus and living with a chronic condition: participatory study. BMC Public Health. 2018; 699. DOI: 10.1186/s12889-018-5637-9
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): 104–12. [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): 104–12. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM2004116-17
4. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. Circulation. 1999; 100(10): 1132–3. DOI: 10.1161/01.cir.100.10.1132
5. Wientiens W.J.M. Foreword — European Endocrinology. 2006; 2: 14. URL: <https://www.touchendocrinology.com/general-endocrinology/journal-articles/foreword-european-endocrinology-2006214/> (дата обращения — 15.02.2021).
6. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. и др. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий. Артериальная гипертензия. 2016; 22(1): 41–51. [Kryukov E.V., Potekhin N.P., Fursov A.N. et al. Comparative characteristics of individuals with high normal blood pressure according to the carotid intima-media values. Arterial Hypertension. 2016; 22(1): 41–51. (in Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-50
7. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. и др. Оценка эффективности гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом. Военно-медицинский журнал. 2020; 341(4): 66–7. [Kryukov E.V.,

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, очевидно, что для снижения смертности населения трудоспособного возраста, в том числе смертности от болезней системы кровообращения, целесообразно уделять особое внимание не только вторичной, но и первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Это требует перехода от преобладающего использования традиционных схем сахароснижающей терапии на основе метформина, препаратов сульфонилмочевины и инсулинов к раннему назначению инновационных препаратов, включая агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (АрГПП-1). Результаты проведенных исследований кардиоваскулярной безопасности показали, что АрГПП-1, в том числе дулаглутид, обладают доказанными преимуществами в отношении влияния на сердечно-сосудистые исходы. Это определяет их приоритетное использование в современных алгоритмах терапии пациентов с СД 2 типа. Применение АрГПП-1 может существенно увеличить эффективность не только вторичной, но и первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

8. Potekhin N.P., Fursov A.N. et al. Evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. Military Medical Journal. 2020; 341(4): 66–7. (in Russian)]
8. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. и др. Величины комплекса «интима-медиа» сонных артерий как отражение эволюции высокого нормального артериального давления. Военно-медицинский журнал. 2018; 339(2): 11–20. [Kryukov E.V., Potekhin N.P., Fursov A.N. et al. Values of the intima-media complex of carotid arteries as a reflection of the evolution of high normal blood pressure. Military Medical Journal. 2018; 339(2): 11–20. (in Russian)]
9. Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. Circulation. 2003; 108(14): 1664–72. DOI: 10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97
10. Мелихова С.П., Шевцова В.И., Зуйкова А.А. и др. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнении метаболического синдрома. Архив внутренней медицины. 2018; 8(5): 366–71. [Melikhova S.P., Shevcova V.I., Zujkova A.A. et al. Studying of comorbid pathology at the 2 types diabetes as the complication of the metabolic syndrome. Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 366–71. (in Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-366-371
11. Rørth R., Jhund P.S., Mogensen U.M. et al. Risk of incident heart failure in patients with diabetes and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. Diabetes Care. 2018; 41(6): 1285–91. DOI: 10.2337/dc17-2583
12. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие. Терапевтический архив. 2019; 91(10): 4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? Therapeutic Archive. 2019; 91(10): 4–13. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
13. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care. 2020; 43(suppl.1): S193–202. DOI: 10.2337/dc20-S015
14. Bakke Å., Dalen I., Thue G. et al. Variation in the achievement of HbA1c, blood pressure and LDL cholesterol targets in type 2 diabetes in general practice and characteristics associated with risk factor control. Diabetes Med. 2020; 37(9): 1471–81. DOI: 10.1111/dme.14159
15. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1: безграничный потенциал при-

⁵ Medication Guide TRULICITY® (TRU-li-si-tee) (dulaglutide) injection, for subcutaneous use...

- менения. *Доктор.Ру.* 2020; 19(2): 6–12. [Demidova T.Yu., Kozhevnikov A.A. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: limitless potential. Doctor.Ru.* 2020; 19(2): 6–12. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-6-12
16. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 1032 с. [Ametov A.S. *Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions.* М.: GEOTAR-Media; 2013. 1032 p. (in Russian)]
17. Lim S., Kim K.M., Nauck M.A. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns. Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29(4): 238–48. DOI: 10.1016/j.tem.2018.01.011
18. Anagnostis P., Athyros V.G., Adamidou F. et al. *Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13(4): 302–12. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01345.x
19. Hattori Y., Jojima T., Tomizawa A. et al. *Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. Diabetologia.* 2010; 53: 2256. DOI: 10.1007/s00125-010-1831-8
20. Cordiner R., Fisher M., Drummond R. *SUSTAIN-6: cardiovascular safety of a once-weekly GLP-1 receptor agonist. Practical Diabetes.* 2016; 33(8): 266–8a. DOI: 10.1002/pdi.2051
21. Marso S.P., Daniels G., Brown-Frandsen K. et al. *Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med.* 2016; 375(4): 311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
22. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. *Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med.* 2016; 375(19): 1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
23. Bentley-Lewis R., Aguilar D., Riddle M.C. et al. *Rationale, design, and baseline characteristics in evaluation of LIXisenatide in acute coronary syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. Am. Heart J.* 2015; 169(5): 631–8.e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.02.002
24. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R. et al. *Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo controlled trial. Lancet.* 2019; 394(10193): 121–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
25. Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G. et al. *GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21(11): 2576–80. DOI: 10.1111/dom.13847
26. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A. et al. *2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). Diabetes Care.* 2020; 43(2): 487–93. DOI: 10.2337/dci19-0066
27. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur. Heart J.* 2020; 41(2): 255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486 

Поступила / Received: 05.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 23.03.2021



Современные подходы к терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа неинсулиновыми препаратами

М.Б. Анциферов, О.М. Котешкова, О.В. Духарева

ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть возможности терапии пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа с использованием современных алгоритмов инициации и интенсификации лечения сахароснижающими препаратами.

Основные положения. Проблема СД в современном мире не теряет актуальности. Ежегодно обновляются рекомендации по инициации и интенсификации терапии пациентов с СД 2 типа. В данной статье представлены схемы назначения различных сахароснижающих препаратов.

Заключение. В настоящее время рекомендуют использовать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа на начальных этапах терапии СД 2 типа независимо от уровня гликированного гемоглобина при наличии у пациентов атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), сердечной недостаточности, хронической болезни почек или факторов риска АССЗ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, терапия неинсулиновыми сахароснижающими препаратами, алгоритм назначения сахароснижающих препаратов.

Вклад авторов: Анциферов М.Б. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Котешкова О.М. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Духарева О.В. — обработка и редактирование материалов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Духарева О.В. Современные подходы к терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа неинсулиновыми препаратами. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 30–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-30-39



Modern Approaches to Non-Insulin Therapy of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

M.B. Antsiferov, O.M. Koteschkova, O.V. Dukhareva

Endocrinology Dispensary at Moscow Healthcare Department; 37 Prechistenka St., Moscow, Russian Federation 119034

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss possible therapies for patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) using up-to-date initiation and therapy intensification algorithms with antihyperglycemic drugs.

Key Points. DM is still a burning issue all over the world. The recommendations for therapy initiation and intensification for DM2 patients are reviewed annually. This article describes various antihyperglycemic drug regimens.

Conclusion. Currently, the guideline is to use sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors or glucagon-like peptide-1 receptor agonists at early stages of DM2 therapy, irrespective of glycated haemoglobin levels, if the patient has an atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), cardiac failure, chronic renal diseases or factors of ASCVD risk.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, non-insulin antihyperglycemic therapy, antihyperglycemic drug regimen.

Contributions: Antsiferov, M.B. — review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Koteschkova, O.M. — thematic publications reviewing; manuscript preparation; Dukhareva, O.V. — material processing and editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Antsiferov M.B., Koteschkova O.M., Dukhareva O.V. Modern Approaches to Non-Insulin Therapy of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2021; 20(2): 30–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-30-39

Распространенность СД во всем мире постоянно растет. По данным Международной диабетической федерации, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2019 года достигла 463 млн. По прогнозам экспертов, к 2045 году СД будет у более 700 млн человек¹.

Анциферов Михаил Борисович — д. м. н., профессор, главный внештатный специалист-эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ». 119034, Россия, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 37. eLIBRARY.RU SPIN: 1035-4773. <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>. E-mail: antsiferovmb@zdrav.mos.ru

Котешкова Ольга Михайловна (автор для переписки) — к. м. н., заведующая отделением обучения и лечения диабета ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ». 119034, Россия, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 37. eLIBRARY.RU SPIN: 6141-1224. <http://orcid.org/0000-0001-8428-4116>. E-mail: koala58@mail.ru

Духарева Ольга Викторовна — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ». 119034, Россия, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 37. eLIBRARY.RU SPIN: 5372-1537. <http://orcid.org/0000-0003-4619-988X>. E-mail: dukhareva@gmail.com

¹ The 9th edition of the IDF Diabetes Atlas. 2019. URL: <https://diabetesatlas.org/en/resources/> (дата обращения — 30.02.2021).

По данным Федерального регистра СД, в РФ на 01.01.2020 г. на диспансерном учете состояли 5,1 млн больных (3,1% населения), из них 4,7 млн (92%) — с СД 2 типа [1].

При СД 2 типа нарушения углеводного обмена вызываются преимущественно инсулинорезистентностью с относительной инсулиновой недостаточностью либо преимущественно нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. Именно эти нарушения являются основными в патогенезе СД 2 типа.

В последние годы выявлены новые механизмы прогрессирования гипергликемии, такие как нарушение продукции инкретинов в ЖКТ, увеличение секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы, дисфункция нейротрансмиттеров, повышение реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах [2–4].

С учетом патогенетических механизмов, лежащих в основе развития заболевания, и его высокой распространенности следует уделять особое внимание вопросам эффективности терапии пациентов с СД 2 типа.

Цели лечения СД 2 типа: достижение хорошего метаболического контроля по показателям углеводного обмена, липидного спектра крови и АД, предупреждение острых ослож-

нений, таких как гипогликемия, гипергликемия; предупреждение или замедление развития поздних сердечно-сосудистых осложнений [5].

В исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) показано, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 0,9% (с 7,9 до 7%) приводило к уменьшению частоты сосудистых осложнений. Дополнительный анализ результатов UKPDS выявил, что снижение содержания HbA1c на 1% приводит к уменьшению риска фатального и нефатального инфаркта миокарда на 14%, а фатального и нефатального инсульта — на 12% [6, 7].

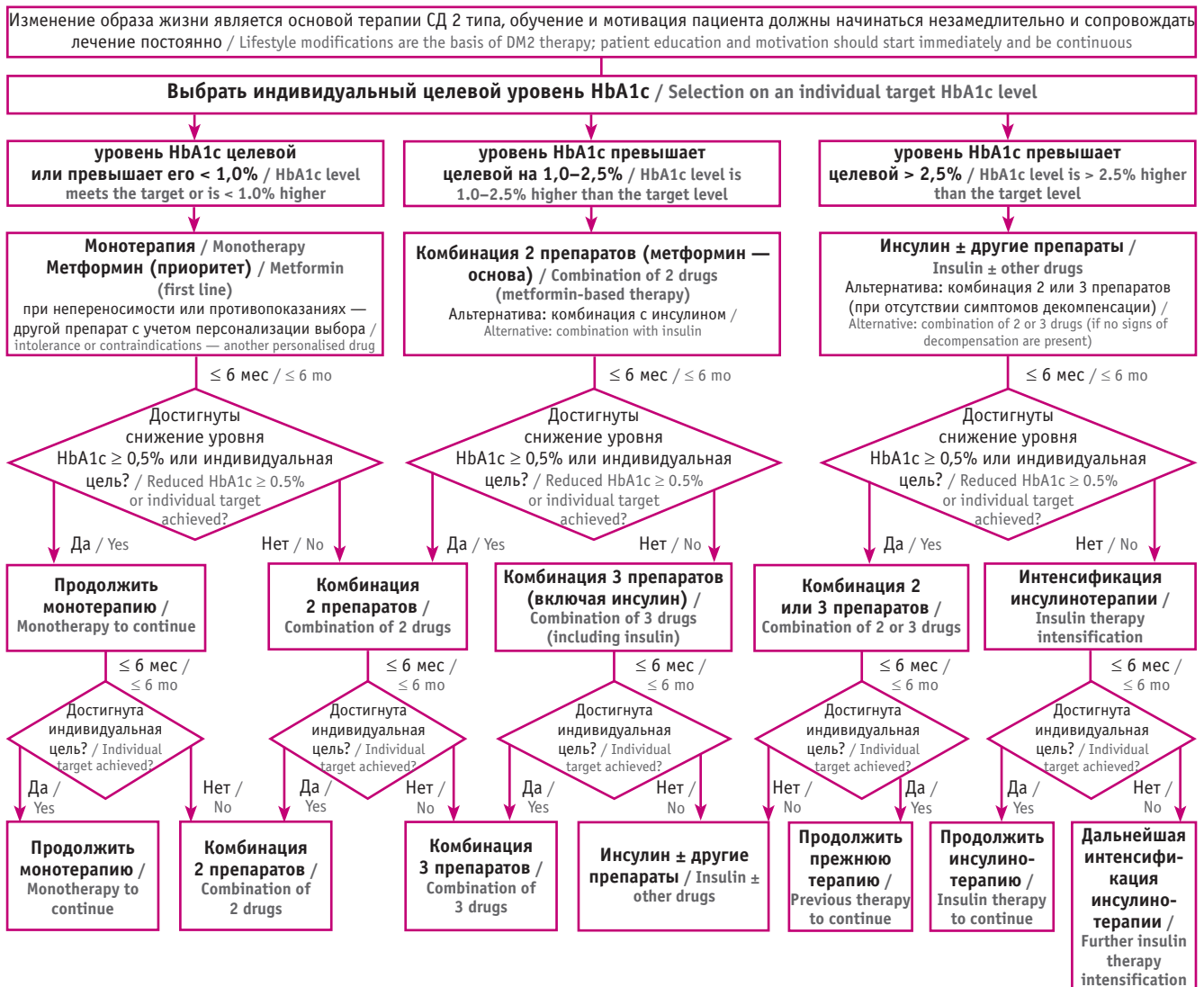
Уровень HbA1c применяется во всем мире в качестве критерия оценки адекватности сахароснижающей терапии. На основании данных многоцентровых рандомизированных клинических исследований, таких как ACCORD, ADVANCE, VADT, для большинства пациентов с СД 2 типа рекомендовано достижение целевого уровня HbA1c < 7% [8, 9].

В настоящее время выработана общая стратегия лечения СД 2 типа [10] (рис. 1).

Если исходный показатель HbA1c находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1,0%, то лечение можно начинать

Рис. 1. Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в дебюте сахарного диабета (СД) 2 типа [10]

Fig. 1. Management classification depending on glycated haemoglobin (HbA1c) level at onset of type 2 diabetes mellitus (DM2) [10]



с монотерапии (препаратом первой линии является метформин при отсутствии противопоказаний). При непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его приему могут быть назначены другие препараты с учетом рекомендаций по персонализации выбора сахароснижающих средств. На данном этапе предпочтительны препараты с низким риском гипогликемий. При непереносимости или противопоказаниях к ним возможно начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов, таких как производные сульфонилмочевины (ПСМ) или глиниды. Эффективным считается темп снижения уровня $HbA1c \geq 0,5\%$ за 6 месяцев наблюдения.

Если исходный показатель $HbA1c$ превышает индивидуальный целевой уровень на 1,0–2,5%, то следует рассмотреть в качестве стартовой комбинацию двух сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития гипергликемии. При использовании комбинированной терапии следует принимать во внимание ее рациональность, а также рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов. Предпочтение следует отдавать средствам с низким риском гипогликемий. Эффективным признан темп снижения содержания $HbA1c \geq 1,0\%$ за 6 месяцев наблюдения.

Если исходный показатель $HbA1c$ превышает индивидуальный целевой уровень более чем на 2,5%, для уменьшения выраженной глюкозотоксичности необходимо начинать инсулинотерапию. Можно назначить комбинацию инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) или монотерапию инсулином. В дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии.

Если в дебюте заболевания исходный уровень $HbA1c$ превышает индивидуальное значение более чем на 2,5%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы метаболической декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта: комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии. При использовании комбинированной терапии следует принимать во внимание ее рациональность, а также рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов.

ПСМ могут обеспечить быстрый сахароснижающий эффект. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) уменьшают концентрацию глюкозы независимо от наличия инсулина в крови, однако не должны использоваться при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью. Эффективным считается темп снижения уровня $HbA1c \geq 1,5\%$ за 6 месяцев наблюдения [10].

В январе 2021 года опубликован обновленный Консенсус Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes) по ведению больных СД 2 типа, в котором уточнены позиции в отношении назначения иНГЛТ-2 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1) (рис. 2–4).

В основе представленного алгоритма по выбору лекарственных средств — пациент-ориентированный подход, который включает профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), снижение риска гипогликемии, отсутствие прибавки массы тела, уменьшение риска побочных эффектов и учет предпочтений больного. Интенсификация лечения пациентов с СД 2 типа, не достигающего своих целей, не должна откладываться. Режим приема препаратов сле-

дует анализировать каждые 3–6 месяцев и корректировать по мере необходимости.

В соответствии с алгоритмами выбора сахароснижающей терапии начинать предпочтительно с изменения образа жизни и назначения метформина, который необходимо принимать длительно [11].

В основу выбора препарата первой линии легли результаты британского проспективного исследования диабета UKPDS 1998 года [8]. В нем показано, что метформин уменьшает продукцию глюкозы печенью и почками (преимущественно через глюконеогенез) и повышает чувствительность к инсулину периферических тканей. При приеме метформина уровень $HbA1c$ снижается на 1–2%, отмечаются низкий риск гипогликемий и незначительное влияние на постпрандиальную гипергликемию. Зафиксировано также улучшение показателей липидного профиля: уменьшение уровней триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности. Продемонстрировано снижение частоты микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа.

Поскольку прием метформина ассоциирован со снижением/сохранением массы тела вследствие наличия у него анорексигенных эффектов на уровне регуляции экспрессии нейрпептида Y в гипоталамусе, препарат рассматривают в качестве первой линии терапии больных СД 2 типа с избыточной массой тела [12, 13]. Постоянно появляются новые данные о сахароснижающих и плейотропных эффектах метформина.

Использование позитронно-эмиссионной томографии позволило выявить новый сахароснижающий механизм действия метформина. Он приводит к накоплению во внутрипросветном пространстве кишечника [^{18}F]-фтордезоксиглюкозы, неметаболизируемого производного глюкозы. Это позволило предположить, что терапия метформином способствует транспорту глюкозы из кровотока в каловые массы [14].

Последние популяционные исследования свидетельствуют о положительном влиянии метформина на лиц с депрессией [15].

В настоящее время нет доказательств, ограничивающих применения метформина у больных LADA диабетом. У большинства пациентов с LADA диабетом клинически диагностируют СД 2 типа и инициируют терапию метформином, прежде чем будет установлен правильный диагноз. У больных LADA диабетом метформин может повысить чувствительность к инсулину, снизить массу тела, уровень холестерина ЛПНП и риск прогрессирования атеросклероза. Назначение метформина возможно при наличии антител к GAD и уровне С-пептида $> 0,7$ нмоль/л. Обычно длительность терапии — не более 6 месяцев. Продолжаются клинические исследования, изучающие влияние метформина у пациентов с LADA диабетом на уровень метаболического контроля, функцию β -клеток и его переносимость при длительном лечении [16].

В 2016 году были внесены изменения в инструкцию к препарату. Отмечено, что метформин противопоказан при тяжелом поражении почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²). Одним из наиболее тяжелых побочных эффектов на фоне терапии метформином является лактоацидоз. В 2020 году опубликованы результаты исследования связи использования метформина или ПСМ с госпитализацией по поводу лактоацидоза среди пациентов с СД 2 типа со снижением функции почек (от легкой до умеренной степени).

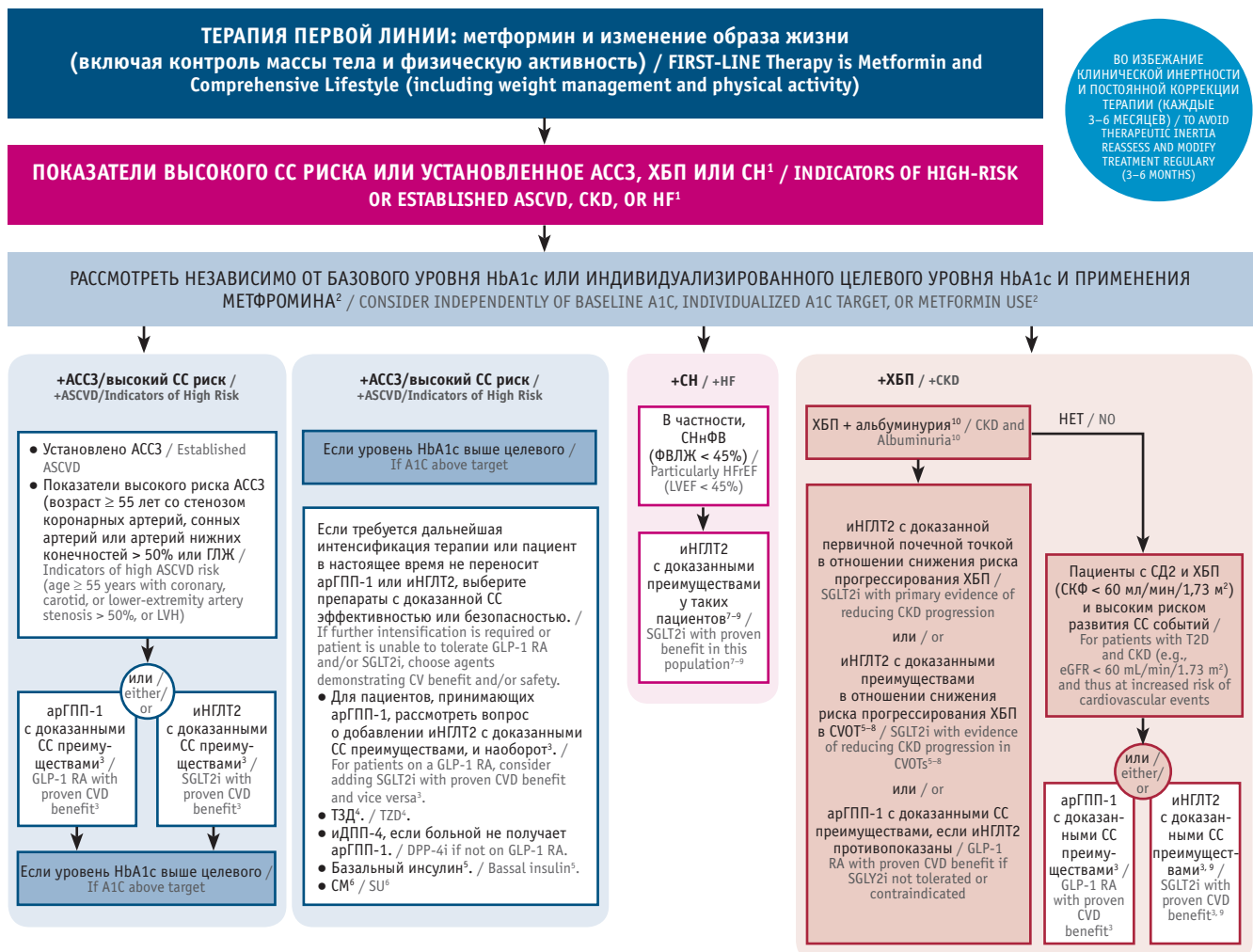
Госпитализации по поводу лактоацидоза случались крайне редко, а их частота была сопоставима с таковой у больных, принимавших метформин или ПСМ. Кумулятивная

Рис. 2. Обновленный Консенсус American Diabetes Association и European Association for the Study of Diabetes 2021 по ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [11].

Примечание. Здесь и в рис. 3: аргПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМ — сульфонилмочевина, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СС — сердечно-сосудистый, ТЗД — тиазолидинионы, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, CVOT — Cardiovascular Outcome Trial (клинические исследования по оценке СС безопасности), HbA1c — гликированный гемоглобин

Fig. 2. Updated Consensus of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes 2021 for Management of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) [11].

Note. GLP-1 receptor agonists: glucagon-like peptide-1 receptor agonists; ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; LVH: left ventricular hypertrophy; DPP-4 inhibitors: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; SGLT2 inhibitors: sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors; GFR: glomerular filtration rate; SU: sulphonylurea; CF: cardiac failure; CFwLVEF: cardiac failure with low ejection fraction; CV: cardiovascular; TZD: thiazolidinediones; LVEF: left ventricular ejection fraction; CKD: chronic kidney disease; CVOT: Cardiovascular Outcome Trial; HbA1c: glycated hemoglobin



ВО ИЗБЕЖАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНЕРТНОСТИ И ПОСТОЯННОЙ КОРРЕКЦИИ ТЕРАПИИ (КАЖДЫЕ 3-6 МЕСЯЦЕВ) / TO AVOID THERAPEUTIC INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)

¹ Следует корректировать лечение всякий раз, когда выявляются новые клинические состояния, независимо от фоновой сахароснижающей терапии. / Acted whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

² Большинство пациентов, включенных в соответствующие исследования, исходно получали метформин. / Most patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy.

³ Доказанные СС преимущества означают, что они отражены в инструкции. / Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events.

⁴ Низкие дозы могут лучше переноситься, но менее изучено их влияние на СС исходы. / Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects.

⁵ Инсулин деглудек и инсулин гларгин U100 продемонстрировали безопасность в отношении СС исходов. / Degludec or U-100 glargine have demonstrated CVD safety.

⁶ Безопасность глимеперада и иДПП-4 сопоставима. / Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; glimeperide has shown similar CV safety to DPP-4i.

⁷ Уровни ограничения по СКФ в инструкциях по применению иНГЛТ2 различаются. / Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use.

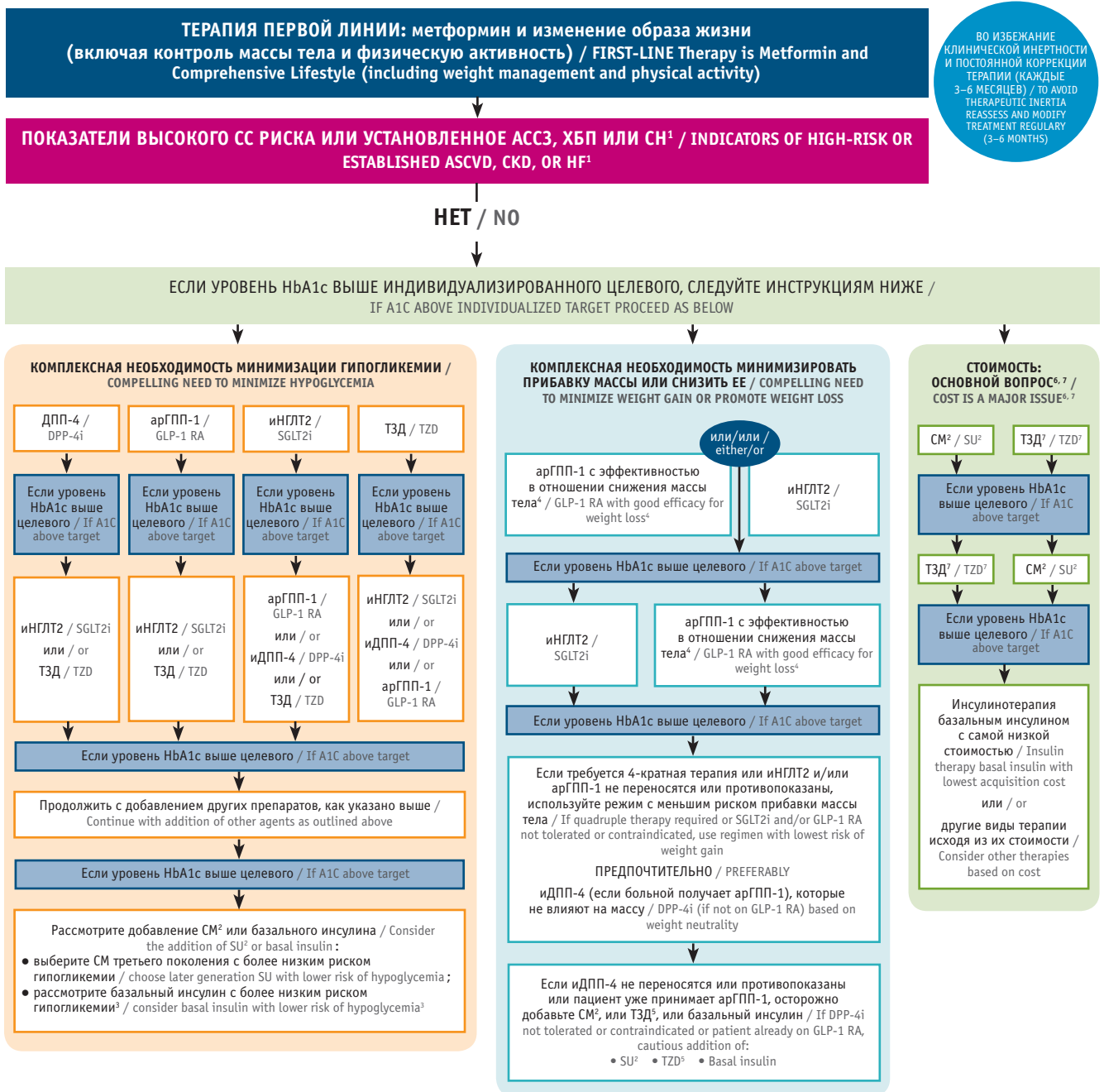
⁸ Эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин способствовали снижению риска госпитализации по поводу СН и прогрессирования ХБП в CVOT. Для канаглифлозина и дапаглифлозина есть данные о первичных почечных исходах, для дапаглифлозина и эмпаглифлозина — о первичных конечных точках в отношении риска госпитализации по поводу СН. / Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin and dapagliflozin have primary renal outcome data. Dapagliflozin and empagliflozin have primary heart failure outcome data.

⁹ Доказанные преимущества означают наличие указаний на снижение риска развития СН для данной популяции. / Proven benefit means it has label indication of reducing heart failure in this population.

¹⁰ См. раздел 11 «Микрососудистые осложнения и уход за стопами». / Refer to Section 11: Microvascular Complications and Foot Care.

Рис. 3. Обновленный Консенсус American Diabetes Association и European Association for the Study of Diabetes 2021 по ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [11]

Fig. 3. Updated Consensus of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes 2021 for Management of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) [11]



¹ Следует корректировать лечение всякий раз, когда выявляются новые клинические состояния, независимо от фоновой сахароснижающей терапии. / Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

² Безопасность глимеперада и иДПП-4 сопоставима. / Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; glimeperide has shown similar CV safety to DPP-4i.

³ Деглудек/гларгин U-300 < гларгин U-100/детемир < инсулин нейтральный протамин Хагедорна (приоритет в плане риска развития гипогликемии). / Degludec/glargin U-300 < glargin U-100/detemir < NPH insulin.

⁴ Семаглутид > лираглутид > дулаглутид > эксенатид > ликсисенатид (приоритет в плане безопасности). / Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid.

⁵ Низкие дозы могут лучше переноситься, но менее изучено их влияние на СС исходы. / Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects.

⁶ Если нет конкретных сопутствующих заболеваний (т. е. нет установленных СС заболеваний, сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением; низкий риск гипогликемии и нет необходимости корректировать массу тела). / If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)

⁷ Рассмотрите стоимость лечения в зависимости от страны и региона. В некоторых странах ТЗД стоят относительно дороже, а иДПП-4 — относительно дешевле. / Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs are relatively more expensive and DPP-4i are relatively cheaper.

вероятность лактоацидоза у пациентов, продолжавших принимать метформин через 5 лет, составила 0,74% против 0,71% у больных, получавших ПСМ. По мнению авторов, эта разница рисков в 0,03% за 5 лет означает одну дополни-

тельную госпитализацию с лактоацидозом на 3300 больных, получавших метформин в течение 5 лет.

При этом показано, что лечение метформином в течение 1 года в отличие от терапии ПСМ в той же группе пациентов с СД

Рис. 4. Факторы, которые следует учитывать при выборе сахароснижающей терапии у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [11].

Примечание: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа, ДКА — диабетический кетоацидоз, ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4 типа, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, НГЛТ2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, СКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, CVOT — Cardiovascular Outcome Trial (клинические исследования по оценке СС безопасности).

* Одобрено Food and Drug Administration (FDA) для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

** Одобрено FDA для лечения СН.

*** Одобрено FDA для лечения хронических заболеваний почек

Fig. 4. Factors to be taken into account when selecting antihyperglycemic therapy for adult patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) [11].

Note. ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; GLP-1: glucagon-like peptide-1; DKA: diabetic ketoacidosis; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; LDL: low-density lipoproteins; SGLT2: sodium-glucose linked transporter-2; GFR: glomerular filtration rate; CF: cardiac failure; CKD: chronic kidney disease, CVOT: Cardiovascular Outcome Trial.

* Approved by the Food and Drug Administration (FDA) to reduce the cardiovascular risks.

** Approved by FDA for CF management.

*** Approved by FDA for chronic kidney disease therapy

	Сердечно-сосудистые события / CV events		Влияние на почки / Implications for kidneys		Дополнительные замечания / Additional notes
	АССЗ / ASCVD	СН / CF	Прогрессирование ХБП / CKD progression	Дозирование/использование / Dose/ use	
Ингибиторы НГЛТ2 / SGLT2 inhibitors	Преимущество: эмпаглифлозин*, канаглифлозин / Advantage: Empagliflozin*, Canagliflozin	Преимущество: эмпаглифлозин*, канаглифлозин, дапаглифлозин** / Advantage: Empagliflozin*, Canagliflozin, Dapagliflozin**	Преимущество: канаглифлозин***, эмпаглифлозин, дапаглифлозин / Advantage: Canagliflozin***, Empagliflozin, Dapagliflozin	Требуется корректировка дозы в зависимости от СКФ (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин) / Dose correction is required depending on GFR (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin)	<ul style="list-style-type: none"> • Следует прекратить прием перед любой плановой операцией, чтобы избежать потенциального риска развития ДКА / Drug should be suspended prior to any surgery to prevent any potential DKA risks • Риск ДКА (редко при СД2) / DKA risk (rare in DM2) • Риск переломов костей (канаглифлозин) / Risk of bone fractures (Canagliflozin) • Инфекции мочеполовой системы / Urogenital infections • Риск гиповолемий, гипотензии / Risk of hypovolaemia, hypotension • ↑ Холестерин ЛПНП / ↑ LDL cholesterol • Риск развития гангрены Фурнье / Risk of Fournier's disease
Агонисты рецепторов ГПП-1 / GLP-1 receptor agonists	Нейтрально: эксенатид раз в неделю, ликсисенатид / Neutral: Exenatide once weekly, Lixisenatide Преимущество: дулаглутид*, лираглутид*, семаглутид* / Advantage: Dulaglutide*, Liraglutide*, Semaglutide*	Нейтрально / Neutral	Преимущество по почечным конечным точкам в CVOT за счет снижения альбуминурии: лираглутид, семаглутид, дулаглутид / Advantage for renal end points in CVOT due to albuminuria reduction: Liraglutide, Semaglutide, Dulaglutide	<ul style="list-style-type: none"> • Эксенатид, ликсисенатид имеют ограничения по СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² / Exenatide, Lixisenatide have limitations of GFR < 30 mL/min/1.73 m² • Дулаглутид, лираглутид, семаглутид противопоказаны при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² / Exenatide, Lixisenatide have limitations of GFR < 15 mL/min/1.73 m² • Осторожно при назначении или увеличении дозы из-за потенциального риска тошноты, рвоты, диареи или обезвоживания. Контролируйте функцию почек у пациентов, сообщающих о серьезных реакциях при начале лечения или увеличении дозы / Take care when prescribing or escalating the dose because of the potential risk of nausea, vomiting, diarrhoea, or dehydration. Monitor renal function in patients complaining of severe reactions upon initiation or dose escalation 	<ul style="list-style-type: none"> • Предупреждение FDA («черная рамка»): риск опухолей С-клеток щитовидной железы (лираглутид, албиглутид, дулаглутид, эксенатид, семаглутид) / Black-box warning by FDA: risk of thyroid C-cell tumours (Liraglutide, Albiglutide, Dulaglutide, Exenatide, Semaglutide) • Распространены желудочно-кишечные побочные эффекты (тошнота, рвота, диарея) / GI side effects are common (nausea, vomiting, diarrhoea) • Реакции в месте инъекции / Reactions on site of injection • В ходе клинических исследований сообщалось о панкреатите, но причинно-следственная связь не установлена. Прекратите прием при подозрении на панкреатит / Clinical study results demonstrated pancreatitis, but no cause-and-effect relationship was found. Discontinue if pancreatitis is suspected
Ингибиторы ДПП-4 / DPP-4 inhibitors	Нейтрально / Neutral	Потенциальный риск: саксаглиптин / Potential risk: Saxagliptin	Нейтрально / Neutral	<ul style="list-style-type: none"> • Требуется корректировка дозы в зависимости от функции почек (ситаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин), могут использоваться при почечной недостаточности / Dose adjustment is required depending on renal function (Sitagliptin, Saxagliptin, Alogliptin), can be used in renal insufficiency • Коррекция дозы не требуется для линаглиптина / No dose adjustment for Linaagliptin is required 	<ul style="list-style-type: none"> • В ходе клинических исследований сообщалось о панкреатите, но причинно-следственная связь не установлена. Прекратите прием при подозрении на панкреатит / Clinical study results demonstrated pancreatitis, but no cause-and-effect relationship was found. Discontinue if pancreatitis is suspected • Боль в суставах / Arthralgia

2 типа и сниженной функцией почек предотвратило 167 серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13].

У пациентов с СД 2 типа и ухудшением функции почек связь госпитализации по поводу лактоацидоза с приемом метформина незначительна. Достаточно часто случаи лактоацидоза возникали в контексте других заболеваний или состояний, которые были более вероятной его причиной [17]. Распространенность метформин-ассоциированного лактоацидоза оценивалась в ~3–10 случаев на 100 000 человеко-лет и существенно не отличалась от таковой в общей популяции пациентов, получавших ПССП других классов.

Отмечена связь терапии метформином с риском развития анемии средней тяжести у пациентов с СД 2 типа. Механизм раннего снижения содержания гемоглобина неясен и, вероятно, связан не только с дефицитом витамина В₁₂. Однако это не является поводом для прекращения терапии. Периодически необходимо оценивать уровень витамина В₁₂ [18]. Рекомендуется начинать лечение метформином с 500 мг перорально 1 раз в сутки с последующей титрацией дозы каждую неделю по 500 мг; максимальная доза — 3000 мг в сутки.

Алгоритмы инициации и интенсификации сахароснижающей терапии ежегодно претерпевают изменения в связи с появлением новых данных, основанных на выводах, полученных в многоцентровых клинических исследованиях. В клинических исследованиях оценивают не только эффективность и безопасность новых препаратов, но и их влияние на сердечно-сосудистые исходы. Основная задача лечения СД 2 типа — продление жизни больного, поэтому вопросы сердечно-сосудистых исходов являются приоритетными.

Особый интерес представляют данные по препаратам группы иНГЛТ-2, показавшие преимущества в воздействии на сердечно-сосудистую и почечную систему: EMPAREG OUTCOME (эмпаглифлозин), CANVAS (канаглифлозин), DECLARE TIMI-58 (дапаглифлозин), CREDENCE (канаглифлозин) и VERTIS (эртуглифлозин). Некоторые препараты класса иНГЛТ-2 уменьшают риск МАСЕ (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, смерти от ССЗ). Использование иНГЛТ-2 сопровождалось класс-эффектом в отношении снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН), прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [19–22].

В 2019 году в рекомендации American College of Cardiology/American Heart Association по первичной профилактике ССЗ были внесены следующие изменения: возможно использование определенных препаратов для первичной профилактики ССЗ у пациентов с СД 2 типа, HbA_{1c} ≥ 7% и наличием факторов риска ССЗ. Европейские и американские рекомендации по лечению СН и СД 2 типа тоже обновили свои позиции в отношении применения иНГЛТ-2 в терапии больных СД 2 типа.

В августе 2019 года Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes) выпустило новые рекомендации по лечению и профилактике ССЗ у пациентов с СД и предиабетом. Были даны рекомендации по использованию иНГЛТ-2 как препарата первой линии у больных СД 2 типа с высоким и очень высоким риском и наличием ССЗ.

Данные рекомендации основывались на результатах исследования DECLARE TIMI-58. В этом исследовании показано преимущество раннего назначения дапаглифлозина

с целью замедления прогрессирования и развития диабетической нефропатии, снижения риска СН, ССЗ и смертности пациентов с СД 2 типа (независимо от наличия у них ССЗ в анамнезе) или имеющих множественные факторы сердечно-сосудистого риска. Среди побочных эффектов — риски дегидратации, гиповолемии, генитальной инфекции, кетоацидоза, ампутации пальцев стоп, гангрены Фурнье.

Схемы назначения препаратов группы иНГЛТ-2:

- эмпаглифлозин: 10 мг перорально 1 раз/сут, повышение дозы в соответствии с эффектом, максимальная доза — 25 мг/сут;
- канаглифлозин: исходно 100 мг перорально 1 раз/сут, постепенно увеличивать дозу с учетом эффекта, максимально — 300 мг/сут;
- дапаглифлозин: инициация терапии с 10 мг/сут;
- эртуглифлозин: инициировать терапию с 5 мг перорально 1 раз/сут, повышать дозу при необходимости, максимальная доза — 15 мг/сут.

В настоящее время препараты группы иНГЛТ-2 рекомендуют пациентам с СКФ от 30 мл/мин 1,73 м² и выше (табл. 1) [23–27].

Результаты исследований препаратов из группы арГПП-1 также послужили поводом для внесения изменений в алгоритмы терапии пациентов с СД 2 типа.

Данные исследований LEADER (лираглутид), SUSTAIN-6 (семаглутид), REWIND (дулаглутид), HARMONY (альбиглутид) показали преимущество арГПП-1 перед плацебо по сердечно-сосудистой безопасности. В исследовании REWIND дулаглутид снижал частоту сердечно-сосудистых событий на 12%, лираглутид в исследовании LEADER уменьшал риск ССЗ на 13%, семаглутид (в инъекциях) в исследовании SUSTAIN-6 — на 26%, семаглутид (пероральная форма) в PIONEER-6 — на 21% (табл. 2) [23].

Более того, арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) замедляли прогрессирование альбуминурии. Таким образом, вновь выявленным пациентам с СД 2 типа и ССЗ, а также больным с очень высоким риском ССЗ рекомендуется препарат из группы иНГЛТ-2 или арГПП-1 или его добавление к терапии метформином [23].

Схема назначения препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа

1. Ликсисенатид: 10 мкг подкожно 1 раз/сут в течение 14 сут, а затем увеличить дозу до 20 мкг 1 раз /сут.
2. Эксенатид: исходно 5 мкг подкожно 2 раза/сут, затем доза увеличивается до 10 мкг 2 раза/сут через месяц или назначается пролонгированная форма 2 мг 1 раз в неделю.
3. Дулаглутид: исходно 0,75 мг подкожно 1 раз в неделю, затем 1,5 мг 1 раз в неделю.
4. Лираглутид: инициация терапии с дозы 0,6 мг подкожно 1 раз/сут, через неделю доза повышается до 1,2 мг/сут, при необходимости — увеличение дозы на 0,6 мг/сут 1 раз в неделю, максимальная доза — 1,8 мг/сут (для препаратов Виктоза, Саксенда), максимальная доза — 3,0 мг/сут.
5. Семаглутид: исходно 0,25 мг подкожно 1 раз в неделю в течение 4 недель, затем увеличивают дозу до 0,5 мг 1 раз в неделю в течение не менее 4 недель. Можно повысить дозу до 1 мг 1 раз в неделю, если не достигнута цель лечения. Пероральная форма семаглутида: исходно 3 мг в день в течение 30 дней, затем увеличивают дозу до 7 мг 1 раз/сут в течение 30 дней, затем можно повысить дозу до 14 мг 1 раз/сут [28–33].

Среди побочных эффектов могут быть тошнота, рвота (крайне редко), которые проходят в течение нескольких

Клинические исходы в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, относительный риск (95%-ный доверительный интервал) [23]

Clinical outcomes in randomised placebo-controlled trials of sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors, relative risk (95% confidence interval) [23]

Исходы / Outcomes	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS/CANVAS-R	DECLARE-TIMI-58	CREDESCENCE	VERTIS
Первичная конечная точка / Primary end point	0,86 (0,74–0,99)	0,86 (0,75–0,97)	0,93 (0,84–1,03)	0,80 (0,67–0,95)	0,97 (0,85–1,11)
Сердечно-сосудистая смерть / Cardiac death	0,62 (0,49–0,77)	0,87 (0,72–1,06)	0,98 (0,82–1,17)	0,78 (0,61–1,00)	0,92 (0,77–1,11)
Нефатальный инфаркт миокарда / Nonfatal myocardial infarction	0,87 (0,70–1,09)	0,85 (0,69–1,05)	0,89 (0,77–1,01)	–	1,00 (0,86–1,27)
Нефатальный инсульт / Nonfatal stroke	1,24 (0,92–1,67)	0,90 (0,71–1,09)	1,01 (0,84–1,15)	–	1,00 (0,76–1,32)
Все случаи смерти / All deaths	0,68 (0,57–0,82)	0,87 (0,74–1,01)	0,93 (0,82–1,04)	0,83 (0,68–1,02)	–
Госпитализации по поводу сердечной недостаточности / Hospitalisation for cardiac failure	0,65 (0,50–0,85)	0,67 (0,52–0,87)	0,73 (0,61–0,88)	0,61 (0,47–0,80)	0,70 (0,54–0,90)
Прогрессирование альбуминурии / Albuminuria progression	0,62 (0,54–0,72)	0,73 (0,67–0,79)	0,73 (0,67–0,79)	–	–
Комбинированная почечная точка (терминальная почечная недостаточность, удвоение показателей креатинина в крови, почечная смерть) / Combined renal end point (end-stage kidney failure, doubled blood creatinine level, renal death)	0,54 (0,40–0,75)	0,60 (0,47–0,77)	0,53 (0,43–0,66)	0,70 (0,59–0,82)	0,81 (0,63–1,04)

Клинические исходы в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, относительный риск (95%-ный доверительный интервал)

Clinical outcomes in randomised placebo-controlled trials of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, relative risk (95% confidence interval)

Исходы / Outcomes	LEADER	SUSTAIN-6	HARMONY	PIONER-6	REWIND
Первичная конечная точка / Primary end point	0,87 (0,78–0,97)	0,74 (0,58–0,95)	0,78 (0,68–0,90)	0,79 (0,57–1,11)	0,88 (0,79–0,99)
Сердечно-сосудистая смерть / Cardiac death	0,78 (0,66–0,93)	0,98 (0,65–1,48)	0,93 (0,73–1,19)	0,49 (0,27–0,92)	0,91 (0,78–1,06)
Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда / Fatal and nonfatal myocardial infarction	0,86 (0,73–1,00)	0,81 (0,57–1,16)	0,75 (0,61–0,90)	1,04 (0,66–1,66)	0,96 (0,79–1,15)
Фатальный и нефатальный инсульт / Fatal and nonfatal stroke	0,86 (0,71–1,06)	0,65 (0,41–1,03)	0,86 (0,66–1,14)	0,76 (0,37–1,56)	0,76 (0,62–0,94)
Удвоение уровня креатинина или снижение скорости клубочковой фильтрации $\geq 40\%$ от исходного / Doubled creatinine level or reduced glomerular filtration rate $\geq 40\%$ of initial level	0,89 (0,67–1,19)	1,28 (0,64–2,58)	–	–	0,70 (0,57–0,85)
Все случаи смерти / All deaths	0,85 (0,74–0,97)	1,05 (0,74–1,50)	0,95 (0,79–1,16)	0,51 (0,31–0,84)	0,90 (0,80–1,01)
Госпитализации по поводу сердечной недостаточности / Hospitalisation for cardiac failure	0,87 (0,73–1,05)	1,11 (0,77–1,61)	0,71 (0,53–0,94)	0,86 (0,48–1,55)	0,93 (0,77–1,12)

дней/недель после назначения. К противопоказаниям относятся наличие медуллярного рака щитовидной железы в анамнезе, панкреатит, гастропарез и уменьшение СКФ менее 15 мл/мин 1,73 м².

У пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса (менее 45%) инГЛТ-2 обладают более выраженным преимуществом по сравнению с арГПП-1. Для больных с диабетической болезнью почек, представленной в основном

альбинурией, основными препаратами являются ИНГЛТ-2, которые тормозят снижение СКФ, улучшают почечные исходы и сердечно-сосудистый прогноз. При противопоказаниях к назначению ИНГЛТ-2 возможна терапия препаратом из группы арГПП-1 с доказанным нефро- и кардиопротекторным эффектом [34]. Для пациентов с ХБП стадии С3б и выше предпочтительны арГПП-1. Для больных СД 2 типа, относящихся к группе высокого риска из-за сочетания ХБП и ССЗ, основными средствами терапии будут арГПП-1 и/или ИНГЛТ-2 (при СКФ более 30 мл/мин/1,73 м²) с доказанным преимуществом в отношении влияния на ССЗ. Препараты могут быть рекомендованы независимо от концентрации НbA1c и с учетом специфических для пациента факторов.

Если в приоритете снижение массы тела и не достигнут целевой уровень НbA1c, необходимо к метформину добавить препарат из класса ИНГЛТ-2 или арГПП-1. При противопоказаниях к терапии арГПП-1 возможно назначение препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа. Инсулин и препараты 2-й генерации сульфонилмочевины применяют только тогда, когда ранее использованная терапия не достигла своей цели.

Некоторым пациентам можно сразу назначать комбинированное лечение, чтобы продлить время до наступления неблагоприятного исхода [35, 36].

Если у больного имеются признаки катаболизма (потеря массы), при наличии симптомов гипергликемии, при уровне НbA1c >10%, глюкозы в крови — 16,7 ммоль/л и более необходимо инициировать инсулинотерапию [37].


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время рекомендуют использовать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа на начальных этапах терапии СД 2 типа независимо от уровня гликированного гемоглобина при наличии у пациентов атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), сердечной недостаточности, хронической болезни почек или факторов риска АССЗ.

Современная стратегия инициации и интенсификации сахароснижающей терапии направлена на эффективное управление сердечно-сосудистыми рисками не только через гликемический контроль, но и через усиление кардиоренотекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019; 22(25): 4–61. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Atlas of Diabetes register in Russian Federation, status 2018. Diabetes Mellitus. 2019; 22(25): 4–61. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12208
2. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009; 58(4): 773–95. DOI: 10.2337/db09-9028
3. Ferrannini E., De Fronzo R. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. Eur. Heart J. 2015; 36(34): 2288–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv239
4. Abdul-Ghani M.A., Norton L., DeFronzo R.A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr. Rev. 2011; 32(4): 515–31. DOI: 10.1210/er.2010-0029
5. Shah A.D., Langenberg C., Rapsomaniki E. et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3(2): 105–13. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00177-2
6. Holman R., Paul S., Bethel M. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 359(15): 1577–89. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470
7. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352(9131): 854–65.
8. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 358(24): 2545–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
9. The ADVANCE Collaborative Group; Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (24): 2560–72. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск (дополненный). М.; 2019. 212 с. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. Standards of specialized diabetes care. 9th Edition (suppl.). M.; 2019. 212 p. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM22151
11. American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes — 2021. Diabetes Care. 2021; 44(suppl.1): S73–84. DOI: 10.2337/dc21-S006
12. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Diabetes Care. 2012; 35(4): 731–7. DOI: 10.2337/dc11-1299
13. Roumie C.L., Hung A.M., Greevy R.A. et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. Ann. Intern. Med. 2012; 157(9): 601–10. DOI: 10.7326/0003-4819-157-9-201211060-00003
14. Morita Y., Nogami M., Sakaguchi K. Okada Y. et al. Enhanced release of glucose into the intraluminal space of the intestine associated with metformin treatment as revealed by [¹⁸F] fluorodeoxyglucose PET-MRI. Diabetes Care. 2020; 43(8): 1796–802. DOI: 10.2337/dc20-0093
15. Kessing L.V., Rytgaard H.C., Ekstrøm C. T. et al. Antidiabetes agents and incident depression: a nationwide population-based study. Diabetes Care. 2020; 43(12): 3050–60. DOI: 10.2337/dc20-1561
16. Buzzetti R., Tuomi T., Mauricio D. et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel. Diabetes. 2020; 69(10): 2037–47. DOI: 10.2337/dbi20-0017
17. Flory J.H., Hennessy S., Bailey C.J. et al. Reports of lactic acidosis attributed to metformin, 2015–2018. Diabetes Care. 2020; 43(1): 244–6. DOI: 10.2337/dc19-0923
18. Donnelly L.A., Dennis J.M., Coleman R. L. et al. Risk of anemia with metformin use in type 2 diabetes: a MASTERMIND Study. Diabetes Care. 2020; 43(10): 2493–9. DOI: 10.2337/dc20-1104
19. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a “thrifty substrate” hypothesis. Diabetes Care. 2016; 39(7): 1108–14. DOI: 10.2337/dc16-0330
20. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: a prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. Diabetes Obes. Metab. 2017; 19(7): 926–35. DOI: 10.1111/dom.12924
21. Shahady E., Leahy J.L. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor protection against adverse cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes. Clinical Diabetes. 2019; 37(3): 211–20. DOI: 10.2337/cd18-0064
22. Shestakova M.V. DECLARE-TIMI 58 trial in the context of EMPA-REG OUTCOME and CANVAS. Diabetes Mellitus. 2020; 22(6): 592–601 DOI: 10.14341/DM10289
23. Rangaswami J., Bhalla V., de Boer I.H. et al. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020; 142(17): e265–86. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000920
24. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2017; 377(7): 644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

25. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г. Роль и место дапаглифлозина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: от теории к практике. Медицинский совет. 2017; 3: 22–30. [Khalimov Yu.S., Agafonov P.V., Kuzmich V.G. Role and place of dapagliflozin in the management of 2nd type diabetes: from theory to practice. Medical Council. 2017; 3: 22–30. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-3-22-30
26. Kluger A.Y., Tecson K.M., Lee A.Y. et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18(1): 99. DOI: 10.1186/s12933-019-0903-4
27. Berg D.D., Wiviott S.D., Scirica B.M. et al. Heart failure risk stratification and efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019; 140(19): 1569–77. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042685
28. Мосикян А.А., Чжао В., Галанкин Т.Л. и др. Анализ исследований EMPA-REG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием новых сахароснижающих средств. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017; 26(2): 77–82. [Mosikyan A.A., Zhao W., Galankin T.L. et al. Analysis of EMPA-REG OUTCOME, LEADER and SUSTAIN-6 trials: probable cardiovascular risk reduction mechanisms of novel antihyperglycemic drugs. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2017; 26(2): 77–82. (in Russian)]
29. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S. et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 392(10157): 1519–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X
30. Doupis J. One-weekly dulaglutide and major cardiovascular events—results of the REWIND trial. *US Endocrinology.* 2019; 15(2): 65–7. DOI: 10.17925/USE.2019.15.2.65
31. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J. et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(13): 1228–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
32. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(4): 311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
33. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(19): 1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
34. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1: безграничный потенциал применения. *Доктор.Ру.* 2020; 19(2): 6–12. [Demidova T.Yu., Kozhevnikov A.A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: limitless potential. *Doctor.Ru.* 2020; 19(2): 6–12. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-6-12
35. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Доверяй и VERIFY: роль комбинированной терапии метформином и ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в дебюте сахарного диабета 2 типа. *Рус. мед. журн. Медицинское обозрение.* 2020; 4(6): 334–9. [Demidova T.Yu., Kozhevnikov A.A. Trust and VERIFY: the role of combined treatment with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in new-onset diabetes type 2. *Russian Medical Inquiry.* 2020; 4(6): 334–9. (in Russian)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-334-339
36. Демидов Н.А., Анциферов М.Б., Зилов А.В. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин в реальной клинической практике в России (исследование МАСТЕР). *Сахарный диабет.* 2020; 23(6): 514–22. [Demidov N.A., Antsiferov M.B., Zilov A.V. Results of a clinical trial of the efficacy and safety of vildagliptin and metformin fixed combination in real clinical practice in Russia (MASTER study). *Diabetes Mellitus.* 2020; 23(6): 514–22. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12508
37. Introduction: Standards of medical care in diabetes — 2020. *Diabetes Care.* 2020; 43(suppl.1): S1–2. DOI: 10.2337/dc20-Sint 

Поступила / Received: 18.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 22.03.2021

Терапия сахарного диабета 2 типа в современных реалиях: на что должен обратить внимание врач на амбулаторном приеме

Н.А. Черникова, О.А. Кнышенко

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть проблему выбора препаратов сахароснижающей терапии, выявить тенденции в назначении различных групп пероральных сахароснижающих препаратов.

Основные положения. На момент постановки диагноза сахарного диабета (СД) 2 типа из-за выраженного нарушения углеводного обмена многим пациентам необходима своевременная комбинированная терапия сахароснижающими препаратами. Произошла смена парадигмы в выборе лекарственных средств (ЛС) в момент инициации лечения в пользу сахароснижающих препаратов с доказанным нефро- и кардиопротективным эффектом (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа). Рекомендуется назначать препараты в зависимости от наличия или отсутствия установленного ассоциированного сердечно-сосудистого заболевания (АССЗ) и факторов сердечно-сосудистого риска, безопасности в отношении гипогликемических событий, поэтому часто выбор схемы лечения оказывается затруднительным. По-прежнему первой линией терапии для пациентов без установленных АССЗ остается метформин, однако в подавляющем большинстве случаев требуется комбинированная терапия. Но недостаточная комплаентность, продолжение использования монотерапии, несмотря на необходимость ее усиления, отрицание больным необходимости приема дополнительных ЛС могут ускорять наступление и прогрессирование множества осложнений заболевания. В таких случаях удобно применение комбинированных средств, снижающих количество принимаемых таблеток, но при этом позволяющих увеличить комплаентность и достичь необходимых целей.

Наиболее частой комбинацией сахароснижающих ЛС является сочетание метформина и препарата сульфонилмочевины (ПСМ). Однако из-за разнородности фармакокинетики и фармакодинамики молекул внутри последней группы к выбору следует подходить осмысленно. Высокая селективность некоторых из ПСМ позволяет говорить об их более мягком влиянии на снижение уровня глюкозы. Применение ПСМ также более экономически выгодно, чем использование других антидиабетических препаратов.

Заключение. Большой выбор доступных в настоящее время препаратов позволяет врачу подобрать оптимальные сахароснижающие схемы с учетом индивидуальных особенностей пациента. Современные комбинированные препараты являются терапией выбора для большинства больных СД. Стоимость также оказывает влияние на выбор сахароснижающих средств. Главное, чтобы используемые препараты были хорошо изучены, эффективны и безопасны.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, комбинированная терапия, сульфонилмочевина, глимепирид, метформин.

Вклад авторов: Черникова Н.А. — разработка концепции и дизайна обзора, сбор и обработка данных, анализ результатов, написание и окончательное редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Кнышенко О.А. — сбор и обработка данных, анализ результатов, написание и редактирование текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Терапия сахарного диабета 2 типа в современных реалиях: на что должен обратить внимание врач на амбулаторном приеме. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 40–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-40-44

Current Management of Type 2 Diabetes Mellitus: What to Pay Attention to in Outpatient Settings

N.A. Chernikova, O.A. Knyshenko

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow; 2/1 BARRIKADNAYA Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss the problem of selecting antihyperglycemic drugs; to identify the trends in prescription of various groups of oral antihyperglycemic agents.

Key Points. When type 2 diabetes mellitus (DM2) is diagnosed, a number of patients need prompt combined antihyperglycemic therapy because of a marked carbohydrate metabolism disorder. The prescription paradigm of initial therapy has shifted towards antihyperglycemic agents with established nephro- and cardioprotective effects (sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists). Drugs are recommended depending on presence or absence of a comorbid cardiovascular disease (CVD) and cardiovascular risk factors, and safety as regards hypoglycaemic events; therefore, very often selection of a therapeutic regimen can be challenging. Still, the first-line treatment for patients without CVD is metformin; however, a combined therapy is required in the majority of cases. Poor

Черникова Наталья Альбертовна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5043-5759. <https://orcid.org/0000-0002-0562-8396>. E-mail: nachendoc@yandex.ru

Кнышенко Ольга Андреевна — клинический аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0003-0501-0307>. E-mail: knishenko.olga@yandex.ru

compliance, continued use of monotherapy, despite the need to boost the therapy, patient's reluctance to take additional drugs can facilitate occurrence and progression of a lot of associated complications. In such cases, combined medications reducing the amount of tablets and improving compliance are useful.

The most common combination of antihyperglycemic drugs is metformin and sulfonylureas. Still, care should be taken because of differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the molecules in the latter group. High selectivity of some sulfonylureas can evidence their milder effect for glucose level reduction. Sulfonylureas are also cost-effective as compared to other antidiabetic medications.

Conclusion. A wide choice of drugs allows a medical professional selecting an optimal antihyperglycemic regimen, taking into account individual characteristics of a patient. Prompt combined medications are a treatment of choice for the majority of patients with DM. Selection of antihyperglycemic drugs is affected by the cost as well. The most important thing is that the drugs are well-studied, efficient and safe.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, combined therapy, sulphonylurea, Glimepiride, metformin.

Contributions: Chernikova, N.A. — review concept and design; data collection and processing; analysis of results; text compilation and editing, approval of the manuscript for publication; Knyshenko, O.A. — data collection and processing; analysis of results; text compilation and editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Chernikova N.A., Knyshenko O.A. Current Management of Type 2 Diabetes Mellitus: What to Pay Attention to in Outpatient Settings. Doctor.Ru. 2021; 20(2): 40–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-40-44

По данным Федерального регистра сахарного диабета, в нашей стране 4,8 млн больных СД 2 типа, и только около двух третей из них принимают рекомендованную им сахароснижающую терапию¹. На сегодняшний день более 90% врачей, по данным российского Федерального регистра сахарного диабета, при назначении двухкомпонентной сахароснижающей терапии предпочтение отдают комбинации метформина и препаратов сульфонилмочевины (ПСМ). Данный выбор обусловлен длительным опытом их использования, высокой эффективностью и низкой стоимостью.

В классе ПСМ существует несколько поколений препаратов. К первому относятся толбутамид, карбутамид и др., которые не применяются с 1998 года, ко второму поколению — глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон, к третьему — глимепирид. Действие препаратов заключается в основном в стимуляции β -клеток поджелудочной железы, что сопровождается усилением синтеза и выброса инсулина. Для проявления эффекта ПСМ необходимо наличие достаточного количества функционирующих β -клеток. Помимо непосредственно сахароснижающего, некоторые ПСМ оказывают и внепанкреатическое действие (усиление чувствительности тканей к инсулину, снижение синтеза глюкозы печенью). Подобные эффекты наиболее выражены у третьей генерации ПСМ и обусловлены увеличением количества инсулин-чувствительных рецепторов в клетках-мишенях.

ПСМ имеют различную выраженность сахароснижающего эффекта и длительность действия. Они различаются между собой как фармакокинетикой, так и фармакодинамикой, что объясняет внутригрупповую неоднородность препаратов. Так, например, выраженность сахароснижающего эффекта глимепирида дозозависима.

В НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга в 2016 году было проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Глимепирид Канон 4 мг и Амарил 4 мг (рис. 1, 2), по результатам которого получены нижеследующие данные [1].

- Максимальная концентрация активного вещества глимепирида при пероральном применении обоих препаратов достигается через 2–2,5 часа после приема.
- Последующее снижение концентрации имеет экспоненциальный характер со временем половинного убывания порядка 8,7 часа.
- Сравнение фармакокинетики отечественного и зарубежного препаратов показало, что их фармакокине-

тические показатели существенно не различаются. По критериям, оговоренным в методических рекомендациях по проведению сравнительных исследований биоэквивалентности лекарственных средств, препараты являются биоэквивалентными.

Рис. 1. Усредненная динамика концентрации глимепирида в плазме крови после приема препаратов Глимепирид Канон и Амарил в линейных координатах

Fig. 1. Averaged dynamics of blood Glimepiride concentration after therapy with Glimepiride Canon and Amaryl in linear coordinates

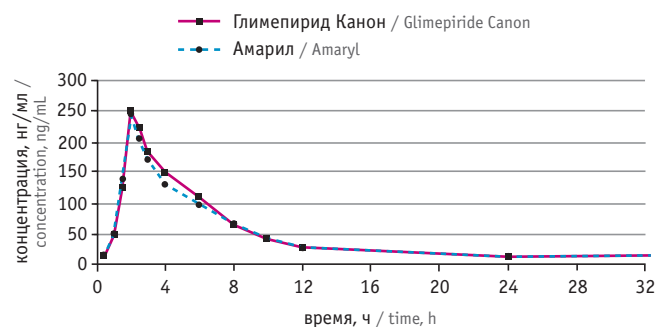
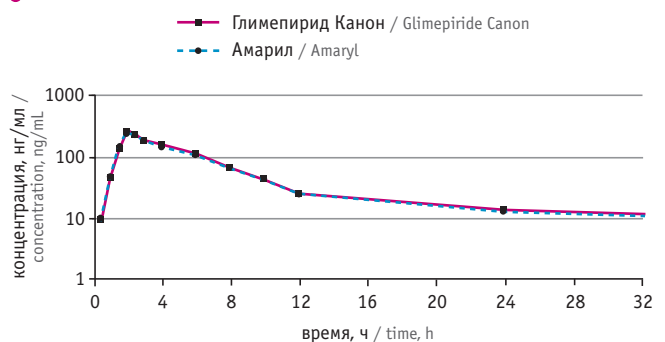


Рис. 2. Усредненная динамика концентрации глимепирида в плазме крови после приема препаратов Глимепирид Канон и Амарил в полулогарифмических координатах

Fig. 2. Averaged dynamics of blood Glimepiride concentration after therapy with Glimepiride Canon and Amaryl in semi-logarithmic coordinates



¹ Федеральный регистр больных сахарным диабетом. URL: <http://sd.diaregistry.ru/> (дата обращения — 15.02.2021).

Их биоэквивалентность при высокой сахароснижающей активности и низком риске гипогликемий позволяет широко использовать оба препарата в реальной клинической практике.

Рис. 3. Средние значения концентрации гликлазида во времени в нелинейных координатах после однократного приема Гликлазида Канон и Диабетона МВ

Fig. 3. Average Gliclazide concentration vs. time in non-linear coordinates following a single dose of Gliclazide Canon and Diabeton MR

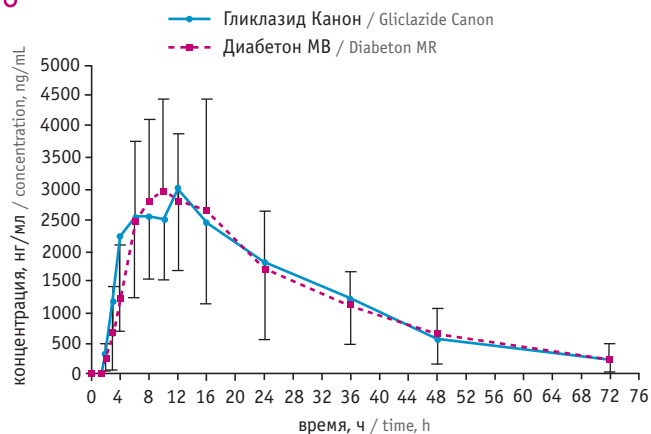


Рис. 4. Усредненная динамика концентрации метформина в плазме крови после приема препаратов Метформин Канон и Глюкофаж: А — в линейных координатах, В — в полулогарифмических координатах
Fig. 4. Averaged dynamics of blood Metformin concentration after therapy with Metformin Canon and Glucophage: A — linear coordinates, B — semi-logarithmic coordinates

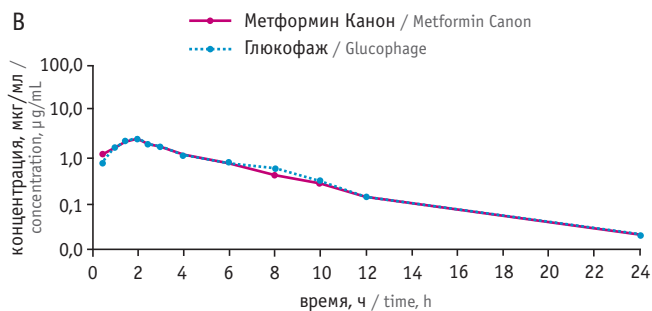
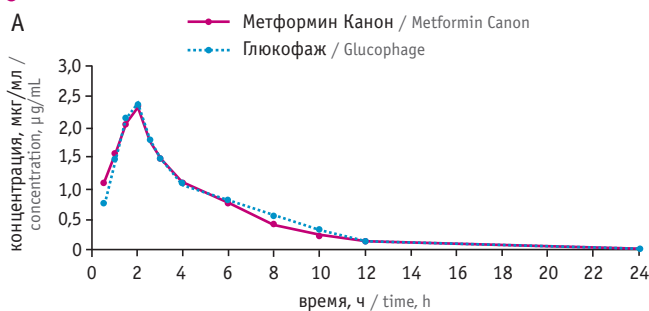
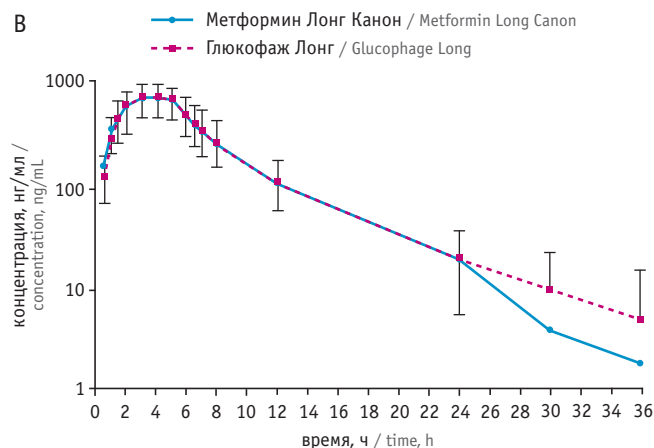
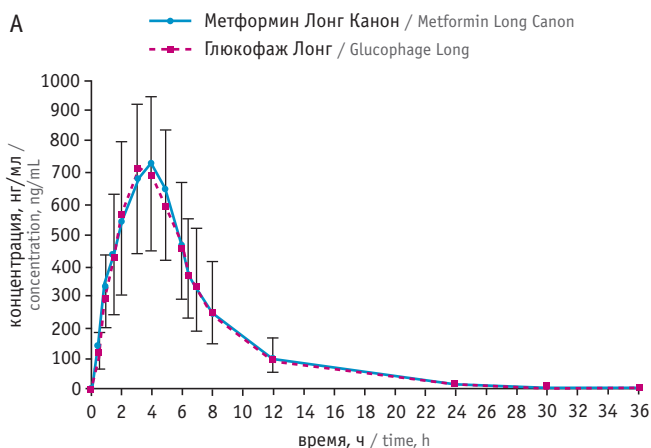


Рис. 5. Усредненная динамика концентрации метформина с пролонгированным действием, немодифицированным высвобождением в плазме крови после приема препаратов Метформин Лонг Канон и Глюкофаж Лонг: А — в линейных координатах, В — в полулогарифмических координатах
Fig. 5. Averaged dynamics of blood concentration of long-acting Metformin after therapy with Metformin Long Canon and Glucophage Long: A — linear coordinates, B — semi-logarithmic coordinates



Кроме того, в НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга проводились исследования фармакологической биоэквивалентности Гликлазида Канон и Диабетона МВ (препараты гликлазида — представителя второго поколения) (рис. 3). Они показали достаточную сопоставимость сравниваемых кривых.

Следующей парой стали Метформин Канон 1000 мг в лекарственной форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и препарат сравнения Глюкофаж 1000 мг (рис. 4). На рисунке 4 продемонстрированы сопоставимые результаты по динамике концентрации метформина в плазме крови после приема сравниваемых препаратов.

На рисунке 5 представлены данные сравнительного исследования биоэквивалентности Метформина Лонг Канон и Глюкофажа Лонг в дозировке 750 мг. Из них можно сделать вывод о сходной динамике концентрации препаратов.

Известно, что наиболее частая комбинация сахароснижающих лекарственных средств — сочетание ПСМ и метформина.

При проведении проспективного открытого рандомизированного сравнительного исследования фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов Глидика М и Амарил М (глимепирид 2 мг + метформин 500 мг) у здоровых добровольцев с однократным приемом натоцак получены данные, свидетельствующие о благоприятном профиле безопасности обоих препаратов и их биоэквивалентности (табл.).

Таблица / Table

Результаты оценки биоэквивалентности, 90%-ные доверительные интервалы (ДИ) для отношений средних геометрических значений параметров AUC_{0-t} и C_{max} Глидика М/Амарил М, %
Bioequivalence assessment results, 90% CI for geometric mean ratio of AUC_{0-t} and C_{max} Glidika M/Amaryl M, %

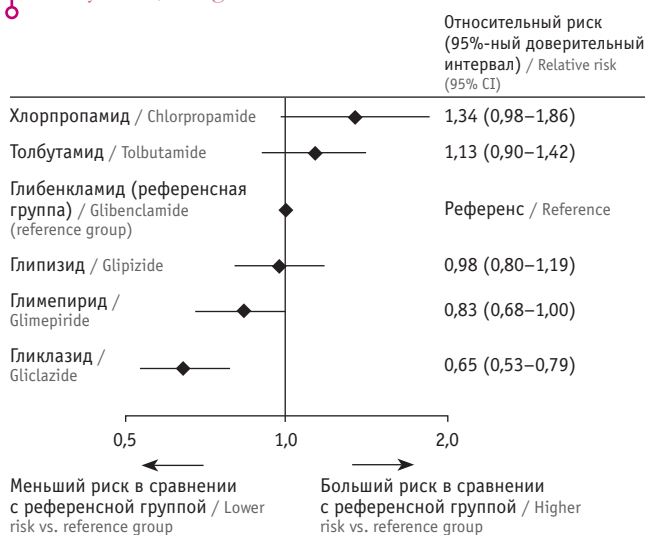
Параметры / Parameter	90%-ный ДИ / 90% CI	Коэффициент вариации / Coefficient of variation	Допустимые значения 90%-ного ДИ / Acceptable 90% CI
<i>Глимепирид / Glimepiride</i>			
AUC_{0-t}	90,94–104,08	18,99	80–125
C_{max}	83,75–106,12	33,93	80–125
<i>Метформин / Metformin</i>			
AUC_{0-t}	95,23–109,24	19,30	80–125
C_{max}	97,50–111,95	19,44	80–125

Таким образом, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга представил нам несколько исследований, оценивающих биоэквивалентность оригинальных препаратов и их дженериков, по результатам которых мы можем предполагать их сопоставимую эффективность.

Благодаря низкой стоимости и высокой эффективности ПСМ очень часто назначаются диабетологами всего мира. Но на сегодняшний день на первый план выходит безопасность проводимой терапии, и ниже мы приводим данные метаанализа, полученные профессором Скоттом Симпсоном и его коллегами, опубликованные в журнале The Lancet: Diabetes and Endocrinology в 2015 году [2]. Они свидетельствуют о крайней разнородности влияния препаратов из группы ПСМ на смертность от любых причин (рис. 6).

Рис. 6. Сравнение всех случаев смерти, связанных с приемом различных препаратов сульфонилмочевины, с использованием прямых и косвенных доказательств

Fig. 6. Comparison of all deaths associated with various sulfonylureas, using direct and indirect evidences



В метаанализ включены 18 исследований: 167 327 пациентов, принимавших ПСМ [2]. Из них 9% (14 970 человек) умерли по каким-либо причинам, и проводился анализ влияния принимаемых ими препаратов на исход. Использование гликлазида, глимепирида было связано со значимо более низким риском смерти по сравнению с таковым в референсной группе глибенкламида, в то время как прием глипизиды сопровождался аналогичным риском.

В этом же метаанализе изучали зависимость риска смерти от сердечно-сосудистых причин от вида ПСМ, которые принимали пациенты. Однако в эту часть исследования вошли только 13 работ: 5% смертей среди 145 916 больных, применявших ПСМ. И здесь получены схожие с результатами (рис. 7).

Активация митохондриальных K_{ATP} -каналов играет решающую роль в механической защите сердца, которая является результатом ишемического preconditionирования. И если ПСМ первого поколения, взаимодействуя с митохондриальными K_{ATP} -каналами, не осуществляют кардиопротекцию при ишемии, то второе и третье поколение ПСМ эту кардиопротекцию реализуют [3].

При исследовании смертности от всех причин у пациентов с наличием как сердечно-сосудистых заболеваний, так и заболеваний печени (неалкогольного цирроза) получены данные, свидетельствующие о меньших рисках неблагоприятных исходов у больных, принимающих ПСМ (рис. 8). Использование глимепирида и гликлазида ассоциировано с более низкими рисками смерти и сердечно-сосудистых событий, чем прием глибенкламида и глипизиды (см. рис. 6, 7) [4].

Исследование F.-S. Yen и соавт. показало, что использование ПСМ у пациентов с циррозом печени и СД 2 типа связано с более низким риском всевозможной смертности, чем их неиспользование. Авторы выявили, что прием ПСМ сопровождается меньшим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, потенциально уменьшается и риск цирротической декомпенсации.

Однако следует помнить, что метаболизм большинства ПСМ осуществляется печенью, поэтому если при компенсированном циррозе печени их применение возможно,

Рис. 7. Сравнение риска смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов, принимавших различные препараты сульфонилмочевины

Fig. 7. Comparison of cardiovascular risk of death in patients treated with various sulfonylureas

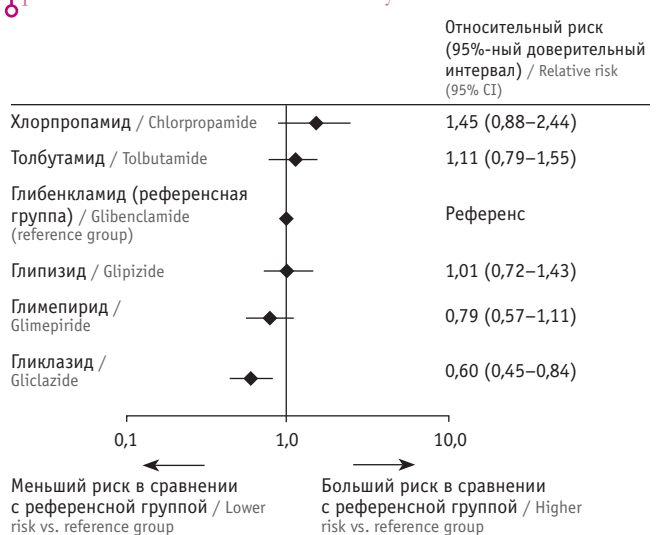
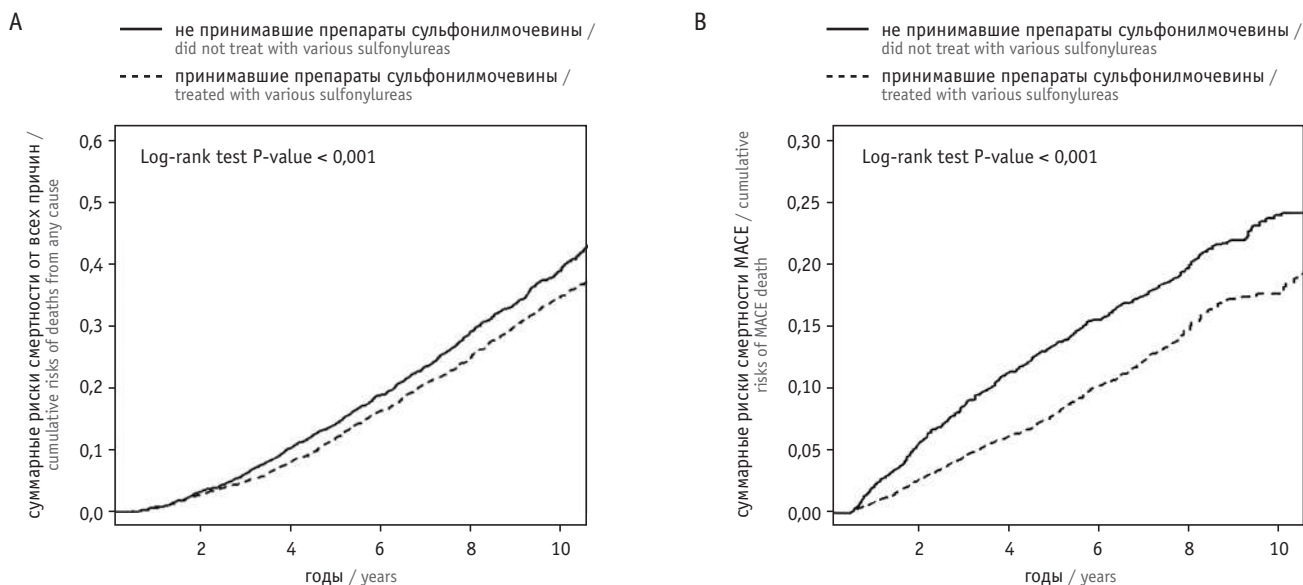


Рис. 8. А — кумулятивные кривые, ассоциированные со смертностью от всех причин; В — кумулятивные кривые заболеваемости со смертностью от MACE

Fig. 8. A — cumulative curves associated with deaths from any cause; B — cumulative morbidity curves with MACE deaths



то при декомпенсации и выраженном нарушении функции печени ПСМ не рекомендованы.

Влияние на почечную функцию имеет свои особенности у каждого препарата данной группы.

Впервые около 50 лет назад было показано, что у пациентов с СД 2 типа происходит увеличение экскреции альбумина. При дальнейших исследованиях выяснилось, что альбуминурия является предиктором развития как диабетической, так и недиабетической болезни почек. В настоящее время известно, что низкий уровень альбуминурии, соотношения альбумина и креатинина менее 3 мг/ммоль ассоциированы с меньшим риском гипертонии и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Прием ПСМ предотвращает развитие и снижение альбуминурии за счет протективного влияния непосредственно на сам клубочек почки [5].

При этом стоит помнить, что использование глибенкламида не рекомендовано при скорости клубочковой фильтра-

ции (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м². Это отличает его от остальных представителей ПСМ, применение которых возможно при хронической болезни почек (ХБП) вплоть до стадии 3б, когда СКФ уменьшается до 30 мл/мин/1,73 м². С прогрессированием ХБП снижается клиренс сахароснижающих препаратов, поэтому в таких ситуациях может потребоваться коррекция дозы ПСМ, чтобы избежать возможной гипогликемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большой выбор доступных в настоящее время препаратов позволяет врачу подобрать оптимальные сахароснижающие схемы с учетом индивидуальных особенностей пациента. Современные комбинированные препараты являются терапией выбора для большинства больных СД. Стоимость также оказывает влияние на выбор сахароснижающих средств. Главное, чтобы используемые препараты были хорошо изучены, эффективны и безопасны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Глимепирид Канон 4 мг и Амарил 4 мг GLIM-08/2015. URL: <http://pharmso.ru/klinicheskie-issledovaniya/nashi-proekty.html> (дата обращения — 15.02.2021). [Open randomised crossover study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Glimpiride Canon 4mg and Amaryl 4mg GLIM-08/2015. URL: <http://pharmso.ru/klinicheskie-issledovaniya/nashi-proekty.html> (Access date: 15.02.2021). (in Russian)]
2. Simpson S.H., Lee J., Choi S. et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(1): 43–51. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70213-X
3. Аметов А.С., Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Роль и место препаратов сульфонилмочевины в современном управлении сахарным диабетом типа 2. *Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение.* 2019; 8(1): 40–8. [Ametov A.S., Chernikova N.A., Knyshenko O.A. Sulfonylureas: the role and place of drugs in the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2019; 8(1): 40–8. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-11005
4. Yen F.-S., Lai J.-N., Wei J.C.-C. et al. Sulfonylureas may be useful for glycemic management in patients with diabetes and liver cirrhosis. *PLoS One.* 2020; 15(12): e0243783. DOI: 10.1371/journal.pone.0243783
5. Sung K.-C., Ryu S., Lee J.-Y. et al. Urine albumin/creatinine ratio below 30 mg/g is a predictor of incident hypertension and cardiovascular mortality. *Am. Hear Assoc.* 2016; 5(9): e003245. DOI: 10.1161/JAHA.116.003245 ■

Поступила / Received: 16.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 27.04.2021



Современные возможности медикаментозного лечения ожирения

М.Б. Анциферов¹, Т.Н. Маркова^{2,3}

¹ ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: освещение современных способов медикаментозного лечения ожирения.

Основные положения. Ожирение является социально значимой проблемой здравоохранения, поскольку оно ассоциировано с основными заболеваниями, лимитирующими продолжительность жизни населения. Проблема ожирения стояла перед обществом еще в период Гипократа, однако реально эффективные средства для лечения появились только в XXI веке. В статье представлен обзор современных медикаментозных средств снижения массы тела, разрешенных для применения в РФ. Рассмотрены вопросы их эффективности и побочных эффектов, представлен клинический случай лечения ожирения с помощью препарата лираглутид 3 мг.

Заключение. Пациенты с ожирением и избыточной массой тела должны обязательно обследоваться у врача с целью верификации ассоциированных заболеваний и назначения лечения, включая медикаментозную терапию, направленную на снижение массы тела.

Ключевые слова: ожирение, медикаментозное лечение, индекс массы тела, лираглутид.

Вклад авторов: Анциферов М.Б. — разработка концепции, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Маркова Т.Н. — обзор публикаций по теме статьи, описание клинического случая, написание текста рукописи, редактирование.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Анциферов М.Б., Маркова Т.Н. Современные возможности медикаментозного лечения ожирения. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 45–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-45-50

State-of-the-Art Drug Therapies of Obesity

M.B. Antsiferov¹, T.N. Markova^{2,3}

¹ Endocrinology Dispensary at Moscow Healthcare Department; 37 Prechistenka St., Moscow, Russian Federation 119034

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

³ City Clinical Hospital No. 52 (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 3 Pekhotnaya St., Moscow, Russian Federation 123182

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss state-of-the-art drug therapies of obesity.

Key Points. Obesity is a socially significant healthcare problem, because it is associated with major conditions limiting life expectancy. The problem of obesity dates back to the period of Hippocrates; however, efficient drugs appeared as late as in the XXI century. The article is a review of the state-of-the-art drug therapies for body weight reduction approved in the Russian Federation. It describes the efficiency and side effects and a case of obesity management with Liraglutide 3mg.

Conclusion. Obese and overweight patients should undergo a medical examination in order to verify associated conditions and prescribe treatment, including drug therapy to reduce body weight.

Keywords: obesity, drug therapy, body mass index, Liraglutide.

Contributions: Antsiferov, M.B. — article concept; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Markova, T.N. — thematic publications reviewing; case description; manuscript preparation and editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Antsiferov M.B., Markova T.N. State-of-the-Art Drug Therapies of Obesity. Doctor.Ru. 2021; 20(2): 45–50. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-45-50

Большинство ведущих мировых медицинских ассоциаций признали ожирение серьезной медико-социальной проблемой. Несмотря на высокий уровень образовательной

активности, выпуск многочисленных публикаций по данной теме, как у врачей, так и у пациентов осталось немало вопросов, связанных с диагностикой, профилактикой и лечением ожирения.

Анциферов Михаил Борисович — д. м. н., профессор, главный внештатный специалист-эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ». 119034, Россия, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 37. eLIBRARY.RU SPIN: 1035-4773. <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>. E-mail: antsiferovmb@zdrav.mos.ru

Маркова Татьяна Николаевна (автор для переписки) — д. м. н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 5914-2890. <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>. E-mail: markovatn18@yandex.ru



Когда же началась эпидемия ожирения? Многие считают, что эта проблема появилась в 80-х годах XX столетия. Однако еще 2500 лет назад Гиппократ предупреждал, что внезапная смерть чаще происходит у толстых от природы, чем у худых [1]. В 1760 году английский врач Малкольм Флеминг написал, что ожирение можно назвать болезнью, поскольку оно препятствует свободному осуществлению функций организма и может сократить продолжительность жизни [2], а в 1810 году Уильям Вадд (секретарь Королевского колледжа хирургов в Лондоне) заявил, что рост благосостояния и утонченность современности, возможно, изгнали чуму и эпидемии, но привели к нервным расстройствам и увеличили распространенность полноты [3].

Лечение ожирения началось со времен Гиппократа, который рекомендовал таким пациентам изменить образ жизни [4, 5]. «Медикаментозная» терапия восходит к X веку, когда Хисдай ибн Шапрут вылечил Санчо Толстого от ожирения с помощью териака — смеси из более чем 64 ингредиентов [6]. Первые статьи по лечению ожирения были опубликованы в 1727 и 1760 годах и рекомендовали ромашковое мыло, уксус и другие растительные и природные средства [2, 7, 8].

В начале XX века в лечении ожирения начали использовать гормональные препараты и нейростимуляторы, такие как экстракт щитовидной железы, динитрофенол и амфетамин, которые приводили к тяжелым последствиям вплоть до смертельного исхода [9].

Открытие лептина в 1994 году (пептида, продуцируемого жировой тканью) знаменует начало «молекулярной эры» терапии ожирения. Лечение лептином дало прекрасные результаты у пациентов с генетически обусловленным дефицитом этого гормона, однако оказалось неэффективным у лиц с конституционально-экзогенным ожирением [10].

Прогресс фундаментальной науки середины и конца XX века ознаменовал новый этап понимания патогенеза экзогенно-конституционального ожирения. Нейрогуморальная дисфункция, которая клинически проявляется нарушением пищевого поведения, а также инсулинорезистентность с формированием висцерального ожирения являются основными звеньями патогенеза ожирения. Понимание механизмов регуляции приема пищи и массы тела дало надежду на разработку эффективных препаратов для терапии ожирения [11].

Однако существует немало препятствий для развития этой области фарминдустрии. До сих пор общество в целом,

включая и медицинское сообщество, считает, что ожирение — результат отсутствия воли, распущенности [12]. Это приводит к тому, что пациенту предлагается изменить образ жизни, но не назначаются лекарственные препараты. Кроме того, желание пациента получить косметический эффект от потери массы часто намного превышает желание получить пользу для здоровья, связанную с уменьшением массы тела [13]. Это может объяснить тот факт, что женщин, обращающихся за помощью в борьбе с ожирением, больше, чем мужчин, несмотря на то что ожирение ассоциировано с кардиометаболическими заболеваниями независимо от пола человека [14].

Известно, что умеренная потеря массы (от 5% до 10%) уменьшает риск развития и прогрессирования заболеваний, ассоциированных с ожирением [15], но такое снижение массы тела не дает ожидаемой пациентом косметической пользы. Это приводит к несоответствию между целями пациента и врача и уменьшает приверженность больных к лечению.

В настоящее время наиболее распространенным методом оценки наличия и степени тяжести ожирения является расчет ИМТ по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Большинство медицинских ассоциаций, а также Всемирная организация здравоохранения приняли ИМТ в качестве критерия диагноза ожирения. На сегодня последние клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по ожирению от 2020 г. также предлагают для диагностики ожирения использовать классификацию по уровню ИМТ. Нормальная масса тела определяется как ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², избыточная — от 25,0 до 29,9 кг/м² и ожирение ≥ 30 кг/м² [16]. Однако Американская ассоциация клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinology) предложила в 2014 г. использовать классификацию ожирения (табл. 1) с учетом коморбидных заболеваний и диагностировать его при ИМТ ≥ 25 кг/м², если имеется одно или несколько осложнений средней тяжести, связанных с ожирением [17].

Данная классификация предполагает, что для диагностики ожирения и верификации связанных с ним осложнений необходимо, помимо измерения антропометрических данных,

Таблица 1 / Table 1

Классификация ожирения по стадиям с учетом коморбидных заболеваний (American Association of Clinical Endocrinology, 2014)

Obesity staging with account of comorbidities (American Association of Clinical Endocrinology, 2014)

Диагнозы / Diagnoses	Антропометрические данные / Anthropometric data	Клинические данные / Clinical information
Избыточная масса тела / Overweight	ИМТ ≥ 25–29,9 кг/м ² / BMI ≥ 25–29.9 kg/m ²	Нет осложнений, связанных с ожирением / No obesity-associated complications
Ожирение / Obesity	ИМТ ≥ 30 кг/м ² / BMI ≥ 30 kg/m ²	Нет осложнений, связанных с ожирением / No obesity-associated complications
Ожирение 1-й стадии / Stage 1 obesity	ИМТ ≥ 25 кг/м ² / BMI ≥ 25 kg/m ²	Имеется одно или несколько осложнений средней тяжести, связанных с ожирением / One or several obesity-associated complications
Ожирение 2-й стадии / Stage 2 obesity	ИМТ ≥ 25 кг/м ² / BMI ≥ 25 kg/m ²	Имеется одно или несколько тяжелых осложнений, связанных с ожирением / One or several severe obesity-associated complications

Примечание. Здесь и в таблице 2: ИМТ — индекс массы тела.
Note. Legend for Table 1 and Table 2: BMI: body mass index.

провести клинические, инструментальные и лабораторные исследования. Патогенез коморбидности ожирения тесно связан с распределением жира в организме. Накопление висцерального или эктопического жира является одной из важнейших причин развития инсулинорезистентности, дислипидемии и других нарушений метаболического здоровья. Сейчас для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения рекомендуется измерение окружности талии: ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин — диагностический критерий абдоминального ожирения (International Diabetes Federation, 2005) [18].

Висцеральная жировая ткань синтезирует более 100 биологически активных веществ (адипоцитокинов) и становится источником хронического воспаления [19]. Кроме того, фермент ароматаза, который в больших количествах вырабатывает жировая ткань, метаболизирует андростендион в эстрон, что объясняет более высокий риск формирования рака молочной железы и эндометрия у женщин с ожирением, особенно в постменопаузе, поскольку эстрогены, синтезированные в жировой ткани, являются у них основными эстрогенами. Поэтому в настоящее время ряд онкологических заболеваний относят к патологиям, ассоциированным с ожирением [20]. У мужчин повышается риск рака кишечника и простаты, у женщин — рака молочных желез [21], эндометрия [22].

Имеются неопровержимые доказательства того, что возрастание ИМТ, висцеральное ожирение и быстрые темпы увеличения массы тела способствуют развитию СД 2 типа (СД2), и ожирение является наиболее значимым модифицируемым фактором риска СД2 [23, 24]. Продолжительность ожирения, развитие его в молодом возрасте также связаны с более высоким риском СД2 [25]. Очевидно, что уменьшение массы тела способствует снижению этого риска. В Программе профилактики диабета средняя потеря веса на 5,5% в течение 2,8 года уменьшает риск перехода от предиабета к диабету на 58% [26].

С увеличением ИМТ и окружности талии увеличивается и риск сердечно-сосудистых заболеваний [27, 28]. Так, риск ИБС у женщин при ИМТ > 29 кг/м² в 3,3 раза выше, чем при ИМТ < 21 кг/м² [28].

В метаанализе 25 исследований выявлено, что потеря массы в среднем на 5,1 кг снижает АД на 4,4/3,5 мм рт. ст. (систолическое АД/диастолическое АД) [29].

Ожирение повышает риск формирования синдрома ночного апноэ во сне (СОАС) [30]. Патогенез и тяжесть СОАС у больных с ожирением связаны с выбросом факторов воспаления жировой тканью [31]. Исследование пациентов с ожирением с помощью полисомнографии показало, что 30,5% участников имели СОАС средней степени, а 22,6% — тяжелую форму. Окружность талии существенно влияла на наличие СОАС, а также на его тяжесть [32].

С ожирением ассоциируется также неалкогольная жировая болезнь печени, которая является одним из компонентов метаболического синдрома и может прогрессировать до неалкогольного стеатогепатита и, в итоге, до цирроза [33].

Нарушение репродуктивной функции как у мужчин, так и женщин тоже во многом обусловлено накоплением жировой ткани [34].

Лечение ожирения включает немедикаментозную и медикаментозную терапию и бариатрическую хирургию. В настоящее время оптимальным считают постепенное снижение массы тела (не более чем на 0,5–1 кг в неделю, 5–10% за 3–6 месяцев), направленное не столько на улучшение антропометрических показателей, сколько на компенсацию

сопутствующих метаболических и гормональных нарушений. Важным аспектом эффективности лечения ожирения является поддержание эффекта в течение длительного времени (не менее 1 года) [16, 35].

Немедикаментозное лечение ожирения включает в себя диетотерапию (гипокалорийное питание с ограничением употребления жира до 25–30% от общей калорийности рациона), аэробные физические нагрузки (не менее 150 мин в неделю) и поведенческую терапию (терапевтическое обучение пациентов по структурированной программе и, при необходимости, консультацию психолога/психотерапевта) [16, 35, 36].

Назначение медикаментозной терапии ожирения рекомендовано при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при ИМТ ≥ 27 кг/м² и наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний. В Российской Федерации для терапии ожирения зарегистрированы следующие препараты — орлистат, сибутрамин и лираглутид 3 мг [16, 36].

Орлистат — селективный ингибитор липазы поджелудочной железы, приводящий к снижению расщепления и всасывания жиров в кишечнике. В одном из клинических исследований масса тела снизилась на 9% за 1 год терапии против ~5,5% в группе плацебо [37]. В другом исследовании достигнуты снижение массы на 11% (в группе плацебо — лишь 6%) и уменьшение на 37% вероятности СД2 у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе [38].

В метаанализе 31 исследования с использованием орлистата максимальная потеря массы (путем моделирования) составила 6,65 кг [39]. Однако приверженность к применению орлистата быстро снижается после первоначального назначения [40], что связано с нежелательными явлениями, наблюдаемыми при приеме препарата, такими как жидкий маслянистый стул, вздутие и неконтролируемая дефекация, которые встречаются при превышении содержания жира в пище. Орлистат может уменьшать уровни жирорастворимых витаминов, поэтому пациентам, получающим орлистат, рекомендовано принимать дополнительно витамины D, A, E и K.

Сообщалось о редких случаях тяжелого поражения печени у принимавших орлистат. Причинно-следственная связь не установлена, но больные, применяющие орлистат, должны связаться со своим лечащим врачом при появлении зуда, желтухи, бледного стула или анорексии [41].

Сибутрамин является ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина и действует на уровне ЦНС. Сибутрамин подавляет аппетит и увеличивает чувство насыщения, а также ускоряет энергетический обмен. Снижение массы на фоне терапии сибутрамином в исследовании STORM составило 10% [42]. Начальная доза сибутрамина составляет 10 мг. Рекомендуется увеличить дозу до 15 мг, если масса тела за первый месяц снизилась менее чем на 2 кг, при условии хорошей переносимости препарата. Если через 3 месяца приема сибутрамина масса тела снизилась менее чем на 5% от исходной, лечение считается неэффективным. Максимальный период терапии сибутрамином составляет 1 год. Помимо влияния на массу тела, сибутрамин оказывает благоприятное действие на метаболические показатели. Его применение сопровождается улучшением липидного профиля [42].

Наиболее частыми побочными явлениями при приеме сибутрамина являются повышение АД и учащение пульса. В связи с этим он не может быть назначен пациентам с неконтролируемой АГ, ИБС, декомпенсированной сердечной недостаточностью, нарушением ритма сердца

и цереброваскулярными заболеваниями. При проведении терапии сибутрамином необходим мониторинг АД и пульса. При учащении пульса более чем на 10 уд/мин, увеличении АД более чем на 10 мм рт. ст., а также в случае, если оно превышает 140/90 мм рт. ст. при ранее компенсированной АГ, сибутрамин отменяют.

Исследование SCOUT [43], посвященное изучению сердечно-сосудистых исходов при проведении долгосрочной терапии сибутрамином, в которое включены более 10 000 пациентов с ожирением или избыточной массой и отягощенным анамнезом в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, было приостановлено досрочно в связи со значимым ростом частоты нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта в группе сибутрамина. Риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин в группе препарата не отличался от такового в группе плацебо. Результаты исследования SCAUT привели к отзыву препарата сибутрамина на территории Европейского союза и США [44].

Лираглутид является агонистом глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1). ГПП-1 регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи за счет влияния на центры пищевого поведения. Молекула лираглутида на 97% гомологична нативному ГПП-1. За счет изменений структуры молекулы ГПП-1 период полувыведения лираглутида из циркулирующей крови увеличился с 1–2 минут до 13 часов.

Лираглутид 3 мг показан в качестве средства длительной терапии в сочетании с низкокалорийной диетой и повышенной физической активностью взрослым пациентам с исходным ИМТ > 30 кг/м² или при ИМТ от 27 кг/м² до > 30 кг/м² при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний. Лираглутид противопоказан при наличии медуллярного рака щитовидной железы, беременности, тяжелой депрессии, тяжелых нарушениях функции печени и почек.

Прием препарата прекращается при развитии острого панкреатита, о симптоматике которого должен быть предупрежден пациент. Если к 16 неделям терапии потеря массы не превышает 5%, она считается неэффективной, и больной должен прекратить прием лираглутида 3 мг.

Исследование второй фазы, в котором анализировались эффективность и безопасность лираглутида в дозах 1,2, 1,8, 2,4 и 3 мг, продемонстрировало снижение массы на 3,8, 5,4, 6,1 и 7,8 кг соответственно через 1 год лечения против 2 кг в группе плацебо и 3,9 кг в группе орлистата [45]. Таким образом, доза 3 мг оказалась более эффективной, чем другие дозы лираглутида и орлистата.

В более крупном исследовании «SCALE, ожирение и предиабет» через 56 недель лираглутид 3 мг снизил массу тела на 8,4 кг против 2,8 кг в группе плацебо. Лираглутид 3 мг также продемонстрировал позитивное влияние на АД, показатели липидного профиля и маркеры сердечно-сосудистого риска [46].

В исследовании «SCALE поддержание» пациенты, получавшие лираглутид после первоначального снижения массы с помощью низкокалорийной диеты, потеряли дополнительно 6,8 кг в отличие от больных из группы плацебо, в которой наблюдалось увеличение массы тела. При этом суммарное снижение массы тела в группе лираглутида 3 мг составило 12,2 кг за 56 недель [47].

Продление наблюдения за пациентами с предиабетом до 3 лет продемонстрировало уменьшение риска СД2 на 80%. Таким образом, лираглутид 3 мг не только способствовал

уменьшению массы тела, но и позитивно влиял на факторы сердечно-сосудистого риска и гликемический профиль [48].

Представляют интерес результаты медикаментозной терапии ожирения в клинической практике. В литературе описано немало случаев успешного лечения морбидного ожирения. Однако терапия начальных стадий заболевания особенно важна для обратного развития ассоциированных патологий и профилактики тяжелых осложнений.

Вашему вниманию предлагается история болезни *пациентки* 30 лет, обратившейся с жалобами на постепенную прибавку массы тела, не поддающуюся коррекции изменением образа жизни. В 18 лет ее масса составляла 60 кг, на момент осмотра — 84 кг, прибавка произошла постепенно (2–3 кг в год). Неоднократно худела, соблюдая различные диеты, но удержать достигнутый результат не удавалось. Приемы пищи 2 раза в день (завтрак, поздний ужин), имела нарушения пищевого поведения: «заедание» стрессов, синдром ночной еды, пищевые «кутежи» (за один прием может употребить до 2000 ккал). Физическая активность минимальная, офисная работа.

В 25 лет диагностирован синдром поликистозных яичников (СПКЯ), больная получала гормональную терапию 6 мес.

На момент осмотра у женщины отсутствовали менструации в течение 6 мес. Планировала беременность, в связи с чем обратилась к эндокринологу. Имеет отягощенную наследственность: у матери ожирение 1-й степени и СД2. С 27 лет отмечала повышение АД (с 29 лет постоянно получала периндоприл).

При объективном осмотре: рост — 160 см, масса — 84 кг, ИМТ — 33 кг/м², избыточный рост волос по белой линии живота и внутренней поверхности бедер, абдоминальный тип распределения подкожно-жировой клетчатки, окружность талии — 90 см. АД — 145/80 мм рт. ст., ЧСС — 72 уд/мин. По результатам биохимического и гормонального исследования у пациентки диагностировали гиперурикемию, нарушенную толерантность к глюкозе (по данным перорального глюкозотолерантного теста), дислипидемию в виде снижения уровня ЛПВП. На основании вышеизложенного выставлен следующий диагноз: *Ожирение 1-й степени, экзогенно-конституциональное. Нарушенная толерантность к глюкозе. Дислипидемия. Синдром поликистозных яичников.*

Пациентке назначена программа по коррекции массы с целевыми показателями по снижению массы тела на 10% за 6 месяцев. Программа включала гипокалорийное питание (1400 ккал с ограничением легкоусвояемых углеводов, жиров до 40 г в день); ежедневную аэробную физическую нагрузку по 30 мин в день в сочетании с умеренной силовой нагрузкой 2–3 раза в неделю. С учетом ИМТ более 27 кг/м², наличия ассоциированных с ожирением заболеваний (СПКЯ, АГ, гиперурикемии и дислипидемии) назначена медикаментозная терапия — лираглутид 3 мг (Саксенда) подкожно 1 раз в день не менее 6 месяцев с титрацией дозы при старте терапии по 0,6 мг в неделю до достижения 3 мг. Динамика физического статуса и результаты лабораторно-инструментального обследования представлены в *таблице 2*.

Таким образом, в результате лечения пациентка снизила массу тела на 15 кг за 6 месяцев, что составляет 18% от первоначальной массы тела, ИМТ уменьшился с 33 кг/м² (1-я степень ожирения) до 27 кг/м² (избыточная масса тела), окружность талии — с 90 см до 79 см, что соответствует низкому сердечно-сосудистому риску: достигнуты ремиссия предиабета и улучшение показателей липидного спектра. Нормализовался менструальный цикл, а также появились признаки овуляторной активности при проведении УЗИ яичников.

Динамика изучаемых параметров у пациентки на фоне лечения лираглутидом 3 мг
Dynamic parameters of the patient with Liraglutide 3mg therapy

Параметры / Parameter	До лечения / Before therapy	Через 3 мес лечения / 3 months of therapy	Через 6 мес лечения / 6 months of therapy
Масса тела, кг / Body weight, kg	84	79	69
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	33	30	27
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	90	85	79
Артериальное давление, мм рт. ст. / Blood pressure, mm Hg	145/80	120/70	124/72
Гликемия натощак, ммоль/л / Fasting glucose, mmol/L	5,6	5,2	4,8
Гликемия через 2 часа после еды, ммоль/л / Glucose 2 hours after meal, mmol/L	7,8	–	6,8
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л / Low density lipoprotein cholesterol, mmol/L	4,1	3,8	2,2
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerids, mmol/L	2,2	1,9	1,7
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л / High density lipoprotein cholesterol, mmol/L	1,1	1,2	1,3
Нежелательные явления на фоне терапии лираглутидом 3 мг / Adverse events of Liraglutide 3mg therapy	–	Нет / No	Нет / No
Гинекологический статус / Gynecological status	Отсутствие менструаций в течение нескольких месяцев / Amenorrhea for several months	Цикл стал более регулярным, на УЗИ — признаки овуляции / More regular period, US signs of ovulation	Регулярный цикл, УЗИ органов малого таза — патология не выявлена, имеется доминантный фолликул / Regular period, no US signs of pelvic pathologies, a leading follicle is seen

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение — это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью. Оно также является основным фактором риска ряда других хронических болезней, в том числе СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболе-

ваний, лимитирующих продолжительность жизни больных. Следовательно, пациенты с ожирением и избыточной массой тела должны обязательно обследоваться у врача с целью верификации ассоциированных заболеваний и назначения лечения, включая медикаментозную терапию, направленную на снижение массы тела.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Haslam D. Weight management in obesity — past and present. *Int. J. Clin. Pract.* 2016; 70(3): 206–17. DOI: 10.1111/ijcp.12771
- Fleming M. A discourse on the nature, causes, and cure of corpulency, illustrated by a remarkable case. Read before the Royal Society November 1757. London: L. Davis and C. Reymers; 1760.
- Wadd W. *Cursory remarks on corpulence; or obesity considered as a disease: with a critical examination of ancient and modern opinion, relative to its causes and cure.* London: J. Callow; 1816.
- Precope J. *Hippocrates on diet and hygiene.* London: Zeno; 1952.
- Foxcroft L. *Calories and corsets: a history of dieting over 2000 years.* London: Profile Books; 2011. 241 p.
- Rössner S. Sancho the Fat: king of León, Spain. *Obes. Rev.* 2011; 12(11): 995. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00934.x
- Short T. *Discourse concerning the causes and effects of corpulency: together with the method for its prevention and cure.* London: J. Roberts; 1727.
- Bonetus T. *Sepulchretum, sive anatomia practica, ex cadaveribus morbo denatis, proponens historias omnium humani corporis affectum.* Geneva: Sumptibus Cramer and Perachon; 1700.
- Colman E. Dinitrophenol and obesity: an early twentieth-century regulatory dilemma. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2007; 48(2): 115–17. DOI: 10.1016/j.yrtph.2007.03.006
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372(6505): 425–32. DOI: 10.1038/372425a0
- Endalifer M.L., Diress G. *Epidemiology, predisposing factors, biomarkers, and prevention mechanism of obesity: a systematic review.* *J. Obes.* 2020; 2020: 6134362. DOI: 10.1155/2020/6134362
- Puhl R.M., Latner J.D. *Stigma, obesity, and the health of the nation's children.* *Psychol. Bull.* 2007; 133(4): 557–80. DOI: 10.1037/0033-2909.133.4.557
- Linné Y., Hemmingsson E., Adolfsson B. et al. *Patient expectations of obesity treatment — the experience from a day-care unit.* *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26(5): 739–41. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801969
- Haddock C.K., Poston W.S.C., Dill P.L. et al. *Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials.* *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26(2): 262–73. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801889
- Morris E., Jebb S.A., Oke J. et al. *Effect of weight loss on cardiometabolic risk: observational analysis of two randomised controlled trials of community weight-loss programmes.* *Br. J. Gen. Pract.* 2020; bjgp20X714113. DOI: 10.3399/bjgp20X714113
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. *Ожирение. Клинические рекомендации. М.; 2020. 43 с. [Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A. et al. Obesity. Clinical recommendations. M.; 2020. 43 p. (in Russian)]*
- Garvey W.T., Garber A.J., Mechanick J.I. et al. *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the 2014 Advanced Framework for a new*

- diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr. Pract.* 2014; 20(9): 977–89. DOI: 10.4158/EP14280.PS
18. Alberti G., Zimmet P., Shaw J. et al. The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels; 2006. 24 p.
 19. Zorena K., Jachimowicz-Duda O., Ślęzak D. et al. Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10): 3570. DOI: 10.3390/ijms21103570
 20. Cheng M., Gunderman R.B. Is obesity a disease? — The evolving concepts, cancer paradox and association with improved cancer immunotherapy efficacy. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2020; 9(2): 247–9. DOI: 10.21037/hbsn.2019.11.35
 21. Rosner B., Eliassen A.H., Toriola A.T. et al. Short-term weight gain and breast cancer risk by hormone receptor classification among pre- and postmenopausal women. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015; 150(3): 643–53. DOI: 10.1007/s10549-015-3344-0
 22. Aune D., Navarro Rosenblatt D.A., Chan D.S.M. et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann. Oncol.* 2015; 26(8): 1635–48. DOI: 10.1093/annonc/mdv142
 23. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Groop L. et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15019. DOI: 10.1038/nrdp.2015.19
 24. 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): 104–12. [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): 104–12. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM2004116-17
 25. Sasai H., Sairenchi T., Iso H. et al. Relationship between obesity and incident diabetes in middle-aged and older Japanese adults: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85(1): 36–40. DOI: 10.4065/mcp.2009.0230
 26. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler W.C., Fowler S.E., Hamman R.F. et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009; 374(9702): 1677–86. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4
 27. Aune D., Sen A., Prasad M. et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ.* 2016; 353: i2156. DOI: 10.1136/bmj.i2156
 28. Flint A.J., Hu F.B., Glynn R.J. et al. Excess weight and the risk of incident coronary heart disease among men and women. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18(2): 377–83. DOI: 10.1038/oby.2009.223
 29. Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J. et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003; 42(5): 878–84. DOI: 10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE
 30. Kuvat N., Tanriverdi H., Armutcu F. The relationship between obstructive sleep apnea syndrome and obesity: a new perspective on the pathogenesis in terms of organ crosstalk. *Clin. Respir. J.* 2020; 14(7): 595–604. DOI: 10.1111/crj.13175
 31. Wu M.-F., Chen Y.-H., Chen H.-C. et al. Interactions among obstructive sleep apnea syndrome severity, sex, and obesity on circulatory inflammatory biomarkers in patients with suspected obstructive sleep apnea syndrome: a retrospective, cross-sectional study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(13): 4701. DOI: 10.3390/ijerph17134701
 32. Foster G.D., Sanders M.H., Millman R. et al.; Sleep AHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(6): 1017–19. DOI: 10.2337/dc08-1776
 33. Ando Y., Jou J.H. Nonalcoholic fatty liver disease and recent guideline updates. *Clin. Liver Dis. (Hoboken).* 2021; 17(1): 23–8. DOI: 10.1002/cld.1045
 34. Bond R.T., Nachev A., Adam C. et al. Obesity and infertility: a metabolic assessment strategy to improve pregnancy rate. *J. Reprod. Infertil.* 2020; 21(1): 34–41.
 35. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм.* 2018; 15(1): 53–70. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism.* 2018; 15(1): 53–70. (in Russian)]. DOI: 10.14341/OMET2018153-70
 36. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., ред. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 589–92. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., eds. *Endocrinology. National guidance.* GEOTAR-Media; 2019: 589–92. (in Russian)]
 37. Sjöström L., Rissanen A., Andersen T. et al.; European Multicentre Orlistat Study Group. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet.* 1998; 352(9123): 167–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)11509-4
 38. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N. et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004; 27(1): 155–61. DOI: 10.2337/diacare.27.1.155
 39. Dong Z., Xu L., Lv Y. et al. Comparative efficacy of five long-term weight loss drugs: quantitative information for medication guidelines. *Obes. Rev.* 2017; 18(12): 1377–83. DOI: 10.1111/obr.12606
 40. Padwal R., Kezouh A., Levine M. et al. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int. J. Obes.* 2007; 31(10): 1567–70. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803631
 41. Bray G.A., Ryan D.H. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation.* 2012; 125(13): 1695–703. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026567
 42. James W.P., Astrup A., Finer N. et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance.* *Lancet.* 2000; 356(9248): 2119–25. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03491-7
 43. James W.P., Caterson I.D., Coutinho W. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(10): 905–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1003114
 44. Трошина Е.А., Ершова Е.В. Фармакотерапия ожирения — что нового. *Проблемы эндокринологии.* 2018; 64(4): 270–6. [Troshina E.A., Ershova E.V. *Pharmacotherapy of obesity: what's new? Problems of Endocrinology.* 2018; 64(4): 270–6. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl8759
 45. Astrup A., Carraro R., Finer N. et al.; NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int. J. Obes.* 2012; 36(6): 843–54. DOI: 10.1038/ijo.2011.158
 46. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(1): 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892
 47. Wadden T.A., Hollander P., Klein S. et al.; NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int. J. Obes.* 2013; 37(11): 1443–51. DOI: 10.1038/ijo.2013.120
 48. le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K. et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017; 389(10077): 1399–409. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7 ■

Поступила / Received: 25.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 11.03.2021

Вторичная надпочечниковая недостаточность — новые аспекты диагностики и лечения

Н.Ф. Нуралиева, М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотрение современных представлений об этиологии, диагностике и лечении вторичной надпочечниковой недостаточности (2-НН).

Основные положения. В статье подробно описаны основные причины заболевания, в том числе ятрогенные, обсуждается как хорошо известный эффект супрессии аденокортикотропного гормона под действием глюкокортикоидов, так и малоизученная форма аутоиммунного гипопизита, индуцируемая ингибиторами контрольных точек. Детально рассматриваются особенности диагностики 2-НН, принципы назначения заместительной терапии и случаи необоснованного приема глюкокортикоидов. Представлена стратификация риска развития заболевания при лечении глюкокортикоидами по поводу других патологий, а также описан алгоритм ведения данной группы пациентов.

Заключение. 2-НН является тяжелым заболеванием с высоким риском развития аддисонического криза и летального исхода при несвоевременном и неправильном лечении. Так как диагностика заболевания нередко затруднена, требуется повышенная осторожность, особенно в отношении пациентов групп риска (в первую очередь длительно получающих препараты глюкокортикоидов). Вместе с тем следует избегать необоснованного назначения лечения при отсутствии верифицированного диагноза.

Ключевые слова: вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипокортицизм, этиологическая диагностика, терапия глюкокортикоидами.

Вклад авторов: Нуралиева Н.Ф. — анализ публикаций, сбор данных, написание основного текста статьи; Юкина М.Ю. — разработка концепции и составление плана рукописи, систематизация данных, редактирование и внесение важных исправлений; Трошина Е.А. — утверждение итогового варианта текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. Вторичная надпочечниковая недостаточность — новые аспекты диагностики и лечения. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 51–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-51-59

Secondary Adrenal Insufficiency: New Aspects of Diagnosis and Therapy

N.F. Nuralieva, M.Yu. Yukina, E.A. Troshina

Endocrinology Research Centre; 11 Dmitry Ulyanov Str., Moscow, Russian Federation 117036

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss the current idea of the aetiology, diagnosis and management of secondary adrenal insufficiency (SAI).

Key Points. The article describes key causes of the disease, including iatrogenic causes, discusses the widely studied effect of adrenocorticotrophic hormone suppression by glucocorticoids and a lesser studied autoimmune hypophysitis induced by check point inhibitors. Special aspects of SAI diagnosis, principles of replacement therapy and cases of unjustified glucocorticoids prescription are given in detail. Risk classification for disease development if glucocorticoids are prescribed for other conditions is presented; an algorithm for management of this group of patients is described.

Conclusion. If diagnosed untimely and treated incorrectly, SAI is a severe condition with a high risk of Addisonian crisis and death. As the diagnosis is very often challenging, due vigilance is warranted, especially in high-risk groups (patients on long-lasting glucocorticoid therapy). At the same time, unjustified treatment should be avoided if diagnosis is not verified.

Keywords: secondary adrenal insufficiency, secondary hypoadrenocorticism, aetiological diagnostics, glucocorticoid therapy.

Contributions: Nuralieva, N.F. — publications analysis; collection of information; preparation of the main article; Yukina, M.Yu. — manuscript concept and plan; data systematisation; editing and proofreading; Troshina, E.A. — approval of the final article version.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Nuralieva N.F., Yukina M.Yu., Troshina E.A. Secondary Adrenal Insufficiency: New Aspects of Diagnosis and Therapy. Doctor.Ru. 2021; 20(2): 51–59. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-51-59

Надпочечниковая недостаточность (НН) определяется : ралокортикоидов. Различают первичную НН (1-НН) и вторичную, или центральную, НН (2-НН). 1-НН возникает вследствие разрушения коры надпочечников и характеризуется

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна — научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 7373-2602. E-mail: NNurana@yandex.ru

Юкина Марина Юрьевна (автор для переписки) — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY SPIN: 4963-8340. E-mail: endo-yukina@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY SPIN: 8821-8990. E-mail: troshina@inbox.ru



Обзор



Review

дефицитом как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов. 2-НН (распространенность — 150–280 случаев на миллион населения) обусловлена нарушением секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ), что приводит к нарушению продукции глюкокортикоидов [1, 2]. Как при 1-НН, так и при 2-НН может выпадать секреция надпочечниковых андрогенов.

В ряде случаев имеет место комбинация 1-НН и 2-НН, например у пациентов в критическом состоянии или при

циррозе печени, когда отмечается нарушение стероидогенеза в надпочечниках и продукции АКТГ [1].

ЭТИОЛОГИЯ ВТОРИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Причины 2-НН представлены в *таблице 1*.

Наиболее часто изолированная 2-НН развивается у пациентов, в течение длительного времени получающих препараты

Таблица 1 / Table 1

Этиология вторичной (центральной) надпочечниковой недостаточности [1–6] Aetiology of secondary (central) adrenal insufficiency [1–6]

Этиология / Aetiology	Особенности / Features	И/С / I/C
Резкое прекращение терапии препаратами глюкокортикоидов / Abrupt glucocorticoid therapy cessation	От 7% при применении ингаляционных форм препаратов при бронхиальной астме, до 60% при гематологических новообразованиях / From 7% when inhalation drugs are used for bronchial asthma management and up to 60% in haematological neoplasia	И / I
Резкое прекращение терапии препаратами прогестерона / Abrupt progesterone therapy cessation	Мегестрол, медроксипрогестерон / Megestrol, Medroxyprogesterone	И / I
Прием некоторых препаратов / Use of some drugs	Опиаты, ингибиторы иммунологических контрольных точек (до 20%) / Opiates, immunologic control point inhibitors (up to 20%)	И / I
Опухоли гипофиза / Pituitary gland tumours	Аденома (до 40% перед оперативным вмешательством), краниофарингиома (87%), глиома, карцинома, др. / Adenoma (up to 40% before surgery), craniopharyngioma (87%), glioma, carcinoma and other	С / С
Метастазы в гипоталамус/гипофиз / Metastases	При раке молочных желез, легких, меланоме / In breast, lung cancer, melanoma	С / С
Другие опухоли основания черепа / Other skull base tumours	–	С / С
Гипофизит / Hypophysitis	До 60% / Up to 60%	И/С / I/C
Операции на гипофизе / Pituitary gland surgery	До 50% / Up to 50%	С / С
Эффективное хирургическое лечение болезни Иценко — Кушинга / Efficient surgery in Cushing's disease	–	И / I
Лучевая терапия по поводу опухолей гипофиза / Radiation therapy of pituitary gland tumours	12–68%; распространенность увеличивается со временем / 12–68%; incidence grows with time	С / С
Лучевая терапия области головы или всего тела по поводу внегипофизарных опухолей / Radiation therapy of head or entire body because of extrapituitary tumours	До 10% / Up to 10%	С / С
Инфекции / Infections	Абсцесс, туберкулез, сифилис, грибковые инфекции / Abscess, TB, syphilis, fungal infections	С / С
Инfiltrативные процессы / Infiltrative processes	Нейросаркоидоз (до 49%), гранулематоз Вегенера, гистиоцитоз (до 10%) / Neurosarcoidosis (up to 49%), Wegener's disease, histiocytosis (up to 10%)	С / С
Гемохроматоз / Hemochromatosis	До 45% / Up to 45%	С / С
Инфаркт гипофиза / Pituitary infarction	Апоплексия гипофиза, в т. ч. обусловленная гиповолемией во время родов или в послеродовом периоде (синдром Шихана) / Pituitary apoplexy, including pituitary apoplexy caused by hypovolaemia during labour and post-partum (Sheehan's syndrome)	И/С / I/C
Аневризма внутренней сонной артерии / Arteria carotis interna aneurysm	–	С / С
Черепно-мозговая травма / Head injury	До 8% (И — 1%) / Up to 8% (I — 1%)	И/С / I/C
Субарахноидальное кровоотечение / Subarachnoid bleeding	37,5–55%	И/С / I/C
Первичный синдром пустого турецкого седла / Primary empty sella syndrome	28%	И/С / I/C
Наследственные заболевания / Genetic disorders	Гипопитуитаризм, обусловленный мутацией в гене <i>PROP1</i> / Hypopituitarism caused by <i>PROP1</i> mutation	С / С

Примечание: И — изолированный дефицит аденокортикотропного гормона (АКТГ), С — дефицит АКТГ в сочетании с дефицитом других гормонов гипофиза.

Note: I: isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency, C: adrenocorticotrophic hormone deficiency in combination with a deficit of other pituitary hormones.

глюкокортикоидов в супрафизиологических дозах, при резком прекращении терапии [2]. Данная причина является основной в этиологической структуре 2-НН, так как глюкокортикоиды часто назначаются в клинической практике (лекарственные средства данной группы принимают до 2% населения) [1].

Развитие 2-НН в подобном случае обусловлено ингибированием по принципу обратной отрицательной связи секреции АКТГ гипофизом с последующей атрофией коры надпочечников [2, 7].

Риск 2-НН определяется множеством факторов, в т. ч. продолжительностью действия лекарственного препарата. Различают три группы кортикостероидов:

1) короткодействующие (гидрокортизон, кортизон, дефлазакорт), вызывающие супрессию АКТГ в течение менее 36 ч;

2) средней длительности действия (триамцинолон, преднизолон, метилпреднизолон), вызывающие супрессию АКТГ в течение примерно 48 ч;

3) длительного действия (дексаметазон, бетаметазон), вызывающие супрессию АКТГ в течение более 48 ч.

Важно учитывать, что вариабельность длительности супрессии АКТГ не напрямую коррелирует с периодом полужизни гормона в плазме. Так, кортизол и дексаметазон со схожим периодом полужизни в плазме (90 и 100 минут соответственно) имеют различный период полужизни в ткани (8–12 ч и 36–54 ч соответственно) [7].

Необходимо отметить, что топические [8], ингаляционные [9, 10] и даже назальные (до 4% пациентов [1]) кортикостероиды и препараты для внутрисуставного введения [11], как и пероральные, могут вызвать супрессию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) при длительном применении. К супрессии ГГНО при использовании топических кортикостероидов более предрасположены молодые пациенты, а также те, у кого препарат наносится на кожу головы и складок, обрабатываются большие участки кожи и применяются окклюзионные повязки [2].

Риск супрессии ГГНО увеличивается при сопутствующей терапии препаратами, ингибирующими фермент СYP3A4 (например, ритонавиром при ВИЧ-инфекции), что приводит к увеличению концентрации экзогенных глюкокортикоидов [12]. Кроме того, 2-НН чаще развивается при ежедневной терапии.

В исследовании S. Jespersen и соавт., несмотря на лечение высокими дозами метилпреднизолона (включены

12 пациентов с эндокринной офтальмопатией), нарушение кортикотрофной функции гипофиза не зарегистрировано ни в одном случае. Наиболее вероятно, это обусловлено режимом пульс-терапии (1 раз в неделю) [13].

Другие факторы, определяющие риск супрессии кортикофиза, представлены в *таблицах 2 и 3*.

Необходимо отметить, что признаки 2-НН могут проявляться и на фоне продолжающейся терапии глюкокортикоидами, но при нарушении их абсорбции при пероральном приеме (например, при гастроэнтерите) или повышенной потребности (например, при травме), если доза препарата не достаточна для компенсации 2-НН [14]. Пациенты с 2-НН на фоне терапии глюкокортикоидами, как правило, имеют кушингоидные черты внешности [7].

Развитие 2-НН описано и при резкой отмене некоторых препаратов прогестеронов, например мегестрола, медроксипрогестерона, которые обладают выраженной глюкокортикоидной активностью (связываясь с рецепторами данных гормонов) и могут вызвать длительную супрессию ГГНО при продолжительном применении [2].

Опиоид-индуцированная 2-НН обусловлена супрессией ГГНО и встречается у 10–15% пациентов (по результатам стимулирующих тестов), в течение длительного времени получающих анальгетики данной фармакологической группы. Принципы диагностики и лечения не отличаются от таковых при 2-НН другой этиологии.

Согласно некоторым данным, прекращение терапии опиоидными анальгетиками может привести к восстановлению функции ГГНО. Однако минимальная доза опиоидов и длительность восстановления требуют уточнения [15]. В частности, A.S. Lee и S.M. Twigg сообщали о полном восстановлении функции ГГНО через 3 месяца после отмены опиоидов. Примечательно, что в данном случае причиной для диагностического поиска была выраженная гиперкальциемия, купированная после инициации заместительной терапии НН [16].

Изолированная 2-НН часто встречается при гипофизите [2] — гетерогенной группе заболеваний, включающей лимфоцитарный, IgG4-ассоциированный гипофизит; гипофизит, вторичный по отношению к инфильтративным инфекционным заболеваниям и терапии ингибиторами иммунологических контрольных точек, и др. [17]. Наибольший интерес представляет аутоиммунная форма заболевания, к которой относятся лимфоцитарный, IgG4-ассоциированный

Таблица 2 / Table 2

Факторы, определяющие риск супрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при приеме препаратов глюкокортикоидов

Factors determining the risk of hypothalamo-pituitary-adrenal axis suppression by glucocorticoid therapy

Факторы, увеличивающие риск супрессии / Factors increasing the risk of suppression	Факторы, уменьшающие риск супрессии / Factors reducing the risk of suppression
Лечебная доза / Therapeutic dose	Поддерживающая доза / Maintenance dose
Режим многократного дозирования / Multiple doses	Режим однократного дозирования / Single dose
Прием препарата в ночное время / Administration at night	Прием препарата в утреннее время / Administration in the morning
Ежедневный прием препарата / Daily administration	Прием препарата через день / Every other day administration
Длительно действующие глюкокортикоиды / Long-acting glucocorticoids	Коротко действующие глюкокортикоиды / Short-acting glucocorticoids
Системное применение / Systemic drugs	Местное применение / Topical drugs
Длительное применение / Long-term administration	Непродолжительное применение / Short-term administration

Стратификация риска супрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) при терапии глюкокортикоидами (адаптировано из [2])

Classification of the risk of hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPAA) suppression by glucocorticoid therapy (adapted from [2])

Высокий риск супрессии / High risk of suppression	Средний/неопределенный риск супрессии / Intermediate/ unclear risk of suppression	Супрессия маловероятна / Minor risk of suppression
Преднизолон в дозе ≥ 20 мг/день или эквивалентное лечение в течение > 3 недель / Prednisolone ≥ 20 mg/day or equivalent therapy for > 3 weeks	Преднизолон в дозе < 20 мг/день или эквивалентное лечение в течение > 3 недель (при этом > 2 недель не в вечернее время) / Prednisolone < 20 mg/day or equivalent therapy for > 3 weeks (with > 2 weeks not during late evening)	Глюкокортикоид (не парентерально) в любой дозе в течение < 3 недель / Any dose of glucocorticoid (not parenteral) for < 3 weeks
Преднизолон ≥ 5 мг вечером/ночью > 2 недель / Prednisolone ≥ 5 mg during late evening/ at night > 2 weeks		Преднизолон в дозе < 10 мг или эквивалентное лечение через день / Prednisolone < 10 mg or equivalent therapy every other day
Клинические признаки синдрома Кушинга / Clinical signs of Cushing syndrome		
<i>Рекомендации / Recommendations</i>		
Исследование функции ГГНО сразу после отмены нецелесообразно — требуется лечение вторичной надпочечниковой недостаточности / HPAA function assessment is not practicable; secondary adrenal insufficiency treatment is warranted	Исследование функции ГГНО целесообразно только в случае резкой отмены препаратов глюкокортикоидов / HPAA function assessment is practicable only in case of abrupt glucocorticoid discontinuation	Лечение может быть прекращено без применения дополнительных мер (с осторожностью у пациентов в тяжелом состоянии) / Therapy can be discontinued without additional measures (with caution in severely ill patients)
Требуется постепенное уменьшение дозы глюкокортикоидов для восстановления функции ГГНО / Glucocorticoid dose should be reduced gradually in order to restore HPAA		

гипофизит, индуцированный терапией ингибиторами иммунологических контрольных точек, анти-PIT-1-гипофизит (не проявляется 2-НН), изолированный дефицит АКТГ [18]. Описан также случай паранеопластического синдрома, проявляющегося изолированным дефицитом АКТГ, у пациента с нейроэндокринной карциномой легких, экспрессирующей проопиомеланокортин (ПОМК). Развитие 2-НН в данном случае обусловлено антителами к ПОМК.

Не исключено, что большая распространенность изолированного дефицита АКТГ, чем других гормонов аденогипофиза, объясняется более частым формированием антител к этому гормону [18].

Необходимо отметить, что заболеваемость аутоиммунной формой 2-НН (как проявление гипофизита) в настоящее время увеличивается в связи с широким применением препаратов моноклональных антител-ингибиторов иммунологических контрольных точек: CTLA-4, PD-1 и PD-L1. Лекарственные средства данной группы устраняют «блок» иммунной системы, не позволяющий ей воздействовать на опухолевые клетки. У ряда пациентов это приводит к нарушению иммунной толерантности и возникновению нежелательных явлений (irAEs — immune-related adverse events [19]) с аутоиммунным поражением, в том числе и органов эндокринной системы.

Развитие гипофизита наиболее часто отмечается при комбинированной терапии препаратами, ингибирующими разные иммунологические контрольные точки, реже — при терапии анти-CTLA-4-антителами [20]. Клиническая картина и данные визуализации сходны с таковыми при первичном лимфоцитарном гипофизите (описаны ниже) [21].

Примечательно, что при лабораторном обследовании в ряде случаев может определяться повышение уровней АКТГ и кортизола в дебюте заболевания. Предположительно, этот феномен отражает деструкцию ткани гипофиза Т-клетками [22].

Ранее считалось, что эндокринные осложнения терапии моноклональными антителами являются необратимыми [23], однако S. Thari и соавт. описали в 2019 г. пациента с раком почки, у которого на фоне комбинированной терапии ипилимумабом (ингибитором CTLA-4) и ниволумабом (ингибитором PD-1) развились 2-НН и гипогонадотропный гипогонадизм с последующим восстановлением функции гипофиза через несколько месяцев после отмены моноклональных антител [24].

Причиной 2-НН в ряде случаев также является синдром пустого турецкого седла. Первичный синдром пустого турецкого седла возникает при внутричерепной гипертензии (на фоне ожирения, апноэ во сне, АГ, беременности, родов, опухолей, венозных тромбозов, инфекций, мальформаций, идиопатической) и/или недостаточности диафрагмы седла. Вторичный синдром пустого турецкого седла обусловлен различными патологическими процессами в области турецкого седла, например уменьшением в размерах опухоли гипофиза после медикаментозного лечения, оперативного вмешательства, лучевой терапии; апоплексией аденомы гипофиза, некрозом гипофиза после родов, инфекций гипофиза, гипофизитом, черепно-мозговой травмой, врожденным гипопитуитаризмом [5].

Предполагается, что некоторые вирусы, в частности коронавирусы и вирусы гриппа, могут экспрессировать аминокислотные последовательности АКТГ хозяина (молекулярная

мимикрия). Хозяин вырабатывает антитела против этих вирусных антигенов, которые также связываются с его собственным АКТГ, что ограничивает реакцию на стресс, препятствуя адекватной секреции кортикостероидов [25]. Таким образом, не исключается возникновение 2-НН после перенесенной вирусной инфекции.

В последнее время средства массовой информации и многие медицинские работники описывают так называемую «усталость надпочечников», возникающую вследствие длительных стрессовых ситуаций и предшествующую манифестации тяжелого гипокортицизма. Для диагностики данного состояния рекомендуется использовать разработанные J.L. Wilson и соавт. опросники, а также определять уровни базального кортизола крови, кортизола крови через 30 минут после пробуждения, кортизола суточной мочи, исследовать ритм кортизола слюны и даже проводить подавляющий тест с дексаметазоном. При подтверждении «диагноза» пациенту назначаются глюкокортикоиды.

Важно отметить, что все перечисленные методы не позволяют адекватно оценить функцию ГГНО, и ни в одном из исследований, изучающих так называемую «усталость надпочечников», не применяется «золотой стандарт» диагностики 2-НН — инсулинотолерантный тест. Кроме того, большинство исследований не выявили разницу в уровнях кортизола крови (в момент пробуждения и через 30 минут), слюны, АКТГ, дегидроэпиандростерона сульфата у пациентов с «усталыми надпочечниками» и условно здоровых лиц групп контроля.

Подчеркиваем, что большинство исследований «усталости надпочечников» носят описательный характер и опубликованы в журналах с низким импакт-фактором [26], а авторитетными сообществами эндокринологов, в т. ч. Endocrine Society [26]¹, данный синдром не признается.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВТОРИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Клинические проявления и неспецифические лабораторные признаки 2-НН представлены в таблице 4.

СИНДРОМАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

При подозрении на НН необходимо исследовать базальный кортизол крови утром [1, 2]. Уровень более 500 нмоль/л исключает диагноз НН, тогда как концентрация менее 100 нмоль/л (по данным некоторых авторов, менее 140 нмоль/л) предполагает наличие заболевания. При сомнительных значениях требуется проведение подтверждающих тестов, например пробы с инсулиновой гипогликемией (инсулинотолерантного теста) или с синтетическим аналогом АКТГ. Алгоритм проведения тестов описан в литературе [1, 2].

Инсулинотолерантный тест является «золотым стандартом» диагностики 2-НН [1]. Преимущества данного теста:

- 1) высокие чувствительность и специфичность;
- 2) возможность оценить функцию всей ГГНО, в том числе при небольшой длительности 2-НН (в отличие от пробы с синтетическим аналогом АКТГ);
- 3) возможность одновременно исследовать соматотропную функцию гипофиза.

Недостатками пробы являются необходимость наблюдения медицинского персонала с целью предупреждения выраженной гипогликемии и наличие противопоказаний: сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, беременность, эпилепсия; некоторые специалисты не рекомендуют выполнять тест лицам старше 60 лет [2].

В отличие от инсулинотолерантного теста, проба с синтетическим аналогом АКТГ не несет каких-либо рисков, и противопоказаний к ее проведению нет [2]. Согласно данным систематического обзора и метаанализа, тест обладает высокой специфичностью (93%), но низкой чувствительностью (64%) [27]. Недостаток данной пробы — возможность получения ложноотрицательных результатов при небольшой длительности заболевания [2].

Таким образом, с учетом высокого отношения правдоподобия для положительного результата теста (9,1) и низкого для отрицательного результата (0,39) применение этой пробы позволяет подтвердить диагноз 2-НН, но не исключить его [27]. Кроме того, для уменьшения риска получения

Таблица 4 / Table 4

Клинические проявления и неспецифические лабораторные признаки вторичной надпочечниковой недостаточности [1]

Clinical symptoms and non-specific laboratory signs of secondary adrenal insufficiency [1]

Клинические проявления / Clinical symptoms	Данные объективного обследования / Physical examination results	Неспецифические лабораторные признаки / Non-specific laboratory signs
Гастроинтестинальные симптомы / Gastrointestinal signs : • тошнота, рвота / nausea, vomiting ; • диарея / diarrhoea ; • абдоминальные боли / abdominal pain	Потеря веса / Weight loss Гипотензия / Hypotension	Гипонатриемия / Hyponatremia Гиперкальциемия / Hypercalcaemia Азотемия / Azotemia Гипогликемия / Hypoglycaemia Анемия / Anaemia Эозинофилия / Eosinophilia
Астения, анорексия / Asthenia, anorexia		
Головные боли / Headache		
Гипогликемия натощак / Fasting hypoglycemia		
Симптомы андрогенодефицита у женщин / Signs of androgen deficit in women : • снижение лобкового и аксиллярного оволосения / reduced pubic and axillary pilosity ; • снижение либидо / reduced libido		

¹ Endocrine Society. The Myth of Adrenal Fatigue. URL: <https://endocrinenews.endocrine.org/myth-adrenal-fatigue/> (дата обращения — 15.02.2021).

ложноотрицательных результатов некоторые авторы предлагают вводить не стандартную дозу синтетического аналога АКТГ (250 мкг), а меньшую — 1 мкг [1]. Действительно, в таком случае чувствительность теста увеличивается (83%), но в то же время снижается его специфичность (86%) [27].

Необходимо отметить, что в настоящее время проведение теста с синтетическим аналогом АКТГ на территории Российской Федерации невозможно в связи с недоступностью препарата на фармакологическом рынке. В качестве альтернативы, особенно для пациентов, которым противопоказан инсулинотолерантный тест, предлагается проведение пробы с глюкагоном. Тест основан на способности глюкагона стимулировать секрецию АКТГ и позволяет оценить функцию всей ГГНО, а также продукцию гипофизом соматотропного гормона.

Во время пробы внутримышечно вводится глюкагон в дозе 1 мг с забором венозной крови для оценки содержания кортизола исходно и через 90, 120, 150, 180, 210, 240 минут. Уровень кортизола > 599 нмоль/л исключает НН, тогда как более низкие показатели не позволяют подтвердить диагноз (у 10–20% здоровых лиц кортизол на фоне пробы не достигает 599 нмоль/л) [2]. В связи с этим некоторые авторы предлагают другой диагностический уровень — 460 нмоль/л (167 нг/мл), при котором тест обладает чувствительностью 89% и специфичностью 79% [28].

Ключевым показателем, позволяющим дифференцировать 1-НН и 2-НН, является уровень АКТГ, который при 2-НН ниже в пределах референсных значений (на уровне нижней границы) [2, 29]. При 1-НН концентрация АКТГ, напротив, выше референсных значений, дополнительно определяются низкий или низконормальный уровень альдостерона, повышение содержания ренина или активности ренина плазмы [29]. В ряде случаев уровень АКТГ при 2-НН может быть ложно завышенным вследствие связывания с гетерофильными антителами [30].

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

При 2-НН этиологическая диагностика зачастую предшествует синдромальной, поскольку обследование для оценки функции ГГНО, как правило, инициируется в связи с повреждением гипофиза. Необходимо отметить, что в раннем послеоперационном периоде (после хирургических вмешательств на гипофизе) проведение стимуляционного теста с АКТГ не рекомендуется в связи с возможным получением ложноотрицательных результатов из-за отсутствия атрофии коры надпочечников. С другой стороны, после операции может иметь место незначительное транзитное снижение функции кортикотрофов с последующим ее восстановлением через несколько месяцев, поэтому проведение инсулинотолерантного теста также не рекомендуется. Таким образом, при уровне базального кортизола в пределах значений, не позволяющих исключить НН, требуется назначить гидрокортизон в физиологических дозах с повторной оценкой функции ГГНО через 2 месяца [2].

При отсутствии анамнестических данных, указывающих на повреждение гипофиза, следует исключить другие причины гипопитуитаризма. В случае изолированной 2-НН нужно в первую очередь исключить прием препаратов, оказывающих влияние на ГГНО [2]. Необходим тщательный опрос о приеме различных биологически активных добавок, которые могут содержать глюкокортикоиды [31].

При исключении приема препаратов, вызывающих супрессию ГГНО, требуется провести визуализирующие исследования гипоталамо-гипофизарной области (методом выбора является МРТ). Как отмечалось ранее, изолированная 2-НН часто встречается при лимфоцитарном гипофизите. В то же время изолированное нарушение функции кортикотрофов при отсутствии поражения других клеток гипофиза у пациентов с аденомой наблюдается в исключительных случаях (критерии дифференциальной диагностики приведены ниже) [2]. Необходимо отметить, что при аутоиммунном поражении гипофиза данные визуализирующих исследований могут меняться со временем (на ранних стадиях — увеличение размеров железы, однако по мере ее деструкции — частично или полностью пустое турецкое седло) [32].

При отсутствии изменений гипофиза, по данным МРТ, диагностируется так называемая идиопатическая изолированная 2-НН [2]. Предполагается, что развитие заболевания в подобном случае обусловлено аутоиммунной деструкцией кортикотрофов.

Это предположение основано на данных о высокой частоте аутоиммунных патологий в указанной когорте больных. А.А. Kasperlik-Zatuska и соавт. [32], обследовавшие 151 пациента с изолированной 2-НН, у 73% из них выявили сопутствующие аутоиммунные заболевания: наиболее часто — тиреопатии (первичный гипотиреоз и гипертиреоз), реже — витилиго и преждевременное истощение яичников. Другой группой исследователей (L. Manetti и соавт.) антитела к ткани гипофиза обнаружены у 11,4% пациентов с аутоиммунными тиреопатиями [33].

Необходимо отметить, что, поскольку случаи манифестации наследственных вариантов изолированной 2-НН (обусловленных мутациями в генах *POMC* и *TRIP1*) во взрослом возрасте не описаны, генетическое тестирование взрослым пациентам с заболеванием неясного генеза не рекомендуется [2].

При сочетании 2-НН с другими видами недостаточности гипофиза в первую очередь показано проведение визуализирующих исследований для исключения опухолевого поражения в гипоталамо-гипофизарной области, особенно макроаденомы гипофиза. Важно дифференцировать аденомы гипофиза и другие причины 2-НН — лимфоцитарный или аутоиммунный гипофизит, так как тактика ведения пациентов при данных патологиях различается. Точный диагноз может быть установлен только по данным гистологического исследования.

Однако зачастую клиническая картина, результаты лабораторного и инструментального обследования позволяют установить правильный диагноз, и необходимость в биопсии, как правило, не возникает. Так, лимфоцитарный гипофизит чаще возникает у женщин, особенно во время беременности и после родоразрешения, он также ассоциирован с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями. Аденомы гипофиза одинаково часто встречаются у пациентов обоих полов, не связаны с беременностью и родами и не ассоциированы с другими аутоиммунными заболеваниями.

При гипофизите наиболее частыми и ранними гормональными изменениями являются дефицит АКТГ и ТТГ, тогда как нарушение синтеза соматотропного гормона и гонадотропинов происходит реже и позже.

При макроаденомах последовательность нарушений обратная: вначале нарушается секреция соматотропного гормона и гонадотропинов, а затем ТТГ и АКТГ.

Несахарный диабет встречается относительно часто при гипофизите и в исключительных случаях — при аденомах гипофиза.

Существуют и отличия по данным визуализирующих исследований. Так, для гипофизита характерно диффузное симметричное увеличение гипофиза без отклонения его стебля и разрушения турецкого седла. При аденомах часто отмечается асимметричное увеличение гипофиза, иногда — отклонение стебля, разрушение турецкого седла. При контрастном усилении наблюдается диффузное и гомогенное накопление радиофармпрепарата при гипофизите и гетерогенное при аденомах. Воспалительный процесс в воронке и/или нейрогипофизе (инфундибулонеурофизит) ассоциирован с утолщением стебля гипофиза и потерей типичного сигнала от нейрогипофиза [2].

Остается открытым вопрос о необходимости определения антител к гипофизу для дифференциальной диагностики гипофизита и аденомы. Антитела к аденогипофизу обнаруживаются у 30–70% пациентов с лимфоцитарным гипофизитом, но их диагностическое значение остается неясным, так как с помощью разных методов получены противоречивые результаты. Более того, чувствительность и специфичность определения антител к гипофизу при измерении стандартным иммунофлуоресцентным методом ограничена. Эти антитела могут не обнаруживаться у пациентов с гистологически подтвержденным гипофизитом и выявляться у более чем 20% больных с макроаденомами гипофиза.

Некоторые авторы предполагают, что высокий уровень антител характерен для гипофизита, тогда как низкий свидетельствует о наличии макроаденомы. Необходимо также учитывать, что уровень антител снижается со временем [2].

При сочетании 2-НН с дефицитом других гормонов гипофиза и без изменений на МРТ примерно в 10% случаев имеет место так называемый «идиопатический гипопитуитаризм» [2].

ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Вне зависимости от этиологии 2-НН целью заместительной терапии глюкокортикоидами является максимально возможная имитация физиологического ритма эндогенной секреции кортизола. Суточная секреция эндогенного кортизола составляет 5–7,4 мг/м², что эквивалентно 15–20 мг гидрокортизона при пероральном приеме, который рекомендован как препарат выбора при лечении пациентов с НН.

Для имитации циркадного ритма секреции кортизола суточная доза должна быть разделена на два или три приема. При длительных периодах голодания, например во время месяца Рамадан, предпочтителен прием длительно действующих глюкокортикоидов (преднизолон или дексаметазон). Возможна также комбинация: преднизолон утром, а гидрокортизон вечером. Желателен перевод на новую схему терапии за несколько недель до наступления месяца Рамадан под наблюдением лечащего врача [2].

В ряде стран для лечения пациентов с НН доступны препараты глюкокортикоидов с двойным и медленным высвобождением, которые в некоторой степени имитируют циркадный ритм секреции эндогенного кортизола. В сравнительном исследовании M. Quinckler и соавт., включавшем 50 пациентов с 1-НН и 2-НН, у больных, переведенных на гидрокортизон модифицированного высвобождения, показатели ИМТ и гликированного гемоглобина снизились, в то время как у больных, продолживших терапию гидрокортизоном стандартного высвобождения, не изменились [34].

При назначении лечения необходимо учитывать прием различных препаратов, в частности оказывающих влияние на транспорт или инактивацию гидрокортизона посредством индукции фермента СYP3A4 (табл. 5). Контроль эффективности заместительной терапии глюкокортикоидами основан на клинических признаках, при этом исследование АКГГ и кортизола сыворотки может быть рекомендовано исключительно при подозрении на некомплаентность или синдром мальабсорбции [2], а также после оперативного вмешательства на желудке [35].

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И РИСК ИНФЕКЦИЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Некоторые авторы сообщали о повышенном риске развития инфекций у пациентов с НН, возможно, в связи с нарушением функционирования иммунной системы [36]. Однако, согласно результатам ретроспективного исследования M. Martino и соавт., в когорте из 121 пациента с НН COVID-19 диагностирован только у одного больного (распространенность — 0,8%) [37]. По предварительным данным, симптомы, подозрительные в отношении новой коронавирусной инфекции, одинаково часто встречаются у пациентов с 1-НН и 2-НН и у лиц группы контроля [36].

С учетом риска развития аддисонического криза заместительная терапия на фоне инфекционного заболевания (так же, как и при других условиях повышенной потребности в глюкокортикоидах [2]) должна быть скорректирована. Специфические рекомендации о вакцинации у пациентов с НН не разработаны [2]. Однако, согласно заявлению Society for Endocrinology, пациенты с НН не имеют повышенной вероятности побочных реакций при вакцинации². С учетом

Таблица 5 / Table 5

Препараты и вещества, оказывающие влияние на терапию гидрокортизоном (адаптировано из [2]) Drugs and substances impacting hydrocortisone therapy (adapted from [2])

Препараты и вещества / Drugs and substances	Изменение дозы гидрокортизона / Hydrocortisone dose adjustment
Противогрибковые препараты / Antifungal agents	Может потребоваться коррекция / Adjustment may be required
Антиконвульсанты и барбитураты / Anticonvulsants and barbiturates	Увеличение / Increase
Противотуберкулезные препараты / Antituberculous agents	
Топирамат / Topiramate	
Соматотропный гормон / Growth hormone	
Препараты эстрогенов / Oestrogens	
Тамоксифен / Tamoxifen	Уменьшение / Reduction
Лакрица и грейпфрутовый сок / Licorice and grapefruit juice	

² Society for Endocrinology Statement on COVID-19 vaccines: Information for patients with endocrine conditions and diabetes mellitus. URL: <https://www.endocrinology.org/media/3965/sfe-covid-19-vaccine-statement.pdf> (дата обращения — 15.02.2021).

рисков, ассоциированных с инфекциями у данной группы больных, им желательно предложить вакцинацию против вирусов гриппа и пневмококка, а также специфические вакцины при выезде в некоторые страны [2].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ В ТЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ПРЕПАРАТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Клиницистам следует тщательно мониторировать состояние пациента, получающего глюкокортикоиды, и разъяснить ему симптомы НН. Как отмечалось ранее, 2-НН может развиваться на фоне терапии глюкокортикоидами в условиях повышенной потребности в них. Таким пациентам может потребоваться дополнительное введение гидрокортизона для профилактики аддисонического криза [14].

Кроме того, дополнительная постоянная терапия гидрокортизоном может потребоваться в тех случаях 2-НН, когда применяемый препарат глюкокортикоида не способен обеспечить необходимый системный эффект, например при ингаляционном введении. Важно отметить, что для оценки функции ГГНО на фоне продолжающегося приема глюкокортикоидов следует применять системы определения уровня кортизола методом иммуноанализа, не обладающие перекрестной реактивностью с лекарственными препаратами [10].

В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, с разработанным алгоритмом снижения дозы глюкокортикоидов после длительной ежедневной терапии. Тактика ведения пациента определяется лечащим врачом [14]. В первую очередь требуется оценить риск супрессии ГГНО (см. табл. 3).

Постепенная отмена глюкокортикоидов включает в себя два шага: 1) уменьшение фармакологической дозы до физиологической; 2) снижение физиологической дозы до полной отмены. На первом этапе необходимо уменьшение дозы глюкокортикоида на 20–25% (в случае приема преднизолона) каждые 2 недели (или в течение большего промежутка времени) до достижения околофизиологических доз (3 мг/м²/сут). Далее требуется замена преднизолона на гидрокортизон в дозе 12 мг/м²/сут, разделенной на два приема (2/3 суточной дозы следует назначать на утро). При этом нужно тщательно мониторировать симптомы НН, особенно в стрессовых ситуациях, и разъяснять пациенту

принципы коррекции дозы глюкокортикоидов в условиях повышенной потребности.

Далее доза гидрокортизона должна быть снижена на 20–25% каждые 1–2 недели. Но при появлении симптомов НН требуется вернуться к предыдущей дозе на 1 неделю или дольше. После достижения дозы гидрокортизона 5–6 мг/м²/сут или менее необходимо измерять ежемесячно уровень утреннего кортизола для оценки возможности отмены препарата.

Алгоритм дальнейшего обследования соответствует приведенному ранее по диагностике 2-НН [14]. В качестве диагностической пробы может применяться как тест с синтетическим аналогом АКТГ, так и инсулинотолерантный тест [7, 14]. В случае оценки функции ГГНО на фоне приема преднизолона в небольших дозах (например, 5 мг) возможно использование диагностического набора для определения уровня кортизола крови, обладающего низкой перекрестной реактивностью к данному препарату (Roche Elecsys Cortisol II assay) [38].


Необходимо отметить, что восстановление функции ГГНО иногда требует длительного времени — до 12–20 месяцев, соответственно заместительная терапия в физиологических дозах с коррекцией при интеркуррентных заболеваниях и в других стрессовых ситуациях нужна в течение всего этого периода. По мере восстановления функции ГГНО в первую очередь отмечается нормализация уровня АКТГ (через 2–5 месяцев), далее — утреннего кортизола (через 6–9 месяцев) и затем кортизола на фоне стимулирующего теста с АКТГ (через 9 месяцев) [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичная надпочечниковая недостаточность (2-НН) является тяжелым заболеванием с высоким риском развития аддисонического криза и летального исхода при несвоевременном и неправильном лечении [39]. Более того, 2-НН может быть первым клиническим проявлением новообразований, в т. ч. злокачественных [40]. Так как диагностика заболевания нередко затруднена (в связи с неспецифичностью симптомов [1]), требуется повышенная настороженность, особенно в отношении пациентов групп риска (в первую очередь длительно получающих препараты глюкокортикоидов). Вместе с тем следует избегать необоснованного назначения лечения при отсутствии верифицированного в соответствии с клиническими рекомендациями диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ceccato F., Scaroni C. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019; 57(8): 1125–35. DOI: 10.1515/cclm-2018-0824
2. de Miguel Novoa P., Vela E.T., García N.P. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the adult. *Endocrinol. Nutr.* 2014; 61(suppl.1): S1–35. DOI: 10.1016/S1575-0922(14)73526-0
3. Kreitschmann-Andermahr I. Subarachnoid hemorrhage as a cause of hypopituitarism. *Pituitary.* 2005; 8(3–4): 219–25. DOI: 10.1007/s11102-006-6044-2
4. Doroftei N.A., de Rudder C., de Visscher N. et al. Isolated ACTH deficiency in a patient with empty sella as revealed by severe hyponatremia. *Acta Clin. Belg.* 2016; 71(6): 451–4. DOI: 10.1080/17843286.2016.1175702
5. Miljic D., Pekic S., Popovic V. et al. Empty Sella. In: *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2018 Oct 1.
6. Albani A., Ferrà F., Angileri F.F. et al. Multidisciplinary management of pituitary apoplexy. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 7951536. DOI: 10.1155/2016/7951536
7. Alves C., Cristina T., Robazzi V. et al. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2008; 84(3): 192–202. DOI: 10.2223/JPED.1773
8. Pektas S.D., Dogan G., Cinar N. Iatrogenic Cushing's syndrome with subsequent adrenal insufficiency in a patient with psoriasis vulgaris using topical steroids. *Case Rep. Endocrinol.* 2017; 2017: 8320254. DOI: 10.1155/2017/8320254
9. Hay C.M., Spratt D.I. Adrenal insufficiency in a woman secondary to standard-dose inhaled fluticasone propionate therapy. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2014; 2014: 130080. DOI: 10.1530/EDM-13-0080
10. Woods C.P., Argese N., Chapman M. et al. Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 173(5): 633–42. DOI: 10.1530/EJE-15-0608
11. Wojcik M., Ruzala A., Janus D. et al. Secondary adrenal insufficiency due to intra-articular glucocorticoid injections. *Indian Pediatr.* 2019; 56(3): 242–3.
12. Wood B.R., Lacy J.M., Johnston C. et al. Adrenal insufficiency as a result of ritonavir and exogenous steroid exposure: report of 6 cases and recommendation for management. *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care.* 2015; 14(4): 300–5. DOI: 10.1177/2325957414567681
13. Jespersen S., Nygaard B., Kristensen L.Ø. Methylprednisolone pulse treatment of Graves' ophthalmopathy is not associated with secondary adrenocortical insufficiency. *Eur. Thyroid J.* 2015; 4(4): 222–5. DOI: 10.1159/000440834

14. Bowden S.A., Connolly A.M., Kinnett K. et al. Management of adrenal insufficiency risk after long-term systemic glucocorticoid therapy in Duchenne muscular dystrophy : clinical practice recommendations. *J. Neuromuscul. Dis.* 2019; 6(1): 31–41. DOI: 10.3233/JND-180346
15. Donegan D., Bancos I. Opioid-induced adrenal insufficiency. *Mayo Clin. Proc.* 2018; 93(7): 937–44. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.04.010
16. Lee A.S., Twigg S.M. Opioid-induced secondary adrenal insufficiency presenting as hypercalcaemia. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2015; 2015: 150035. DOI: 10.1530/EDM-15-0035
17. Angelousi A., Alexandraki K., Tsoi M. et al. Hypophysitis (including IgG4 and immunotherapy). *Neuroendocrinology.* 2020; 110(9–10): 822–35. DOI: 10.1159/000506903
18. Takahashi Y. Autoimmune hypopituitarism : novel mechanistic insights. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 182(4): R59–66. DOI: 10.1530/EJE-19-1051
19. Francisco L.M., Sage P.T., Sharpe A.H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol. Rev.* 2010; 236: 219–42. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x
20. Barroso-Sousa R., Barry W.T., Garrido-Castro A.C. et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4(2): 173–82. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064
21. Gonzalez-Rodriguez E., Rodriguez-Abreu D.; Spanish Group for Cancer I-B. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist.* 2016; 21(7): 804–16. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0509
22. Sekizaki T., Kameda H., Oba C. et al. Nivolumab-induced hypophysitis causing secondary adrenal insufficiency after transient ACTH elevation. *Endocrine J.* 2019; 66(10): 937–41. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0076
23. Sznol M., Postow M.A., Davies M.J. et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev.* 2017; 58: 70–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.002>
24. Thapi S., Leiter A., Galsky M. et al. Recovery from secondary adrenal insufficiency in a patient with immune checkpoint inhibitor therapy induced hypophysitis. *J. Immunother. Cancer.* 2019; 7(1): 248. DOI: 10.1186/s40425-019-0729-3
25. Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS — implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Med. Hypotheses.* 2004; 63(5): 855–62. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.04.009
26. Cadegiani F.A., Kater C.E. Adrenal fatigue does not exist: a systematic review. *BMC Endocr. Disord.* 2016; 16(1): 48. DOI: 10.1186/s12902-016-0128-4
27. Ospina N.S., Al Nofal A., Bancos I. et al. ACTH stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency : Systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(2): 427–34. DOI: 10.1210/jc.2015-1700
28. Taieb A., Yosra H., Jihen M. et al. Cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of hypothalamic pituitary adrenal axis. *Endocrine J.* 2018; 65(9): 935–42. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0147
29. Nicolaides N.C., Chrousos G.P., Charmandari E. Adrenal insufficiency. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al., eds. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
30. Morita K., Ogawa M., Kimura M. et al. Falsely elevated plasma ACTH levels measured by the Elecsys assay related to heterophilic antibody in a case of secondary adrenocortical insufficiency. *Endocrine J.* 2019; 66(6): 563–9. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0023
31. Kempegowda P., Quinn L., Shepherd L. et al. Adrenal insufficiency from steroid-containing complementary therapy: importance of detailed history. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2019; 2019(1): 1–4. DOI: 10.1530/EDM-19-0047
32. Kasperlik-Zaluska A.A., Czarnocka B., Czech W. Autoimmunity as the most frequent cause of idiopathic secondary adrenal insufficiency: report of 111 cases. *Autoimmunity.* 2003; 36(3): 155–9. DOI: 10.1080/0891693031000095871
33. Manetti L., Lupi I., Morselli L.L. et al. Prevalence and functional significance of antipituitary antibodies in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(6): 2176–81. DOI: 10.1210/jc.2006-2748
34. Quinkler M., Miodini Nilsen R., Zopf K. et al. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 172(5): 619–26. DOI: 10.1530/EJE-14-1114
35. de Heide L.J.M., de Boer H.H.R., van Borren M. et al. Pharmacokinetics of glucocorticoid replacement before and after bariatric surgery in patients with adrenal insufficiency. *J. Endocr. Soc.* 2018; 2(12): 1338–44. DOI: 10.1210/je.2018-00239
36. Carosi G., Morelli V., Sindaco G.D. et al. Adrenal insufficiency at the time of COVID-19: a retrospective study in patients referring to a tertiary centre. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; dgaa793. Online ahead of print. DOI: 10.1210/clinem/dgaa793
37. Martino M., Aboud N., Cola M.F. et al. Impact of COVID-19 pandemic on psychophysical stress in patients with adrenal insufficiency: the CORTI-COVID study. *J. Endocrinol. Invest.* 2020; 1–10. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s40618-020-01422-2
38. Borresen S.W., Klose M., Baslund B. et al. Adrenal insufficiency is seen in more than one-third of patients during ongoing low-dose prednisolone treatment for rheumatoid arthritis. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 177(4): 287–95. DOI: 10.1530/EJE-17-0251
39. Notter A., Jenni S., Christ E. Evaluation of the frequency of adrenal crises and preventive measures in patients with primary and secondary adrenal insufficiency in Switzerland. *Swiss Med. Wkly.* 2018; 148: w14586. DOI: 10.4414/smw.2018.14586
40. Atallah-Yunes S.A., Clark J., Samanani S. et al. Small cell lung cancer with pituitary metastasis presenting as secondary adrenal insufficiency: a case report and literature review. *Am. J. Case Rep.* 2019; 20: 207–11. DOI: 10.12659/AJCR.913388 

Поступила / Received: 16.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.02.2021



Варианты диабетической автономной полинейропатии: возможные пути коррекции

А.В. Зилов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ распространенности диабетической полинейропатии (ДПН) с фокусом на автономной нейропатии.

Основные положения. ДПН является одним из наиболее частых поздних осложнений сахарного диабета (СД), она многогранна по своим клиническим проявлениям. Основные исследования по ДПН сосредоточены на изучении, профилактике и лечении болевого синдрома в рамках сенсорных и сенсорно-моторных нарушений, профилактике язвобразования и диабетической остеоартропатии. Вместе с тем различные формы диабетической автономной нейропатии (ДАН) либо до конца не изучены, либо не всегда входят в круг интересов клиницистов. Однако принципы профилактики и патогенетического воздействия при ДАН сходны с принципами, применяемыми в терапии других форм диабетической нейропатии. Нами описаны основные патогенетические звенья в развитии повреждения нервных волокон, клинические формы автономной нейропатии. Представлены основные исследования по применению α -липоевой кислоты при СД.

Заключение. Препараты на основе α -липоевой кислоты эффективно замедляют прогрессирование различных форм ДАН. Дозозависимое действие препаратов данной группы, адекватная длительность использования (не менее 3 месяцев в рамках курсового лечения), улучшение гликемического контроля у пациентов с СД — залог профилактики формирования и прогрессирования ДАН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, диабетическая автономная полинейропатия, α -липоевая кислота.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Зилова А.В. Варианты диабетической автономной полинейропатии: возможные пути коррекции. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 60–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-60-66



Autonomic Diabetic Polyneuropathy Variants: Possible Correction

A.V. Zilov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse the incidence of polyneuropathy in diabetic patients focusing on autonomic neuropathy.

Key Points. Polyneuropathy is one of the most common delayed complications of diabetes mellitus (DM); the condition has numerous clinical aspects. Major polyneuropathy studies focus on assessment, prevention and management of pain caused by sensory and sensory-and-motor defects, prevention of ulceration and Charcot foot. At the same time, various autonomic neuropathy variants in diabetic patients have either been studied not thoroughly enough, or are outside of clinical interest. Still, prevention and pathogenic effect from autonomic neuropathy are similar to those used in other types of diabetic neuropathy. We describe major pathogenic links in nerve fibre damaging and clinical forms of autonomic neuropathy. Major studies of the use of α -lipoic acid in DM are presented.

Conclusion. α -lipoic acid medications are efficient in slowing down various forms of autonomic neuropathy. Dose-dependent action of these medications, adequate therapy duration (at least 3 months as a course of medication), improved glycaemic control in patients with DM are essential for autonomic neuropathy prevention and slowing down.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic polyneuropathy; diabetic autonomic polyneuropathy; α -lipoic acid.

Conflict of interest: The author declares that he does not have any conflict of interests.

For citation: Zilov A.V. Autonomic Diabetic Polyneuropathy Variants: Possible Correction. Doctor.Ru. 2021; 20(2): 60–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-60-66

Диабетическая полинейропатия (ДПН) — одно из наиболее распространенных осложнений СД. Термином «полинейропатия» описывают клинические состояния, обусловленные дистрофически-дегенеративными изменениями в строении и соответствующими нарушениями функции периферических соматических (чувствительных и двигательных) и вегетативных нейронов и возникающие чаще всего на фоне различных соматических заболеваний. Клинические проявления широко варьируют, и больной может наблюдаться у врачей разных специальностей — дерматологов, урологов, кардиологов, подиатров.

По мере углубления знаний о ДПН совершенствовались определение данного проявления СД при тесном сотрудничестве эндокринологов и невропатологов. Диагноз полинейропатии не может быть установлен без предварительного тщательного клинического обследования, при этом отсутствие симптомов не говорит об отсутствии полинейропатии, поскольку часто встречается бессимптомная полинейропатия. Диагноз ДПН правомочен при как минимум двух отклонениях (наличии симптомов, нарушении чувствительности, нервной проводимости; изменениях в количественных сенсорных или автономных тестах) [1].

Зилов Алексей Вадимович — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>. E-mail: avzilov@hotmail.com

Исследования последних лет показывают, что факторами риска развития ДПН являются выраженность нарушений углеводного обмена, длительность СД, более старший возраст больных, полиморфизм генов ферментов антиоксидантной системы. Большие расхождения в распространенности ДПН (от 12% до 90%) объясняются различиями в методах ее выявления из-за отсутствия единых диагностических критериев [2]. В то же время четко установлено, что ДПН чаще наблюдается при СД 1 типа, и это позволяет считать данное заболевание самостоятельным фактором риска ДПН [3].

Мультивариантный анализ выявил следующие факторы риска: большая длительность СД, более высокий уровень гликированного гемоглобина, снижение содержания ЛПВП, курение, злоупотребление алкоголем, наличие выраженной нефропатии и пролиферативной ретинопатии. Различий по показателю роста и половой принадлежности не было.

ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Патогенез ДПН сложен и является результатом взаимодействия многочисленных метаболических, средовых и генетических факторов. В настоящее время модель развития ДПН представляет собой многостадийный мультипатогенетический процесс [4]. Однако наиболее распространены следующие теории патогенеза поражения нервов при СД: теории полиол-сорбитолового шунта, недостаточности миоинозитола, эндоневральной микроангиопатии, оксидативного стресса и прямого глюкозотоксического действия.

Но основной установленный патогенетический фактор ДПН — гипергликемия. Как правило, выраженность полинейропатии нарастает с увеличением степени и длительности гипергликемии. Гипергликемия может приводить к повреждению нервной ткани за счет различных механизмов. Увеличение уровня глюкозы в крови, недостаток инсулина, С-пептида и вызванные этим нарушения метаболизма становятся пусковым механизмом патологического каскада. В основе патогенеза лежат нарушение метаболизма сорбитола, линоленовой кислоты и простагландинов, а также интраневрального кровообращения; хроническая ишемия нерва, развитие окислительного стресса, дисрегуляция продукции транспорта факторов роста, снижение активности нейрональной изоформы NO-синтазы, формирование конечных продуктов гликирования, активация протеинкиназы С и ядерного фактора транскрипции.

ВАРИАНТЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Выделяют разные варианты ДПН, которые отличаются по клиническим проявлениям, патогенезу, гистологическим изменениям, течению, реакции на лечение, прогнозу [5, 6]. ДПН занимает первое место в структуре неврологических осложнений СД. Около 70% поражений периферической нервной системы приходится при этом заболевании на дистальную симметричную полинейропатию.

Существуют различные клинические классификации ДПН, например: 1) возвратная полинейропатия (гипергликемическая полинейропатия); 2) полинейропатия (дистальная сенсорная полинейропатия, автономная нейропатия); 3) очаговая полинейропатия (амиотрофия, краниальные мононейропатии, компрессионные нейропатии, торакоабдоминальная нейропатия, мононейропатии конечностей); 4) смешанные формы [7, 8]. В клинической практике мы встречаем и редкие формы. В частности, речь идет о фокальных нейропатиях.

Фокальные нейропатии представляют собой мононейропатии и тоннельные синдромы. Они возникают преимущественно

у лиц пожилого возраста, имеют быстрое и острое начало, сопровождаются выраженным болевым симптомом, боль самостоятельно проходит в течение 6–8 недель. Основной причиной развития данной нейропатии является инфаркт нервных пучков, связанных с тромботической обструкцией соответствующего интраневрального нерва [9]. Тоннельные нейропатии при СД включают поражения срединного, локтевого, лучевого, бедренного, перонеального, медиального и срединного подошвенного нервов. Развиваются они постепенно и имеют прогрессирующий характер [10].

Проксимальная моторная нейропатия относится к диффузным формам, ее называют также диабетической амиотрофией, диабетической нейропатической кахексией, бедренной нейропатией. Проявляется у лиц старческого возраста, характеризуется постепенным прогрессирующим началом с нарастанием болевого симптома в области бедер, ягодиц, сопровождается мышечной слабостью. Больным трудно вставать из положения сидя, при физикальном осмотре или при использовании метода вызванной перкуссии отмечаются спонтанные подергивания мышц бедер. Причиной проксимальной нейропатии становятся аутоиммунные нарушения, возрастает титр антител к нервным клеткам, развиваются воспалительные васкулиты, демиелинизирующая полинейропатия воспалительного характера [11].

Вышеуказанные формы, в первую очередь периферическую сенсорную или сенсорно-моторную форму ДПН, описывают достаточно регулярно, на сегодняшний день разработаны схемы симптоматической терапии (в первую очередь, борьбы с болью), по-прежнему широко обсуждается возможность патогенетического влияния, в том числе с использованием препаратов α -липоевой кислоты (АЛК). Мы же сфокусируем внимание на проблеме автономной нейропатии и ее патогенетического лечения.

АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) является одним из самых серьезных и частых осложнений СД. Вовлечение в патологический процесс вегетативной нервной системы при СД происходит в 20–40% случаев. Соматическая нейропатия может встречаться без поражения автономных волокон, но не наоборот [12]. При обследовании 1171 пациента (647 с СД 1 типа, 524 с СД 2 типа) из диабетологических центров Германии, Австрии и Швейцарии аномальные показатели 2 и более из 6 тестов были у 25,3% больных СД 1 типа и у 34,3% с СД 2 типа, 3 и более из 6 — у 16,8% пациентов с СД 1 типа и у 22,1% с СД 2 типа. В результате распространенность ДАН у больных СД 1 типа составила 16,7% [13].

При проведении пробы с глубоким дыханием у подростков с ДПН отмечается снижение variability сердечного ритма в сравнении с таковой в группе СД без ДПН и у здоровых лиц [14]. Исследователи обнаружили значимое уменьшение показателей variability сердечного ритма у подростков с выраженной диабетической нефропатией по сравнению с параметрами пациентов с СД без нефропатии и участников контрольной группы [15].

Авторы из Польши также выявили снижение частотных показателей variability сердечного ритма у молодых пациентов с СД по сравнению с таковыми у здоровых людей, однако показатели пробы Вальсальвы и с глубоким дыханием, хотя и различались между группами, оставались в пределах нормы [16].

Среди больных СД 1 типа, имеющих клинические симптомы поражения вегетативной нервной системы, изменения

выявлялись в 52–85% случаев в зависимости от метода исследования [17].

ДАН может носить и изолированный характер, а в значительном числе случаев предшествует развитию других сосудистых осложнений. Клиническая картина весьма вариабельна и зависит от того, какая висцеральная система вовлечена в патологический процесс, какой отдел вегетативной нервной системы преимущественно поражен.

ДАН проявляется тахикардией покоя, ортостатической гипотензией, явлениями гастропареза и дисфункцией различных отделов ЖКТ, эректильной дисфункцией (ЭД) и атонией мочевого пузыря, нарушением функции потоотделения, регуляции нервно-сосудистого тонуса; а также труднокомпенсируемым течением диабета, нарушением распознавания гипогликемических состояний.

Клинические симптомы вегетативной нейропатии служат неблагоприятным прогностическим признаком. Около 50% таких больных погибают через 2,5 года с момента появления клинической картины автономной нейропатии [18]. Но, несмотря на это, ДАН остается одним из плохо и несвоевременно распознаваемых и наименее изученных осложнений СД. Поражение органов и систем носит системный характер, поскольку автономная нервная система представлена повсеместно парасимпатическими и симпатическими отделами. Многие органы имеют двойную иннервацию. Наиболее значительные изменения связаны с поражением парасимпатического отдела нервной системы из-за блуждающего нерва как наиболее протяженного во всей автономной нервной системе и представляющего около 75% от всей парасимпатической активности нервной системы [19].

Основные функции вегетативной нервной системы рассматриваются в двух аспектах. Первый поддерживает постоянство внутренней среды организма (гомеостаз), второй — обеспечение вегетативной нервной системы различными формами деятельности. При этом вегетативный тонус и вегетативная реактивность дают представления о гомеостатических возможностях организма, а вегетативное обеспечение деятельности — об адаптивных механизмах [20].

Патогенез ДАН включает метаболический инсульт нервного волокна, снижение интраневрального кровообращения, аутоиммунные нарушения, недостаточность образования и выделения нейrogормональных факторов роста. В результате гипергликемии и избыточной продукции сорбитола происходят изменение соотношения NAD/NADH, угнетение продукции нейронального оксида азота, снижение интраневрального кровообращения [21]. Активация протеинкиназы C способствует уменьшению нейронального кровотока, что сопровождается хронической ишемией нерва [22].

Избыточная продукция оксида азота приводит к образованию пероксинитрита, индукции образования свободных радикалов и к повреждению нервных и эндотелиальных клеток [23]. Симпатические нервные волокна, воздействуя на периферический кровоток, регулируют артериальный тонус [24].

У больных с ДАН происходит аутосимпатэктомию, вызывающая потерю вазомоторного тонуса, увеличивающая кровоток и приводящая к раскрытию артериовенозных шунтов. В результате повышается давление в капиллярах и возникает нейропатический отек [12].

Большинство исследователей признают определенную последовательность в развитии поражения различных отделов вегетативной нервной системы. Сначала повреждается парасимпатическая иннервация сердца, что выражается в неадекватной реакции сердечной деятельности на сти-

муляцию. Основные характерные жалобы: головокружение, утомляемость, слабость, учащенное сердцебиение, боль в области шеи.

Часто первым ранним признаком ДАН является тахикардия покоя. ЧСС может не изменяться в ответ на нагрузки и не реагировать на введение атропина. Это нашло отражение в распространенном термине «фиксированный пульс». Развитие тахикардии покоя связывают с поражением в первую очередь блуждающего нерва с относительным преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Увеличение в некоторых случаях ЧСС до 130 уд/мин рассматривается как следствие ранних стадий изолированного парасимпатического поражения [25, 26].

Позже появляются изменения симпатических нервных волокон сердца и сосудов, вследствие чего нарушается регуляция АД, меняются уровень активности симпатoadrenalовой системы, функция адренорецепторов [27].

Ортостатическая гипотензия определяется как падение АД (систолического > 20 мм рт. ст., диастолического > 10 мм рт. ст.) при изменении положения тела с горизонтального или сидячего в вертикальное в результате нарушения регуляции симпатической вазомоторной реакции со стороны паренхиматозных органов и сосудистой системы кожи.

У больных отсутствует компенсаторное повышение уровня норэпинефрина в ответ на изменение положения тела, ЧСС и сердечный выброс не увеличиваются в ответ на физическую нагрузку [28].

Клинические проявления ортостатической гипотензии могут иметь разную степень тяжести. В легких случаях вскоре после вставания появляются признаки предобморочного состояния (липотимии) — ощущение дурноты, головокружение, потемнение в глазах, шум в ушах, неприятные ощущения в области эпигастрия, отмечаются бледность кожных покровов, кратковременная постуральная неустойчивость. Длительность липотимии — 3–4 с. В более тяжелых случаях вслед за липотимией происходит обморок. Его длительность составляет 8–10 с. Во время обморока наблюдаются диффузная мышечная слабость, расширение зрачков, отведение глазных яблок кверху, нитевидный пульс, низкое АД (60–50/40–30 мм рт. ст. и ниже). При длительности обморока > 10 с возможно появление судорог, гиперсаливации, упускания мочи, крайне редко может иметь место прикус языка. Возможен летальный исход [29].

В проспективных исследованиях показано, что ОП инфаркта миокарда у больных СД и ДАН составляет соответственно 2,2 и 3,4 по сравнению с таковым в общей популяции пациентов без ДАН [30]. Следовательно, ДАН рассматривается как независимый фактор риска неблагоприятного прогноза.

Среди возможных причин высокой летальности больных с ДАН — кардиореспираторные нарушения, в частности снижение компенсаторных возможностей респираторных реакций в ответ на состояние гипоксии [31]. Некоторые исследования посвящены риску смерти у лиц с ДАН [32, 33].

При гастроинтестинальной форме ДАН имеют место:

- энтеропатия пищевода — нарушение перистальтики и атония пищевода сфинктера;
- диабетический гастропарез — необструктивное нарушение пропульсивной деятельности желудка, бради-/тахигастрия, пилороспазм;
- диабетическая диарея — нарушение перистальтики тонкого кишечника с развитием синдрома дисбактериоза или повышенной перистальтической активности, атония желчного пузыря.

В основном данный вариант ДАН развивается за счет поражения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, представленной блуждающим нервом. При использовании радиоизотопной методики, дающей количественную характеристику нарушения перистальтики, выявляется задержка опорожнения желудка у 50% пациентов с длительным стажем болезни [34]. Диарея проявляется у 20% больных СД с ДАН [35]. Дисбактериоз (причина диареи) развивается в результате нарушения перистальтики тонкого кишечника, имеется интермиттирующее сочетание констипационного синдрома и диареи.

Диабетическая цистопатия — нейрогенное поражение мочевого пузыря, встречается у 37–50% пациентов с СД [36]. Поражение афферентных волокон снижает чувствительность мочевого пузыря. Заинтересованность парасимпатической иннервации приводит к уменьшению тонуса и слабости детрузора. Нарушение симпатических путей вызывает сфинктерные расстройства.

Эти изменения проявляются у больного клинической картиной атонии мочевого пузыря: натуживанием при мочеиспускании, большими перерывами между актами мочеиспускания, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря. Может развиваться острая задержка мочи, часто сопровождающаяся восходящей инфекцией мочевых путей. Неполное опорожнение мочевого пузыря приводит к увеличению остаточного количества мочи, расширению мочеточников и гидронефрозу.

При данной патологии мочевого пузыря у пациентов высокий риск инфекции мочевыводящих путей, приводящий к пиелонефриту, способствует и прогрессированию диабетической нефропатии.

ЭД является одной из основных причин нарушений половой функции у мужчин, страдающих СД [37, 38]. Так, в одном из исследований нейрогенные нарушения половой функции выявлялись у 61,2% мужчин с СД [39]. A. Veves и соавт., обследовавшие значительное число больных с ЭД, показали, что у 27% из них нейропатия была единственной причиной нарушений половой функции, а у 38% сопутствовала васкулопатии [40]. Поскольку у мальчиков с СД достаточно высока распространенность задержки полового и физического развития, возникающая на фоне неудовлетворительной компенсации углеводного обмена в пубертатный период, нередки случаи, когда пациент с СД приходит к началу половой жизни уже с ЭД, что, естественно, крайне негативно отражается на его психическом состоянии. Частота развития ЭД находится в прямой зависимости не только от возраста больного, но и от длительности СД [41].

Одним из серьезных последствий ДАН у больных СД (особенно с длительным течением) является отсутствие ответной реакции на гипогликемию, при которой исчезают вегетативные симптомы, предупреждающие о гипогликемии. У таких больных необходима большая осторожность при проведении интенсивной терапии инсулином из-за опасности тяжелых гипогликемий, так как существуют и сопутствующие расстройства контррегуляции глюкозы.

Нарушение распознавания гипогликемии, как правило, имеет место при наличии проявлений ДАН, что стало основой для предположения об их взаимосвязи. Нарушение распознавания гипогликемии и неадекватная контррегуляция происходят вне зависимости от наличия и степени тяжести ДАН. Это связано с нарушением секреции катехоламинов, в первую очередь адреналина, вследствие ДАН и реакции на выброс адреналина в ответ на гипогликемию, т. е. отсутствием симпатoadреналового ответа на гипогликемию. Показано прогрес-

сивное снижение продукции эпинефрина в ответ на гипогликемию у больных СД с индуцированной гипогликемией [42].

Непосредственно гипогликемическая реакция сопровождается отсутствием ответной симптоматической реакции, своеговременного выброса в кровь контринсулярных гормонов (глюкагона), что повышает риск гипогликемической комы.

Не исключено, что пациенты с проявлениями ДАН имеют высокий риск развития тяжелых гипогликемий, связанных с нарушением способности распознавания низкого уровня гликемии и контррегуляторного ответа [22].

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Достижение нормогликемии является основным направлением в профилактике любой формы ДПН. Так, в ходе исследования DCCT продемонстрировано значительное снижение частоты полинейропатии (на 64%), выявления нарушений проводимости по нервным волокнам (на 44%) и развития автономной дисфункции (на 53%) на фоне интенсивной инсулинотерапии через 5 лет наблюдения [43]. Следует помнить про наличие некоего «гликемического порога», преодоление которого запускает каскад патологических реакций и ведет к развитию и прогрессированию ДПН.

Важна не только степень гипергликемии, но и ее длительность. Поддержание нормогликемии в течение длительного времени у больных с выраженными проявлениями ДПН замедляет прогрессирование повреждения периферических нервов, что чрезвычайно ценно, но не способствует быстрой ликвидации проявлений ДПН.

Принципы терапии ДПН можно сформулировать следующим образом: 1) каузальное лечение, т. е. достижение больными СД состояния, максимально приближенного к нормогликемии; 2) патогенетическое лечение ДПН, основанное на современных представлениях о механизмах ее формирования; 3) симптоматическое лечение, например применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа при лечении нарушений эрекции; 4) профилактика поздних осложнений и исключение по возможности факторов риска их развития [44].

Среди исследований средств патогенетического лечения ДПН, в том числе и автономной формы, больше всего работ по изучению АЛК (тиоктовой кислоты). АЛК является соединением, играющим ключевую роль в системе антиоксидантной защиты. Липоевая кислота наряду с патогенетическим действием обладает достаточно выраженным симптоматическим эффектом, что также очень важно, поскольку отпадает необходимость одновременного назначения препаратов, действие которых направлено на устранение неврологической симптоматики.

АЛК — мощный липофильный антиоксидант, что определяет возможность ее терапевтического использования [45]. АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+) и S(-) изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо — в липофильных растворителях, что позволяет ей проникать через билипидный слой мембран в цитоплазму клеток. Вводимая в организм АЛК восстанавливается до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты за счет своего антиоксидантного действия — уменьшения содержания свободных радикалов, в т. ч. супероксида.

Представляет интерес обзор рандомизированных клинических исследований, посвященных эффективности АЛК при ДПН. В исследовании ALADIN (AlphaLipoic Acid in Diabetes Neuropathy) изучались эффективность и безопасность 3-недельных внутривенных инфузий АЛК у 328 пациентов

с СД 2 типа [46]. При этом больные были рандомизированы на 4 группы согласно вводимой дозе препарата (1200 мг/сут, 600 мг/сут, 100 мг/сут) или плацебо. Динамику неврологических симптомов (боли, жжения, парестезий, онемения) оценивали по Общей шкале неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS) исходно, на 2-й, 5-й, 8-й, 12-й, 15-й и 19-й день лечения. В исследовании применяли Гамбургский опросник по болевому синдрому (Hamburg Pain Adjective List), а также Шкалу неврологических расстройств (Neuropathy Disability Score, NDS) до начала исследования и на 19-й день.

Согласно протоколу, 260 пациентов с СД полностью завершили курс лечения и обследования (n = 65, 1200 мг/сут; n = 63, 600 мг/сут; n = 66, 100 мг/сут; n = 66, плацебо). Существенных различий между группами в уровне гликированного гемоглобина не было. В то же время отмечено снижение числа баллов по TSS: в группе 1200 мг — на 58,6%, в группе 600 мг — на 63,5%, в группе 100 мг — на 43,2%, в группе плацебо — на 38,4% (для сравнения АЛК 1200 мг и плацебо $p = 0,003$, для сравнения АЛК 600 мг и плацебо $p < 0,001$).

Ответная реакция на лечение, оцениваемая как улучшение показателей TSS не менее чем на 30%, наблюдалась у 70,8% больных в группе 1200 мг, у 82,5% в группе 600 мг, у 65,2% в группе 100 мг, у 57,6% в группе плацебо (для сравнения АЛК 600 мг и плацебо $p = 0,002$).

Частота побочных эффектов составила в группе АЛК 1200 мг 32,6%, АЛК 600 мг — 18,2%, АЛК 100 мг — 13,6%, в группе плацебо — 20,7%.

Данное исследование показало, что кратковременная (в течение 3 недель) внутривенная инфузионная терапия 600 мг АЛК позволила более значительно, чем плацебо и 100 мг АЛК, снизить интенсивность неврологической симптоматики. А применение дозы препарата 1200 мг сопровождается более высокой частотой побочных эффектов.

В то же время возник ряд вопросов, связанных с долгосрочностью действия препарата. Не были проведены электрофизиологические исследования, которые позволили бы объективно оценить состояние периферической нервной системы. Исследователи объясняют это краткосрочностью проводимого лечения, отсутствием корреляции между интенсивностью болевых ощущений и данных о скорости распространения возбуждения по нерву [47].

Эффективность и безопасность АЛК оценивалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie). В нем принимали участие пациенты с СД 2 типа и проявлениями кардиоваскулярной формы автономной нейропатии [48]. Больные были рандомизированы на две группы: 39 человек получали 800 мг/сут АЛК (по 200 мг 4 раза в день), 34 пациента составили группу плацебо. Период наблюдения и лечения — 4 месяца. Среди оцениваемых параметров следует отметить коэффициент вариации, интервал QTc, спектральный (0,050,15 Гц) и высокочастотный (0,150,5 Гц) анализ. Семнадцать больных выбыли из исследования (10 из группы АЛК и 7 из группы плацебо), также 3 пациента выбыли из-за развития побочных явлений (1 из группы АЛК, 2 из группы плацебо).

Основные клинические параметры (уровень гликированного гемоглобина, АД и ЧСС) в группах существенно не различались, и за время наблюдения они значительно не менялись. Получены положительные результаты по коэффициенту вариации и другим параметрам, отражающим автономную функцию сердца, однако не отмечена динамика по интервалу QT на ЭКГ.

Целью другого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования стала оценка эффективности и безопасности длительного (в течение 6 месяцев) лечения больных СД 2 типа с ДПН [48]. В данном исследовании пациентов рандомизировали на следующие группы: группа 1 (n = 67) получала лечение внутривенными инфузиями 600 мг в день АЛК в течение 3 недель, затем 600 мг препарата 3 раза в день внутрь в течение 6 месяцев; группа 2 (n = 174) — 600 мг АЛК в/в в течение 3 недель, затем плацебо в течение 6 месяцев; группа 3 (n = 168) — в/в плацебо в течение 3 недель, затем плацебо внутрь в течение 6 месяцев. Исходно существенных различий в демографических параметрах, а также в уровне гликированного гемоглобина между группами не было.

Результаты данного исследования показали существенную разницу в показателях, характеризующих функцию нерва, в то же время отсутствовали значительные различия, по данным TSS, между всеми тремя группами. Не было также различий между группами в частоте побочных эффектов.

На основании этого исследования можно сделать следующие выводы: длительное применение препарата АЛК сопровождалось снижением выраженности проявлений неврологических нарушений без существенного влияния на симптомы, связанные с ДПН. В ходе исследования показан достаточно высокий уровень безопасности препарата.

В настоящее время в Российской Федерации широко распространены различные препараты АЛК. Одним из таких препаратов является Тиолепта®, выпускаемая как в виде таблетированных форм 300 мг и 600 мг, так и в виде раствора для инфузий. Тиолепта успешно применяется в России более 9 лет, она показала высокую эффективность у пациентов с ДПН [49]. Как и другие формы АЛК, препарат дает упомянутый выше нейротропный эффект (улучшение аксонального транспорта, уменьшение влияния свободных радикалов и т. д.), положительно влияет на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов, оказывает цитопротективное действие (стабилизация митохондриальных мембран, увеличение эндоневрального кровотока). После прекращения приема препарата Тиолепта его эффект сохраняется не менее 3 месяцев. Он хорошо переносится и имеет высокую степень безопасности [49].

Курс терапии препаратами АЛК следует начинать с 600 мг в/в капельно в течение 15 дней с дальнейшим переходом на пероральные формы 600 мг 1 раз в день до еды длительностью не менее 1–2 месяцев. Для закрепления эффекта целесообразно неоднократно повторение курсов через 3–6 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из наиболее частых поздних осложнений СД, она многогранна по своим клиническим проявлениям, затрагивает все без исключения органы и системы человеческого организма. Основные исследования по ДПН сосредоточены на изучении, профилактике и лечении болевого синдрома в рамках сенсорных и сенсорно-моторных нарушений, профилактике язвообразования и диабетической остеоартропатии. Вместе с тем очевидно, что различные формы диабетической автономной нейропатии (ДАН) либо до конца не изучены, либо не всегда входят в круг интересов клиницистов. Хотелось бы отметить, что принципы профилактики и патогенетического воздействия при ДАН сходны с принципами, применяемыми в терапии других форм диабетической нейропатии, а препараты на основе α -липоевой кислоты эффективно замедляют прогрессирование различных форм ДАН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group; Nathan D.M., Genuth S., Lachin J. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(14): 977–86. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
2. Дедов И.И., Петеркова В.А., Болотская Л.Л. и др. Осложнения сахарного диабета 1 типа и пути решения проблемы. Сахарный диабет. 1999; 3: 2–6. [Dedov I.I., Peterkova V.A., Bolotskaya L.L. et al. Complications of type 1 diabetes mellitus and remedies. *Diabetes Mellitus.* 1999; 3: 2–6. (in Russian)]
3. Dyck P.J., Litchy W.J., Lehman K.F. et al. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology.* 1995; 45(6): 1115–21. DOI: 10.1212/wnl.45.6.1115
4. Sima A.A.F., Thomas P.K., Ishii D. et al. Diabetic neuropathies. *Diabetologia.* 1997; 40(suppl.): B74–7. DOI: 10.1007/BF03168192
5. Левин О.С. Полинейропатия. Клиническое руководство. М.: МИА; 2006: 161–221. [Levin O.S. Polyneuropathy. *Clinical guidelines.* М.: МИА; 2006: 161–221. (in Russian)]
6. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complication Study. *Diabetologia.* 1996; 39(11): 1377–84. DOI: 10.1007/s001250050586
7. Thomas P.K. Nerve biopsy. *Diabet. Med.* 1997; 14(5): 345–6. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199705)14:5<345::AID-DIA381>3.0.CO;2-B
8. Sindrup S.H., Bjerre U., Dejgaard A. et al. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52(5): 547–52. DOI: 10.1038/clpt.1992.183
9. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study *Neurology.* 1993; 43(4): 817–24. DOI: 10.1212/wnl.43.4.817
10. Vinik A.I., Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin. J. Med.* 2001; 68(11): 928–30, 932, 934–44. DOI: 10.3949/ccjm.68.11.928
11. Sandstorm J., Nilsson P., Karlsson K. et al. 10-fold increase in human plasma extracellular superoxide dismutase content caused by a mutation in heparin-binding domain. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(29): 19163–6.
12. Lunetta M., Le Moli R., Grasso G. et al. A simplified diagnostic test for ambulatory screening of peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998; 39(3): 165–72. DOI: 10.1016/s0168-8227(98)00005-9
13. O'Hare J.A., Abuaisa F., Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. *Ir. J. Med. Sci.* 1994; 163(3): 132–5. DOI: 10.1007/BF02965972
14. Rolfs A., Schuller I., Finckh U. et al. PCR: Clinical diagnosis and research. Berlin — Heidelberg: Springer-Verlag; 1992. XIX, 367 p.
15. Feldman E.L., Stevens M.J., Thomas P.K. et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1994; 17(11): 1281–9. DOI: 10.2337/diacare.17.11.1281
16. Burak W., Grzeszczak W., Bujak-Rosenbeiger E. Diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in young patients with diabetes mellitus type 1. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 103(5–6): 235–9.
17. Королева Е.А., Бондарь И.А., Климонтов В.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма в ранней диагностике и оценке тяжести диабетической автономной нейропатии. В кн.: Материалы Всероссийской конференции «Компенсаторно-приспособительный процесс: фундаментальные и клинические аспекты». Новосибирск; 2002: 146–7. [Koroleva E.A., Bondar I.A., Klimontov V.V. et al. Analysis of heart rate variability in early diagnosis and severity assessment of diabetic autonomic neuropathy. In: *Proceedings of the All-Russia Conference "Compensatory-adaptive process: Fundamental and clinical aspects."* Novosibirsk; 2002: 146–7. (in Russian)]
18. Linn T., Ortac K., Laube H. et al. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed patients. *Metabolism.* 1996; 45(12): 1508–13. DOI: 10.1016/s0026-0495(96)90180-8
19. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspect. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008; 24(suppl.1): S52–7. DOI: 10.1002/dmrr.817
20. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. и др.; Вейн А.М., ред. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: МИА; 2003. 749 с. [Vein A.M., Voznesenskaya T.G., Vorobieva O.V. et al.; Vein A.M., ed. *Autonomic disturbances: clinical presentation, diagnosis and management.* М.: МИА; 2003. 749 p. (in Russian)]
21. Harris M., Eastman R., Cowie C. Symptom of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care.* 1993; 16(11): 1446–52. DOI: 10.2337/diacare.16.11.1446
22. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия: этиология, патогенез особенности клинического течения и лечения: Дис. ... докт. мед. наук. М.; 2006: 42–3. [Galstayn G.R. *Diabetic neuropathy: aetiology, pathogenesis, clinical presentation, and management: Doctoral Thesis.* М.; 2006: 42–3. (in Russian)]
23. Jamali R., Mohseni S. Differential neuropathies in hyperglycemic and hypoglycemic diabetic rats. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006; 65(12): 1118–25. DOI: 10.1097/01.jnen.0000248546.13176.d4
24. Coffman J.D. Total and nutritional blood flow in the finger. *Clin. Sci.* 1972; 42(3): 243–50. DOI: 10.1042/cs0420243
25. Kihara M., Low P.A. Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy. *Exp Neurol.* 1995; 132(2): 180–5. DOI: 10.1016/0014-4886(95)90023-3
26. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology.* 2003; 60(1): 108–11. DOI: 10.1212/wnl.60.1.108
27. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q. J. Med.* 1980; 49(193): 95–108.
28. Hilz M.J., Axelrod F.B., Hermann K. et al. Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3–79 years. *J. Neurol. Sci.* 1998; 159(2): 219–25. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00177-4
29. Raccach D., Fabreguettes C., Azulay J.P. et al. Erythrocyte Na(+)-K(+)-ATPase activity, metabolic control, and neuropathy in IDDM patients. *Diabetes Care.* 1996; 19(6): 564–8. DOI: 10.2337/diacare.19.6.564
30. Valk G.D., De Sonnaville J.J., Van Houtum W.H. et al. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily practice: reproducibility and validity of Semmes Weinstein monofilaments and clinical neurological examination. *Muscle Nerve.* 1997; 20(1): 116–18. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199701)20:1<116::aid-mus19>3.0.co;2-2
31. Paisley A.N., Abbott C.A., van Schie C.H.M. et al. A comparison of the Neuropen against standard quantitative sensory threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabet. Med.* 2002; 19(5): 400–5. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00706.x
32. Faulkner M.S., Hathaway D.K., Milstead E.J. et al. Heart rate variability in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Nurs. Res.* 2001; 50(2): 95–104. DOI: 10.1097/00006199-200103000-00005
33. Riihimaa P.H., Suominen K., Tolonen U. et al. Peripheral nerve function is increasingly impaired during puberty in adolescent with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24(6): 1087–92. DOI: 10.2337/diacare.24.6.1087
34. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L. et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2004; 63(11): 2104–10. DOI: 10.1212/01.wnl.0000145767.36287.a1
35. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med. Clin. N. Am.* 2004; 88(4): 947–99. DOI: 10.1016/j.mcna.2004.04.009
36. Esposito C., Gerlach H., Brett J. et al. Endothelial receptor-mediated binding of glucose modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J. Exp. Med.* 1992; 170(4): 1387–407. DOI: 10.1084/jem.170.4.1387
37. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid:

- the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003; 26(3): 770–6. DOI: 10.2337/diacare.26.3.770
38. Orchard T.J., Forrest K.Y., Kuller L.H. et al. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-years incidence data from the Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Diabetes Care*. 2001; 24(6): 1053–9. DOI: 10.2337/diacare.24.6.1053
 39. Yarnitsky D., Sprecher E., Zaslansky R. et al. Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain*. 1995; 60(3): 329–32.
 40. Veves A., Backonja M., Malik R.A. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med*. 2008; 9(6): 660–74. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2007.00347.x
 41. Vinik A., Pittenger G., Anderson A. et al. Topiramate improves C-fiber neuropathy and features of the dysmetabolic syndrome in type 2 diabetes. In: Program and abstracts of the 63rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 13–17, 2003. New Orleans, Louisiana. Abstract A130.
 42. Bottini P., Boschetti E., Pampanelli S. et al. Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM: evidence for a nonselective defect. *Diabetes*. 1997; 46(5): 814–23. DOI: 10.2337/diab.46.5.814
 43. Dyck P.J. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A. et al., eds. *Textbook of diabetic neuropathy*. Stuttgart: Thieme; 2003: 170–5.
 44. Otto M., Bak S., Bach F.W. et al. Pain phenomena and possible mechanism in patients with painful polyneuropathy. *Pain*. 2003; 101(1–2): 187–92. DOI: 10.1016/s0304-3959(02)00313-5
 45. Page M.M., Watkins P.J. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*. 1978; 1(8054): 14–16. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)90360-4
 46. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999; 107(7): 421–30. DOI: 10.1055/s-0029-1212132
 47. Ziegler D. Diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med*. 1996; 13(suppl.1): S34–8.
 48. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care*. 1997; 20(3): 369–73. DOI: 10.2337/diacare.20.3.369
 49. Строчков И.А., Фокина А.С. Тиоленпта уменьшает позитивную нейропатическую симптоматику при диабетической полинейропатии — исследование «Этика». *Медицинский совет*. 2012; 4: 60–5. [Strokov I.A., Fokina A.S. Thiolepta reduces positive neuropathic symptoms in diabetic polyneuropathy: studies of ethics. *Medical Council*. 2012; 4: 60–5. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 23.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 21.04.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АД	— артериальное давление	ОР	— относительный риск
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
АСТ	— аспаратаминотрансфераза	РНК	— рибонуклеиновая кислота
АТФ	— аденозинтрифосфат	СД	— сахарный диабет
в/в	— внутривенно	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
в/м	— внутримышечно	ТЗ	— трийодтиронин
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	Т4	— тироксин
ДИ	— доверительный интервал	ТТГ	— тиреотропный гормон
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИЛ	— интерлейкин	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИМТ	— индекс массы тела	ЦНС	— центральная нервная система
ИФН	— интерферон	ЧСС	— частота сердечных сокращений
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	СРБ	— С-реактивный белок
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	Ig	— иммуноглобулин
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма		