

18+

ISSN 1727-2378  
journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU  
ENDOCRINOLOGY**

A PEER-REVIEWED  
JOURNAL OF RESEARCH  
AND CLINICAL MEDICINE

**VOL. 19, No. 2 (2020)**

**M.B. ANTSIFEROV**

For the interview with  
the Chief External Expert  
in Endocrinology and Chief  
Medical Officer at Endocrinology  
Dispensary at Moscow  
Healthcare Department  
see pages 4–5

## **Михаил Борисович Анциферов**

Интервью с главным  
внештатным специалистом  
эндокринологом и главным  
врачом Эндокринологического  
диспансера Департамента  
здравоохранения  
города Москвы  
читайте на стр. 4–5

# Доктор.Ру

## **ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ТОМ 19, № 2 (2020)**

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру» Эндокринология.  
Том 19, № 2 (2020)

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 2018 — 0,438

Главный редактор журнала  
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Редактор выпуска  
«Доктор.Ру» Эндокринология  
Демидова Т.Ю., д. м. н., профессор

Научные редакторы  
Бородина Л.В., к. м. н.  
Майоров А.Ю., д. м. н.  
Пономаренко Г.Н., д. м. н.  
Рагозин А.К., к. м. н., доцент  
Рымар О.Д., д. м. н.  
Трошина Е.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор  
Уварова Е.В., д. м. н., профессор  
Цырлина Е.В., к. м. н.

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

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

Реклама  
sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция  
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото  
на первой обложке, с. 4 из архива  
НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Адрес редакции  
107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а.  
Тел.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ — на правах рекламы

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.)

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

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

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

Дата выхода в свет: 22.04.2020  
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.

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU  
доступны полные тексты статей.  
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в каталоге  
Агентства «Роспечать»:  
на полугодие — 18413;  
на год — 80366.  
Цена свободная

# Доктор.Ру

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
ТОМ 19, № 2 (2020)

### ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Профессор Анциферов М.Б.:** «Здоровый образ жизни играет важную роль в контроле сахарного диабета»

### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 6–12 **Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1: безграничный потенциал применения**  
Демидова Т.Ю., Кожевников А.А.
- 13–19 **Роль кисспептина в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков. Коррекция клинико-гормональных нарушений**  
Болотова Н.В., Тимофеева С.В., Поляков В.К., Аверьянов А.П., Попыхова Э.Б., Коршунович В.А.
- 20–26 **Оптимизация лечения инфекций мочевых путей у больных сахарным диабетом 2 типа**  
Моругова Т.В., Насыртдинова А.Д., Чакрян С.А.
- 27–32 **Современные подходы к самоконтролю гликемии**  
Соловьева Я.А., Демидов Н.А.
- 33–39 **Система флеш-мониторирования глюкозы в клинической практике ведения пациентов с сахарным диабетом 1 типа**  
Демидова Т.Ю., Титова В.В., Неудахина В.О.
- 40–44 **Прогностическая модель вероятности ремиссии заболевания у больных диффузным токсическим зобом**  
Волкова А.Р., Дора С.В., Алламова Г.Г., Абрамова И.М., Панчоян С.М.
- 45–50 **Сравнительная характеристика клинико-иммунологического статуса пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и его сочетанием с сахарным диабетом 1 типа**  
Гириш Я.В., Болотская Л.А., Тарлюн А.А.
- 51–55 **Клинико-метаболические нарушения при первичном гиперпаратиреозе**  
Торосян М.Р., Киселева Т.П., Чжен Т.Р.
- 56–62 **Оценка функции щитовидной железы и метаболических нарушений при лечении рака предстательной железы агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона**  
Грицкевич Е.Ю., Демидова Т.Ю., Матуров М.Р., Быстров А.А., Грицкевич А.А., Неудахина В.О.
- 63–67 **Опыт использования препарата Субетта в терапии сахарного диабета 2 типа у коморбидной пациентки (клинический случай)**  
Волкова Т.В., Кудинов В.И.

# Doctor.Ru

## ENDOCRINOLOGY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 19, No. 2 (2020)

### INTERVIEW

- 4–5 **Professor M.B. Antsiferov:** "Healthy lifestyle is important for control of diabetes mellitus"

### ENDOCRINOLOGY

- 6–12 **Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: Limitless Potential**  
T.Yu. Demidova, A.A. Kozhevnikov
- 13–19 **The Role of Kisspeptin in Menstrual Disorders in Adolescent Girls. Treatment of Clinically Manifested Endocrine Abnormalities**  
N.V. Bolotova, S.V. Timofeeva, V.K. Polyakov, A.P. Averianov, E.B. Popykhova, V.A. Korshunovich
- 20–26 **Optimizing Treatment of Urinary Tract Infections in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**  
T.V. Morugova, A.D. Nasyrtidinova, S.A. Chakryan
- 27–32 **Modern Approaches to Blood Glucose Self-Check**  
Solovieva Ya.A., Demidov N.A.
- 33–39 **Flash Glucose Monitoring in Clinical Management of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus**  
T.Yu. Demidova, V.V. Titova, V.O. Neudakhina
- 40–44 **A Prognostic Model for Predicting the Probability of Remission of Toxic Diffuse Goiter**  
A.R. Volkova, S.V. Dora, G.G. Allamova, I.M. Abramova, S.M. Panchoyan
- 45–50 **Comparison of the Clinical Status and Immunological Parameters of Patients with Autoimmune Thyroiditis with and without Type 1 Diabetes Mellitus**  
Ya.V. Girsh, L.A. Bolotskaya, A.A. Tarlyun
- 51–55 **Clinical Metabolic Disorders in Primary Hyperparathyroidism**  
M.R. Torosyan, T.P. Kiseleva, T.R. Chzhen
- 56–62 **Assessment of Thyroid Function and Metabolic Disorders in Management of Prostate Cancer with Agonists of LH Releasing Hormone**  
E.Yu. Gritskevich, T.Yu. Demidova, M.R. Maturov, A.A. Bystrov, A.A. Gritskevich, V.O. Neudakhina
- 63–67 **Experience of Using Subetta in Management of Type 2 Diabetes Mellitus with Co-morbidities (a Case Report)**  
T.V. Volkova, V.I. Kudinov

A Peer-Reviewed Journal of Research  
and Clinical Medicine  
Doctor.Ru Endocrinology.  
Vol. 19, No. 2 (2020)

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 (2018): 0.438

#### Editor-in-chief

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

#### Issue Editor

T.Yu. Demidova, Professor, Doctor of Medical Sciences

#### Science Editors:

L.V. Borodina, Candidate of Medical Sciences  
A.Y. Mayorov, Doctor of Medical Sciences  
G.N. Ponomarenko, Doctor of Medical Sciences  
A.K. Ragozin, Associate Professor, Candidate 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  
E.V. Uvarova, Professor, Doctor of Medical Sciences  
E.V. Tsyrlina, Candidate of Medical Sciences

#### Journal Director

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

#### Executive Editor

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

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: archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP

#### Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078  
Tel.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ This is paid promotional information

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)

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

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

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

Imprint date: 22.04.2020

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

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 codes in the Rospetchat catalogue:  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)  
Open price

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Геппе Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Малявин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, 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  
**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  
**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  
**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

**Конь И.Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва, 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  
**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  
**Мартынов А.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мисникова И.В.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Нечипай А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Овечкин А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Одинак М.М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Оспенно М.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петунина Н.А.**, 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  
**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  
**Таточенко В.К.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**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  
**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  
**Школьникова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар, Россия  
**Щербакова М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Евсегнеев Р.А.**, д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь  
**Оганян М.Р.**, к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Germany  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., USA  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Megraud Francis**, Prof., France  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Japan

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

### MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board: **Krasnov, V.N.**, MD, Moscow, Russia

Members: **Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia; **Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia; **Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia; **Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia; **Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia; **Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia; **Razumov, A.N.**, Academician at the RAS\*, MD, Moscow, Russia; **Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia; **Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

**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  
**Evseneev, R.A.**, MD, Minsk, Belarus  
**Fatkullin, I.F.**, MD, Kazan, Russia  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Germany  
**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., USA  
**Karпова, E.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Kochetkov, A.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Kon, I.Ya.**, MD, Moscow, Russia  
**Konduyrina, E.G.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Korotky, N.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Kozlova, L.V.**, MD, Smolensk, Russia  
**Lukushkina, E.F.**, MD, Nizhny Novgorod, Russia  
**Maev, I.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Malakhov, A.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Martynov, A.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Mazurov, V.I.**, Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Megraud Francis**, Prof., 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, Armenia  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Osipenko, M.F.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Ovechkin, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Petrov, R.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Petunina, N.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Podchernyaeva, N.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Prilepskaya, V.N.**, MD, Moscow, Russia

**Protzenko, D.N.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Radzinsky, V.E.**, Associate Member of 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  
**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  
**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, В.М.**, MD, Moscow, Russia  
**Suturina, L.V.**, MD, Irkutsk, Russia  
**Tatochenko, V.K.**, MD, Moscow, Russia  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Japan  
**Tukanov, 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



## «Здоровый образ жизни играет важную роль в контроле сахарного диабета»



*Анциферов Михаил Борисович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист-эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы. Автор более 500 научных работ, в том числе 5 монографий. Под руководством М.Б. Анциферова защищены 16 кандидатских диссертаций. Член президиумов Российской и Московской ассоциаций эндокринологов, член Европейской ассоциации изучения диабета, профильной комиссии Минздрава РФ по специальности «Эндокринология», действительный член Российской академии естественных наук. Заслуженный врач РФ, заслуженный врач Москвы. Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники. Лауреат премии лучшим врачам России «Призвание» за создание нового направления в медицине. Награжден знаком ордена св. Александра Невского «За труды и Отечество» I степени, памятной медалью к 850-летию Москвы, почетными грамотами Департамента здравоохранения города Москвы, серебряной медалью Российской академии естественных наук «За развитие медицины и здравоохранения».*

— **Уважаемый Михаил Борисович, в экономически развитых странах число людей с сахарным диабетом неуклонно растет. Как складывается ситуация в Москве, какие профилактические мероприятия запланированы в 2020 году?**

— По данным Федерального регистра больных сахарным диабетом, в России сейчас 4,6 млн таких пациентов, а по данным московского регистра, в столице насчитывается 386 тыс. человек. С каждым годом растет количество больных диабетом 2 типа. Из 386 тыс. больных сахарным диабетом у 22 тыс. диабет 1 типа, а у остальных 364 тыс. — 2 типа. Благодаря работе по изучению распространенности сахарного диабета 2 типа известно, что в России 19%, а в Москве 23% жителей находятся в состоянии предиабета. Потенциальный риск развития сахарного диабета 2 типа у них выше, чем в популяции. Наша задача — максимально рано начать лечение, и очень хорошо, что в рамках профосмотров работающего населения предусмотрена консультация эндокринолога.

Здоровый образ жизни играет важную роль в контроле сахарного диабета. Одна из составляющих комплекса мероприятий — рациональное питание. Чтобы научиться правильно питаться, прежде всего надо изменить мышление. Необходимо, чтобы человек понимал: если тебе за 40 лет и у тебя есть определенные факторы риска, в первую

очередь ожирение, в роду кто-то болен диабетом, ты ведешь малоподвижный образ жизни, гипертоник, то нужно проходить обследование. А если появились симптомы высокого уровня глюкозы в крови — сухость, жажда, обильное мочеиспускание, зуд кожи, слизистых, плохое заживление ранок, — сразу следует идти к эндокринологу, терапевту.

— **Изменилась ли структура эндокринных заболеваний в Москве за последние 5 лет?**

— В Москве около 883 тыс. зарегистрированных пациентов с эндокринными заболеваниями, это порядка 8% населения, то есть каждый пятнадцатый москвич имеет то или иное нарушение функционирования эндокринной системы.

На первом месте стоит сахарный диабет (53%), затем заболевания щитовидной железы — 37%, ожирение — 7%, дисфункция яичников — 2%, другая эндокринная патология (надпочечников, гипофиза) — 1%.

Из года в год заболеваемость диабетом только растет, в то время как доля остальных заболеваний снижается, в частности болезней щитовидной железы. Почему это происходит? Известно, что в 83 из 85 регионов России имеется в той или иной степени йодный дефицит. Однако мы уже около 20 лет занимаемся его профилактикой. Пропагандируем использование йодированной соли в домашних условиях, организуем про-

филактику в группах риска (дети, подростки, беременные). На государственном уровне продолжается работа по всеобщему йодированию поваренной соли, начиная с добавления йодированной соли в хлебобулочные изделия.

— **Отличается ли организация медико-санитарной помощи населению Москвы с эндокринными заболеваниями от таковой в других регионах?**

— В Москве работают учреждения трех уровней: первый уровень — первичная медико-санитарная помощь в филиалах городских поликлиник, второй — первичная специализированная медико-санитарная помощь в амбулаторно-поликлинических центрах, третий — специализированная помощь, в том числе высокотехнологичная, в стационарах. В стационарных учреждениях развернуты 464 койки, за год на них проходят лечение 22 тыс. пациентов, а это всего лишь 3% от общего количества больных. Таким образом, подавляющее большинство пациентов лечится амбулаторно. На первичном уровне главную роль теперь играет терапевт или врач общей практики. Именно на нем лежит ответственность за контроль целевых показателей у больных сахарным диабетом 2 типа.

На базе Больницы № 29 имени Н.Э. Баумана создан городской центр для беременных с эндокринными заболеваниями. В 6 городских больницах

есть отделения гнойной хирургии с профильными койками для больных с синдромом диабетической стопы. В прошлом году был создан межклинический Центр спасения конечностей у больных сахарным диабетом на базе двух городских клинических больниц: ГКБ имени Ф.И. Иноземцева и ГКБ № 13. В первой — региональный сосудистый центр, где проводят пластические операции, чрескожные вмешательства на сосудах, во второй — мощное отделение гнойной хирургии.

Частое осложнение заболевания — диабетические нефропатии. На базе ГКБ № 52 совместно с главным специалистом-нефрологом Департамента здравоохранения ведется регистр больных с диабетом и хронической почечной недостаточностью. Около 5 тыс. таких пациентов находятся под наблюдением, из них 230 имеют пересаженную почку, около 700 человек с диабетом проводят гемодиализ.

Необходимо также отметить диабетическую ретинопатию. Среди слепых большинство — больные сахарным диабетом. В ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова организовано специализированное отделение, где лечат диабетическую ретинопатию, проводят лазерную фотокоагуляцию сетчатки, вводят специальные препараты для лечения диабетического макулярного отека. Имеется профильная офтальмологическая служба и в Боткинской больнице.

Эндокринологический диспансер является головным учреждением в системе городского здравоохранения по оказанию амбулаторной, консультативной помощи. Здесь занимаются самыми сложными пациентами с эндокринными заболеваниями. В год проводится более 100 тыс. консультаций пациентов, 660 тыс. различных исследований. Есть современная гормональная лаборатория, самое передовое оборудование и уникальные специалисты. Есть и детское отделение.

**— Можно ли ожидать появления в ближайшее время в России инновационных препаратов, которые существенно повысят качество жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа?**

— Вопросы лекарственного обеспечения являются одними из приоритетных для Правительства Москвы и Департамента здравоохранения города. Фармакотерапия эндокринных заболеваний по объему финансирования уступает только терапии онкологических и кардиологических патологий.

Надо сказать, что сейчас весь мир уходит от традиционных видов лечения. Генно-инженерный инсулин человека — препарат, которому уже десятки лет. За последние 15–20 лет появились другие лекарства — аналоги инсулина с улучшенными свойствами: ультракороткого и продленного действия, а теперь даже и сверхультракороткого и сверхдлинного действия. По своей фармакокинетике они в большей степени имитируют работу нормальной поджелудочной железы, а значит, дают больше шансов достигнуть оптимального гликемического контроля без гипогликемических реакций. У нас сейчас 82% используемых лекарственных средств — это аналоги инсулина и лишь 18% — традиционные инсулины. Применяются и комбинированные аналоги инсулина.

Кроме того, существуют инновационные препараты — ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида 1-го типа. Эти препараты обладают улучшенными свойствами, они воздействуют на самые различные механизмы развития сахарного диабета 2 типа.

В целом по России суммарная доля подобных препаратов достигает 5–6%. В Москве же более 14% пациентов получают инновационные лекарственные средства. Мы делаем упор на применение препаратов, которые имеют дополнительные положительные pleiotropic эффекты. Это в первую очередь ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонисты рецептора глюкогоноподобного пептида 1-го типа. Они оказывают дополнительно кардио- и нефропротективное действие: не только снижают уровень глюкозы, но и способствуют снижению показателей сердечно-сосудистой смертности, числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Кроме того, агонисты рецептора глюкогоноподобного пептида 1-го типа способствуют снижению массы тела.

Сейчас акцент делается на ранней комбинированной терапии. Очень важно, чтобы от момента постановки диагноза до начала лечения прошло как можно меньше времени. Возможно, со временем в практику лечения широко войдет раннее назначение трех препаратов — метформина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа или агониста рецептора глюкогоноподобного пептида 1-го типа и ингибитора дипептидилпептидазы 4-го типа.

В Москве достаточно большой процент тех, кто использует помповую инсулинотерапию. Здесь заметен большой прогресс: уже сейчас около трети детей и подростков применяют помпы.

Еще одно важное направление работы — самоконтроль заболевания. Существует много разных глюкометров. Есть глюкометры, работающие через Bluetooth для компьютерного анализа полученных данных; имеющие специальные цветковые шкалы (индикаторы), отражающие динамику изменения уровня глюкозы в крови. Есть глюкометры со звуковым воспроизведением результата.

**— Насколько востребованы школы диабета, как часто их нужно проходить?**

— Концепция терапевтического обучения больных была разработана Всемирной организацией здравоохранения в соответствии со стратегией лечения хронических неинфекционных заболеваний. Школа диабета — ёмкое название комплексной системы терапевтического обучения больных, ее цель — научить пациента управлять заболеванием. В ходе посещения такой школы человек получает различные знания: что такое сахарный диабет, как правильно питаться, как оценивать показатели гликемии, как вести себя в сложных ситуациях; что делать, чтобы не было осложнений, как правильно осматривать ноги.

В нашем диспансере работают школы для пациентов с диабетом 1 и 2 типа, для больных сахарным диабетом 2 типа на инсулине, школа для детей и их родителей. Например, для больных сахарным диабетом 2 типа проводятся 5 занятий еженедельно. Очень важно, чтобы пациенты вели дневники самоконтроля.

Сейчас в городе таких школ 28. К сожалению, они есть не в каждой поликлинике. В группу обучения входят 8–10 человек. Обучение проходит в интерактивной манере. Одно занятие длится 4 часа.

У пациентов после обучения через год и через 7 лет практически не встречаются такие грозные осложнения, как диабетическая кома и диабетический кетоацидоз. Продолжительность госпитализации уменьшилась почти в 10 раз. Если в целом до обучения она составляла 10–15 дней, то через год и через 7 лет после обучения снизилась до 1–2 дней.

Специально для *Доктор.Ру*  
Васинович М.А.



# Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1: безграничный потенциал применения

Т.Ю. Демидова, А.А. Кожевников

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** изучить механизмы гликемического и негликемического плейотропного действия агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), дать оценку эффективности и охарактеризовать кардио- и нефропротекцию при их использовании, определить перспективы первичной профилактики с помощью арГПП-1.

**Основные положения.** Последние метаанализы предполагают классовость кардиопротективного эффекта арГПП-1 из-за низко-умеренной гетерогенности исследований. Применение арГПП-1 уменьшает частоту госпитализаций по причине хронической сердечной недостаточности на 8–9% ( $p < 0,03$ ), хотя основной точкой действия данных препаратов являются атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. Ренопротективный эффект арГПП-1 реализуется за счет подавления макроальбуминурии. В исследовании REWIND использование дулаглутида снижало частоту основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на 12% у больных, большинство из которых не имели сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.

**Заключение.** Полученные данные расширяют наши представления о сердечно-сосудистом эффекте арГПП-1. Исследование REWIND доказало эффективность арГПП-1 не только во вторичной, но и в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа.

**Ключевые слова:** агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, сердечно-сосудистые исходы, REWIND, дулаглутид, сахарный диабет.

**Вклад авторов:** Демидова Т.Ю. — создание концепции обзора, сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Кожевников А.А. — сбор и обработка материалов, написание текста статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1: безграничный потенциал применения. Доктор.Ру. 2020; 19(2): 6–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-6-12



# Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: Limitless Potential

T.Yu. Demidova, A.A. Kozhevnikov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 4 Shkulev St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 109263

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To evaluate the mechanisms underlying the glycemic and nonglycemic pleiotropic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA), assess their effectiveness, describe their cardioprotective and nephroprotective effects, and determine the prospects for using these agents in primary prevention.

**Key Points:** Recent metaanalyses, because of being based on studies with low to moderate heterogeneity, have suggested that cardioprotection is a class effect of GLP-1RA. Treatment with GLP-1RA reduces the rate of hospitalization for chronic heart failure by 8–9% ( $p < 0.03$ ), although the main indication for using these agents is atherosclerotic cardiovascular disease. The nephroprotective effect of GLP-1RA is caused by their reduction of macroalbuminuria. The REWIND trial showed that dulaglutide was associated with a 12% decrease in major unfavorable cardiovascular outcomes in patients, most of whom had no history of cardiovascular disease.

**Conclusion:** These data broaden our understanding of the cardiovascular effect of GLP-1RA. The REWIND trial demonstrated that GLP-1RA are effective not only for secondary, but also for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Keywords:** glucagon-like peptide-1 receptor agonists, cardiovascular outcomes, REWIND, dulaglutide, diabetes mellitus.

**Contribution:** Demidova, T.Yu. — the concept of the review, a set of clinical material, data processing analysis and interpretation, assistance in writing and editing the article and reviewing critically important content, approval of the manuscript for publication; Kozhevnikov, A.A. — collecting and processing information and writing the article.

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

**For citation:** 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

Демидова Татьяна Юльевна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 109263, Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>. Scopus Author ID: 7003771623. E-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

Кожевников Александр Алексеевич — клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 109263, Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3563-0430. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8420-2854>. E-mail: [kaaruds@yandex.ru](mailto:kaaruds@yandex.ru)



**ВВЕДЕНИЕ**

СД 2 типа является серьезным заболеванием, которое характеризуется высокой распространенностью, повышенным риском развития хронических осложнений и значительной финансовой нагрузкой на системы здравоохранения [1]. Количество людей с данным заболеванием во всем мире растет. Ожидается, что к 2045 г. оно увеличится с 463 млн до 700 млн человек [2].

Большинству пациентов необходимо достижение полной компенсации СД, в первую очередь поддержание уровня глюкозы в крови в пределах целевых значений, и воздействие на факторы риска пораженных органов-мишеней. К сожалению, в настоящее время сложно признать состояние контроля гликемии у большинства пациентов удовлетворительным.

Так, в США, по данным центров по контролю и предотвращению заболеваний, опубликованным в 2020 г., у 50% пациентов с СД содержание HbA1c было  $\geq 7\%$ , у 43,5% уровень холестерина (ХС) не-ЛПВП превышал 3,37 ммоль/л, а ожирение диагностировано у более чем 60% граждан с СД [3]. Лишь 36,4% пациентов соответствовали критериям нестрогого контроля СД (уровень HbA1c  $< 8,0\%$  + АД  $< 140/90$  мм рт. ст. + ХС не-ЛПВП  $< 4,1$  ммоль/л + некурящие) и всего 19,2% — строгого (уровень HbA1c  $< 7,0\%$  + АД  $< 140/90$  мм рт. ст. + ХС не-ЛПВП  $< 3,37$  ммоль/л + некурящие) [3].

В России в 2018 г. только у 52% пациентов концентрация HbA1c была менее 7,0%, что признано целевым уровнем для большинства взрослых мужчин и небеременных женщин [4, 5].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной смертности пациентов с СД 2 типа во всем мире [6]. Поэтому пристальное внимание уделяется новым классам сахароснижающих препаратов (ССП), в частности ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). В исследованиях их представители показали положительное влияние на сердечно-сосудистые и микроваскулярные исходы [7]. В связи с этим последние отечественные и зарубежные руководства рекомендуют первоначально выявлять кардиоваскулярные заболевания, хроническую болезнь почек или факторы риска их развития и при выборе терапии отдавать предпочтение именно перечисленным выше классам лекарственных препаратов [8, 9].

К сожалению, в настоящее время новые классы ССП все еще недостаточно представлены в клинической практике: по данным Федерального регистра сахарного диабета РФ 2013–2016 гг., они составляли 1,1% от всех классов ССП, а для интенсификации монотерапии метформином их добавляли менее чем в 0,35% случаев (примерно как глиниды) [10].

За рубежом ситуация несколько лучше, хотя распространенность этих препаратов все еще мала и там: в США в качестве второго препарата добавляют иНГЛТ-2 и арГПП-1 в 2% и 4% случаев соответственно, а в Дании они составляют 4% и 8% всех используемых ССП соответственно [11, 12].

В настоящей статье мы бы хотели заострить внимание на арГПП-1, осветить общие характеристики и эффекты этой группы препаратов, их влияние на сердечно-сосудистую систему и почки, а также понять, какое будущее сулят данным препаратам последние исследования.

**ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1**

Предпосылки к открытию арГПП-1 прослеживаются со второй половины XIX века, когда один из основоположников современной эндокринологии — великий французский физиолог

Клод Бернар — заметил, что при пероральном приеме глюкоза может вводиться в значительно более высоких дозах без появления глюкозурии, нежели при внутривенной инфузии [13]. Позднее, в 1905 г., англичанин Эрнест Генри Старлинг открыл одновременно первый гормон, первый местный гормон и первый гормон ЖКТ — секретин, стимулирующий внешнюю секрецию поджелудочной железы. Вдохновленный этим открытием Бенджамин Мур провел серию экспериментов и предположил, что в двенадцатиперстной кишке могут быть и другие гормоны, способные стимулировать внутреннюю секрецию поджелудочной железы [13, 14].

В 1929 г. бельгийский физиолог Жан Ла Барр смог выделить из экстрактов слизистой двенадцатиперстной кишки вещество, которое снижало уровень глюкозы в крови у собак, не влияя на внешнюю панкреатическую секрецию; позднее он дал ему имя «инкретин» (ИНтестинально сЕКРЕТлируемый ИНсулин) [13, 14].

Дальнейшие научные изыскания сосредоточились вокруг так называемого кишечного глюкагона: появившиеся методы иммунного анализа показывали, что некоторые из антител к глюкагону взаимодействуют и с неизвестным веществом, секретируемым слизистой оболочкой кишечника [15]. Расшифровка структуры проглюкагона человека и дальнейшие эксперименты принесли понимание, что основной вклад в инкретиновый эффект вносит аминокислотная последовательность проглюкагона 78–108 — ГПП-1, синтезируемый в L-клетках кишечника [15].

Однако на практике его действие оказалось ограниченным: постоянная инфузия снижала уровень глюкозы в крови на 0,5–1 ммоль/л, а инъекции данного препарата не оказывали влияние из-за крайне малого срока жизни молекулы — период его полувыведения составляет около 90 с, что обусловлено разрушающим действием фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) [14, 16].

Изменение последовательности ГПП-1 увеличивало период полувыведения вещества лишь на несколько минут [17]. В связи с этим исследователи стали искать аналоги человеческого ГПП-1 в животном мире. В итоге в секрете ядовитых желез аризонского ядозуба (*Heloderma suspectum*) обнаружили молекулу эксендин 4, которая, хотя и не имеет аналогов у млекопитающих и не является, по сути, ГПП-1 у этих ящеров, но активно взаимодействует с рецепторами ГПП-1 у человека [17]. Так появились группа арГПП-1 и ее первый представитель — эксенатид, синтетический аналог эксендина 4, в исследованиях его применение безопасно и эффективно снижало уровень HbA1c у человека при двукратных инъекциях в сутки [18].

**ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АГОНИСТАХ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1**

АрГПП-1 условно подразделяются на две группы: короткого действия (в РФ зарегистрированы эксенатид, ликсисенатид) и длительного действия (лираглутид, семаглутид, дулаглутид, эксенатид пролонгированного действия) [19]. Эта классификация носит практический характер, поскольку представители первой группы снижают в большей степени постпрандиальную гликемию, тогда как арГПП-1 с более длительным действием более эффективно уменьшают содержание HbA1c и глюкозы в крови натощак [19].

В среднем лекарственные средства из данной группы понижают уровень HbA1c на 1–1,5% [20]. Важно, что действие арГПП-1 проявляется лишь в условиях гипергликемии (вследствие глюкозозависимой секреции инсулина



и подавления синтеза глюкагона), что уменьшает риск эпизодов гипогликемии [21].

Помимо сахароснижающего действия арГПП-1 обладают множеством негликемических плейотропных эффектов. За счет ингибирования моторики желудка и подавления аппетита они способствуют снижению веса [22].

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1

В 2008 г. в США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) обязало фармацевтические компании предоставлять доказательства сердечно-сосудистой безопасности ССП, и это положило начало проведению исследований с сердечно-сосудистыми исходами [23]. В том же году опубликованы результаты исследования ACCORD, показавшие, что чересчур интенсивный гликемический контроль приводит к увеличению смертности среди пациентов от сердечно-сосудистых причин на 35%, несмотря на снижение риска нефатального инфаркта миокарда (ИМ) [24].

Другие крупные работы, такие как ADVANCE (5 лет наблюдений), VADT (5–6 лет), UKPDS (10 лет), не выявили разницу в частоте макроваскулярных событий у больных, строго и неинтенсивно контролируемых уровень глюкозы в крови [25–27]. Лишь еще через 10 лет наблюдений пациентов, завершивших участие в UKPDS, удалось подтвердить статистически значимое снижение риска ИМ в группе интенсивного контроля СД [28].

В то же время многие представители арГПП-1 демонстрируют положительное влияние на так называемые главные нежелательные сердечно-сосудистые исходы (Major adverse cardiovascular events, MACE). В большинстве исследований арГПП-1 MACE включают в себя нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин. Так, лираглутид снижал риск MACE на 13% (95%-ный ДИ: 3–22%,  $p = 0,01$ ), инъекционный семаглутид — на 26% (95%-ный ДИ: 5–42%,  $p = 0,02$ ), дулаглутид — на 12% (95%-ный ДИ: 1–21%,  $p = 0,0006$ ), а пероральный семаглутид — на 21% (95%-ный ДИ: от +11% до –43%,  $p < 0,001$ ) [29, 30].

Примечательно, что албиглутид, оказывающий по сравнению с большинством арГПП-1 относительно слабый гипогликемический эффект (снижение уровня HbA1c на 0,6–0,9%), уменьшал вероятность MACE на 22% (95%-ный ДИ: 10–32%,  $p = 0,0006$ ) [22, 31].

Данные исследования свидетельствуют о том, что в основе макроваскулярных осложнений СД 2 типа лежат негликемические механизмы, на которые, вероятно, воздействуют арГПП-1. В связи с этим возникает множество вопросов, по которым в настоящее время продолжаются дебаты между учеными.

## ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ПОЗИТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ГЛАВНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ КЛАССОВЫМ ЭФФЕКТОМ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1?

Несмотря на то что в классе арГПП-1 в настоящее время находится больше всего ССП с доказанным кардиоваскулярным действием, эффект снижения числа MACE доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) не для всех его представителей. Так, в исследовании EXCEL эксенатид пролонгированного действия не уступал плацебо

в отношении сердечно-сосудистой безопасности, при его использовании обнаружена тенденция к уменьшению вероятности MACE, хотя и не превосходящая таковую у плацебо ( $p = 0,06$ ) [32].

Изучение действия ликсисенатида в ELIXA отличалось от других РКИ по арГПП-1 тем, что MACE включали не только три вышеописанные конечные точки, но и госпитализацию по причине нестабильной стенокардии [33]. По результатам исследования препарат не уступал, но и не превосходил плацебо в снижении частоты негативных сердечно-сосудистых событий. Возможно, статистической значимости в уменьшении MACE не удалось достичь по следующим причинам.

1. В исследовании EXCEL участвовало наибольшее среди всех РКИ по арГПП-1 количество пациентов (14 752 чел.), а вторичный сердечно-сосудистый риск был ниже, чем в LEADER (лираглутид) и SUSTAIN-6 (семаглутид) [34].

2. В ELIXA была включена более узкая когорта участников — больные, перенесшие ОКС в течение последних 6 месяцев [33].

С другой стороны, последние метаанализы, включившие в том числе РКИ по эксенатиду пролонгированного действия и ликсисенатиду, демонстрируют схожее снижение риска 3-компонентного показателя MACE на 10–12% и сердечно-сосудистой смерти на 12–16% [35–37]. Составители метаанализов указывают на низко-умеренный уровень гетерогенности среди исследований [35–37]. Теоретически это может быть признаком классовости кардиоваскулярного эффекта арГПП-1, однако прежде чем делать окончательные выводы, следует оценить справедливость данного суждения в отдельных исследованиях [38].

## КАКИЕ НЕГЛИКЕМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕЖАТ В ОСНОВЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО ДЕЙСТВИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1?

Помимо влияния на уровень HbA1c, вес и твердые конечные точки ученые оценивали суррогатные конечные точки при изучении данной группы препаратов. Так, показано, что арГПП-1 снижают содержание общего ХС, ЛПНП, триглицеридов и увеличивают уровень ЛПВП [39]. Результаты научных исследований позволяют предположить несколько механизмов позитивных сердечно-сосудистых эффектов арГПП-1 [40]:

- влияние на эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс (улучшение микроциркуляции, увеличение синтеза NO, подавление окисления ЛПНП);
- антигипертензивное действие (нормализация АД в нескольких исследованиях арГПП-1, не зависящая от динамики массы тела и гликемии);
- антиатеросклеротический эффект (уменьшение размеров атеросклеротических бляшек, торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов).

Однако эти эффекты не могут в полной мере объяснить кардиопротективное действие представителей арГПП-1. Коррекция традиционных факторов риска, подавление атеросклеротических процессов требуют большего времени для появления значимого эффекта, нежели, например, 2–4 года наблюдений в LEADER и SUSTAIN-6 [41]. Судя по post-hoc-анализу LEADER, действие лираглутида не зависело от исходного уровня ЛПНП, использования статинов и проявлялось даже при нормальных показателях жирового обмена [42].

## НА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАКОГО ГЕНЕЗА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ВОЗДЕЙСТВУЮТ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1?

Результаты крупных РКИ свидетельствуют о том, что частота МАСЕ при использовании арГПП-1 уменьшается преимущественно за счет снижения числа атеросклеротических ССЗ — ИМ (альбиглутид [31]), инсульта (инъекционный семаглутид [43], дулаглутид [44]). В то же время крупные метаанализы исследований представителей данной группы препаратов показывают несогласованность в результатах: более ранние из них не выявили статистически значимой разницы в профилактике ИМ или инсульта [35], более поздние, включившие дополнительно исследования HARMONY (альбиглутид), REWIND (дулаглутид) и PIONEER 6 (пероральный семаглутид), продемонстрировали статистически значимое снижение риска инсульта на 16%, но разошлись во мнении о достоверности уменьшения вероятности нефатального ИМ [36, 37].

Тем не менее эксперты American Diabetes Association (ADA) и European Association for the Study of Diabetes (EASD) отметили арГПП-1 с доказанным кардиоваскулярным эффектом в качестве препаратов выбора при интенсификации монотерапии метформином и преобладании атеросклеротических заболеваний.

До недавнего времени считалось, что арГПП-1 не влияют на неблагоприятные исходы, связанные с ХСН, в частности на госпитализацию по поводу ХСН. В РКИ с 300 участниками лираглутид за 6 месяцев наблюдения не отличался по комбинированному исходу от плацебо у пациентов с ХСН (время до смерти, время до повторной госпитализации по поводу ХСН, усредненное по времени пропорциональное изменение уровня мозгового натрийуретического пептида) [46]. В связи с этим при наличии ХСН и отсутствии преобладающих атеросклеротических заболеваний рекомендуется отдавать предпочтение иНГЛТ-2, а не арГПП-1 [5].

Однако метаанализы 2019 и 2020 г., включившие новые РКИ (Harmony Outcome с албиглутидом, REWIND с дулаглутидом и PIONEER 6 с пероральным семаглутидом), обнаружили снижение риска госпитализации по причине ХСН на 8–9% [36, 37]. Фактически это первые работы, показавшие положительное влияние арГПП-1 на течение ХСН. Примечательно, что ни в одном из отдельно изучаемых данными метаанализами РКИ уменьшение частоты госпитализации в связи с ХСН не было статистически значимым [29, 31–33, 43, 45, 47]. Вероятно, причина кроется в том, что почти во всех включенных исследованиях (кроме SUSTAIN 6 с инъекционным семаглутидом) наблюдался тренд снижения этой конечной точки, получивший статистическую значимость при анализе совокупных данных.

## ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 НА ПОЧКИ

Для оценки возможного нефропротективного действия основные РКИ по арГПП-1 преимущественно использовали комбинированные конечные точки, включающие альбуминурию (в суточной моче или по соотношению альбумина и креатинина), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до определенного уровня (и/или удвоение креатинина) и развитие терминальной почечной недостаточности (необходимость заместительной почечной терапии (ЗПТ) или смерть от почечных причин) [48].

Исследования продемонстрировали значимое снижение частоты комбинированных почечных исходов на 15% при

приеме эксенатида ( $p = 0,027$ ) [49], на 22% — лираглутида ( $p = 0,03$ ) [50], на 36% (наибольшее) — семаглутида ( $p = 0,005$ ) [43]. Такое действие достигалось преимущественно за счет уменьшения риска макроальбуминурии при применении лираглутида — на 26% ( $p = 0,004$ ) [50], семаглутида — на 49% ( $p = 0,001$ ).

В исследовании EXCEL эксенатид пролонгированного действия значимо не отличался от плацебо в отношении частоты развития макроальбуминурии, но при добавлении данного фактора к комбинированной конечной точке последняя достигала статистической значимости в оценке преимущества эксенатида пролонгированного действия перед плацебо.

В анализе исследования ELIXA ликсисенатид также эффективно снижал частоту возникновения макроальбуминурии (на 19%) с учетом поправки на HbA1c, хотя и на границе статистической значимости ( $p = 0,0404$ ) [51].

Другие компоненты комбинированных ренальных исходов (изменение СКФ и показатели терминальной почечной недостаточности) значимо не различались при использовании препаратов сравнения (лираглутида, семаглутида, ликсисенатида и эксенатида пролонгированного действия) и плацебо [43, 49–51].

Исследования по албиглутиду показали лишь незначительное его преимущество перед плацебо в отношении снижения СКФ (разница 0,43 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> через 16 месяцев наблюдения) [31]; пероральный семаглутид не превосходил плацебо по степени сохранения СКФ и смерти от почечных причин [29]. Об изучении риска альбуминурии в этих РКИ ничего не сообщалось [48].

Описанный эффект может быть обусловлен несколькими механизмами. Предполагается, что ренопротективное действие арГПП-1 реализуется в основном за счет стимуляции натрийуреза, ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, почечной эндотелий-зависимой вазодилатации, подавления процессов оксидативного стресса и гипоксии в почках [52]. Не следует сбрасывать со счетов и гипогликемическое действие, поскольку наибольшее уменьшение вероятности альбуминурии наблюдается при применении семаглутида — препарата с наибольшим потенциалом снижения уровня HbA1c среди остальных арГПП-1 [53].

Долгожданным событием стала публикация результатов исследования REWIND в 2019 г., изучающего в том числе сердечно-сосудистые и почечные исходы терапии дулаглутидом. В настоящее время оно занимает особое место среди всех остальных РКИ по арГПП-1, поэтому мы хотели бы рассмотреть его отдельно в следующем разделе.

## ДУЛАГЛУТИД И REWIND — ВЕТЕР ПЕРЕМЕН?

REWIND представляет собой многоцентровое (371 центр, 24 страны) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, набор пациентов в которое проводился с 2011 по 2013 год, период последующего наблюдения составил 5,4 года [44]. Специфика данной работы заключается в нескольких важных аспектах [54].

1. Дизайн исследования изначально подразумевал включение пациентов с СД 2 типа с разной степенью сердечно-сосудистого риска и общей расчетной вероятностью наступления кардиоваскулярного события ~2%.

2. По критериям включения в исследование в нем принимали участие мужчины и женщины  $\geq 50$  лет с впервые или ранее выявленным СД 2 типа с уровнем HbA1c  $\leq 9,5\%$ , не принимавшие пероральные ССП либо принимавшие не больше двух ССП в комбинации с базальным инсулином или без него.

3. Каждые 3–6 месяцев исследователи оценивали появление сердечно-сосудистых и других серьезных исходов, корректировали сахароснижающую терапию на основе местных руководящих документов под контролем содержания HbA1c, выявляли кардиоваскулярные факторы риска и назначали кардиопротективную терапию (антиагреганты, антигипертензивные и гиполипидемические средства), согласно клиническим рекомендациям.

Таким образом, дизайн исследования изначально предполагал включение когорты пациентов, воспроизводящей ситуацию в реальной клинической практике [54]. Исследование предполагало добавление к уже принимаемым ССП (кроме ингибиторов ДПП-4 и арГПП-1, которые необходимо было отменить) инъекций дулаглутида (1,5 мг) или плацебо 1 раз в неделю [47].

REWIND отличают большое количество участников (9901 человек) и значительное время наблюдения — 5,4 года (в исследованиях других арГПП-1 медиана — 1,5–3,8 года) [47]. Большинство пациентов принимали метформин и препараты сульфонилмочевины и лишь небольшая часть — новые ССП, что потенциально позволяет экстраполировать результаты и на Россию, учитывая соответствующую статистику использования ССП в нашей стране [40].

Еще одной важнейшей отличительной особенностью исследования стало подавляющее число участников, не имевших изначально сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (ИМ, ишемического инсульта, нестабильной стенокардии, ишемии миокарда, реваскуляризации коронарных или сонных артерий), — 69,6% [44]. В то же время у 93% участников была зафиксирована АГ в анамнезе. Данный факт означает, что результаты REWIND позволяют оценивать эффективность препарата в первичной профилактике осложнений СД 2 типа.

За время наблюдения в группе дулаглутида доказана статистически значимо меньшая частота наступления первичной комбинированной конечной точки (нефатального ИМ, нефатального инсульта или смерти от сердечно-сосудистых или неизвестных причин) — снижение риска на 12% ( $p = 0,026$ ) [47]. Это явление обусловлено в первую очередь существенным снижением риска нефатального ишемического инсульта (на 15%) ( $p = 0,012$ ) и, что немаловажно, инвалидизирующего инсульта (уменьшение вероятности на 16%,  $p = 0,042$ ) [44].

Важно, что риск возникновения первичной конечной точки при инъекциях дулаглутида уменьшался схожим образом в группах с кардиоваскулярными заболеваниями в анамнезе и без них ( $p$  взаимодействия = 0,97), не отличался в группах с уровнями HbA1c < 7,2% и  $\geq 7,2\%$ , не зависел от возраста, пола, длительности диабета и ИМТ [47]. В то же время дулаглутид не оказывал статистически значимое влияние на течение ХСН.

Вероятность появления комбинированных почечных исходов (соотношения альбумина и креатинина > 33,9 мг/ммоль, устоявшегося снижения СКФ на  $\geq 30\%$  или ЗПТ) была ниже на 15% у участников, получавших инъекции дулаглутида ( $p = 0,0004$ ) [47]. Как и во многих предыдущих работах по изучению нефропротективных эффектов арГПП-1, действие дулаглутида в большей степени было опосредовано снижением частоты развития макроальбуминурии (на 23%,  $p < 0,0001$ ), в то время как влияние на уменьшение СКФ и риск ЗПТ не отличалось от такового у плацебо [55].

На основании данных, полученных в исследовании REWIND, в декабре 2019 г. Консенсусом ADA/EASD внесены некоторые изменения в алгоритм ведения пациентов с СД 2 типа, а именно: назначение препаратов класса арГПП-1 может рассматриваться с целью снижения риска больших сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа не только с установленным диагнозом ССЗ, но и без него, однако с наличием факторов риска [8].

В настоящее время среди всех арГПП-1 только дулаглутид одобрен FDA как для вторичной профилактики осложнений СД 2 типа (у лиц, имеющих ССЗ), так и для первичной (у лиц без ССЗ, но с факторами риска их развития) [56].

В феврале 2020 г. в Российской Федерации также зарегистрировано новое показание для дулаглутида: препарат может быть назначен взрослым пациентам с СД 2 типа не только для контроля гликемии, но и для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений как в случае имеющих факторов риска ССЗ, так и при наличии диагностированного ССЗ [57].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) остаются объектом пристального внимания во всем мире. Наблюдения последних лет косвенным образом позволяют предположить классовость кардиоваскулярного эффекта арГПП-1, хотя для окончательного подтверждения этого феномена требуются исследования, где напрямую сравнивалось бы действие различных представителей этой группы на сердечно-сосудистую систему.

Новые данные о положительном влиянии арГПП-1 на течение ХСН и об эффективности дулаглутида в первичной и вторичной профилактике негативных исходов СД 2 типа наглядно демонстрируют, что огромный потенциал указанных лекарственных средств все еще должным образом не изучен. Вероятно, эти и грядущие исследования послужат очередным поводом для расширения показаний к приему арГПП-1 в клинических рекомендациях, что может способствовать их более активному внедрению в клиническую практику.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES


1. da Silva J.A., de Souza E.C.F., Echazú Böschemeier A.G., da Costa C.C.M., Bezerra H.S., Feitosa E.E.L.C. *Diagnosis of diabetes mellitus and living with a chronic condition: participatory study*. BMC Public Health. 2018; 699. DOI: 10.1186/s12889-018-5637-9
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. Ninth edition*. 2019. URL: [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF\\_Atlas\\_9th\\_Edition\\_2019.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf) (дата обращения — 15.01.2020).
3. 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 — 15.01.2020).

4. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. *Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие*. Терапевтический архив. 2019; 91(10): 4–13. [Shetakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. *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
5. American Diabetes Association. *Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. Diabetes Care. 2020; 43(suppl.1): S1–202. DOI: 10.2337/dc20-S015
6. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. *Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017*.



- Cardiovasc. Diabetol. 2018; 17(1): 83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6
7. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G. et al. 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*. 2018; 41(12): 2669–701. DOI: 10.2337/dci18-0033
  8. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C. et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020; 63(2): 221–8. DOI: 10.1007/s00125-019-05039-w
  9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019; 22(S1): 1–212. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., eds. Standards of specialized diabetes care. 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(S1): 1–212. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM221S1
  10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21(3): 144–59. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018; 21(3): 144–59. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM9686
  11. Montvida O., Shaw J., Atherton J.J., Stringer F., Paul S.K. Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S.: real-world evidence in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 69–78. DOI: 10.2337/dc17-1414
  12. Bang C., Mortensen M.B., Lauridsen K.G., Bruun J.M. Trends in antidiabetic drug utilization and expenditure in Denmark: a 22-year nationwide study. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22(2): 167–72. DOI: 10.1111/dom.13877
  13. Rehfeld J.F. The origin and understanding of the incretin concept. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018; 9: 387. DOI: 10.3389/fendo.2018.00387
  14. Yabe D., Seino Y., Seino Y. Incretin concept revised: the origin of the insulinotropic function of glucagon-like peptide-1 — the gut, the islets or both? *J. Diabetes Investig.* 2018; 9(1): 21–4. DOI: 10.1111/jdi.12718
  15. Holst J.J. From the incretin concept and the discovery of GLP-1 to today's diabetes therapy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 260. DOI: 10.3389/fendo.2019.00260
  16. Drucker D.J., Habener J.F., Holst J.J. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J. Clin. Invest.* 127(12): 4217–27. DOI: 10.1172/JCI97233
  17. Holst J.J. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia*. 2006; 49(2): 253–60. DOI: 10.1007/s00125-005-0107-1
  18. DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(5): 1092–100. DOI: 10.2337/diacare.28.5.1092
  19. Miñambres I., Pérez A. Is there a justification for classifying GLP-1 receptor agonists as basal and prandial? *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017; 9: 6. DOI: 10.1186/s13098-017-0204-6
  20. George C., Byun A., Howard-Thompson A. New injectable agents for the treatment of type 2 diabetes part 2-glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists. *Am. J. Med.* 2018; 131(11): 1304–6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.05.043
  21. Lyseng-Williamson K.A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: their use and differential features. *Clin. Drug Investig.* 2019; 39(8): 805–19. DOI: 10.1007/s40261-019-00826-0
  22. Hinnen D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Diabetes Spectr.* 2017; 30(3): 202–10. DOI: 10.2337/ds16-0026
  23. Cefalu W.T., Kaul S., Gerstein H.C., Holman R.R., Zinman B., Skyler J.S. et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 14–31. DOI: 10.2337/dci17-0057
  24. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr, Bigger J.T. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(24): 2545–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743
  25. ADVANCE Collaborative Group; Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L. 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
  26. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(2): 129–39. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431
  27. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352(9131): 837–53.
  28. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A.W. 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
  29. Husain M., Birkenfeld A.L., Donsmark M., Dungan K., Eliaschewitz F.G., Franco D.R. et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(9): 841–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118
  30. Del Olmo-Garcia M.I., Merino-Torres J.F. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Res.* 2018; 2018: 4020492. DOI: 10.1155/2018/4020492
  31. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., D'Agostino R.B. Sr, Granger C.B., Jones N.P. 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
  32. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B. 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
  33. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Køber L.V. et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(23): 2247–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225
  34. Li Y., Rosenblit P.D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes mellitus: is it a class effect? *Curr. Cardiol. Rep.* 2018; 20(11): 113. DOI: 10.1007/s11886-018-1051-2
  35. Bethel M.A., Patel R.A., Merrill P., Lokhnygina Y., Buse J.B., Mentz R.J. et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(2): 105–13. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30412-6
  36. Kristensen S.L., Rørth R., Jhund P.S., Docherty K.F., Sattar N., Preiss D. et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(10): 776–85. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9
  37. Marsico F., Paolillo S., Gargiulo P., Bruzzese D., Dell'Aversana S., Esposito I. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart J.* 2020; pii: ehaa082. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa082
  38. Scheen A.J. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular protection: a class effect or not? *Diabetes Metab.* 2018; 44(3): 193–6. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.12.009



39. Анциферов М.Б., Котешкова О.М. Значение и место аналога глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида в новой парадигме лечения сахарного диабета 2 типа. *Лечебное дело*. 2018; 2: 50–8. [Antsiferov M.B., Koteshkova O.M. The role of GLP-1 analogue liraglutide in the treatment of type 2 diabetes. *Journal of General Medicine*. 2018; 2: 50–8. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12002
40. Аметов А.С., Невольникова А.О., Тертычная Е.А. Возможности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом типа 2: что нового? *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2019; 3(28): 44–53. [Ametov A.S., Nevolnikova A.O., Tertychnaya E.A. Possibilities of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus: what's new? *Endocrinology: News, Opinions, Education*. 2019; 3(28): 44–53. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-13005
41. Scheen A.J. Cardiovascular outcome studies in type 2 diabetes: comparison between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 143: 88–100. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.06.008
42. Caruso I., Cignarelli A., Giorgino F. Heterogeneity and similarities in GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcomes trials. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019; 30(9): 578–89. DOI: 10.1016/j.tem.2019.07.004
43. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.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
44. Gerstein H.C., Hart R., Colhoun H.M., Diaz R., Lakshmanan M., Botros F.T. et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(2): 106–14. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1
45. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(4): 311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
46. Margulies K.B., Hernandez A.F., Redfield M.M., Givertz M.M., Oliveira G.H., Cole R. et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316(5): 500–8. DOI: 10.1001/jama.2016.10260
47. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P. 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
48. Williams D.M., Nawaz A., Evans M. Renal outcomes in type 2 diabetes: a review of cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Ther.* 2020; 11(2): 369–86. DOI: 10.1007/s13300-019-00747-3
49. Bethel M.A., Mentz R.J., Merrill P., Buse J.B., Chan J.C., Goodman S.G. et al. Renal outcomes in the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). *Diabetes*. 2018; 67(suppl.1). DOI: 10.2337/db18-522-P
50. Mann J.F.E., Ørsted D.D., Brown-Frandsen K., Marso S.P., Poulter N.R., Rasmussen S. et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(9): 839–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1616011
51. Muskiet M.H.A., Tonneijck L., Huang Y., Liu M., Saremi A., Heerspink H.J.L. et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(11): 859–69. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30268-7
52. Greco E.V., Russo G., Giandalia A., Viazzi F., Pontremoli R., de Cosmo S. GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(6): pii: E233. DOI: 10.3390/medicina55060233
53. Nauck M.A., Meier J.J. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur. J. Endocrinol.* 2019; 181(6): R211–34. DOI: 10.1530/EJE-19-0566
54. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P. et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20(1): 42–9. DOI: 10.1111/dom.13028
55. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P. et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193): 131–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X
56. 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/2020/125469s033lbl.pdf#page=26](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125469s033lbl.pdf#page=26) (дата обращения — 15.01.2020).
57. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Трулисити ЛП-003682. Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=0a42b385-0ea6-4888-aa42-8410d2051fb0&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0a42b385-0ea6-4888-aa42-8410d2051fb0&t=) [Instruction for medical use of Trulicity LP-003682. State Register of Medicinal Remedies. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=0a42b385-0ea6-4888-aa42-8410d2051fb0&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0a42b385-0ea6-4888-aa42-8410d2051fb0&t=) (in Russian)]. (дата обращения — 01.02.2020). 

Поступила / Received: 16.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 01.04.2020



# Роль кисспептина в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков. Коррекция клинико-гормональных нарушений

Н.В. Болотова, С.В. Тимофеева, В.К. Поляков, А.П. Аверьянов, Э.Б. Попыхова, В.А. Коршунович

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Саратов

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить уровень кисспептина у девочек с нарушением менструальной функции с учетом массы тела и эффективность аппаратных методов коррекции клинико-гормональных изменений.

**Дизайн:** когортное проспективное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 70 девочек-подростков 15–17 лет с различными нарушениями менструальной функции. Они были разделены на три группы в зависимости от массы тела: 1-ю группу составили 15 девочек с низкой массой тела в результате нервной анорексии, 2-ю группу — 35 девочек с ожирением, 3-ю группу — 20 девочек с нормальной или избыточной массой тела, у которых установлен диагноз формирующегося синдрома поликистозных яичников. В группу контроля вошли 20 здоровых девочек того же возраста. Проведена оценка физического развития, возраста менархе, характера менструального цикла. Определены уровни кисспептина, лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего, тиреотропного, половых гормонов, проведено ультразвуковое исследование органов малого таза.

**Результаты.** У девочек с белково-энергетической недостаточностью чаще всего регистрировалась аменорея, была подавлена кисспептинергическая система, что проявлялось значительным снижением уровней кисспептина, гонадотропных и половых гормонов. У девочек-подростков с ожирением отмечались признаки гиперкортицизма, сниженные концентрации кисспептина, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, что сопровождалось различными нарушениями менструального цикла. У девочек 3-й группы были значительно повышены уровни кисспептина, общего тестостерона, ЛГ, что свидетельствует о заинтересованности центральных механизмов в развитии синдрома поликистозных яичников. Проведение 10–15-дневного курса транскраниальной магнитотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией способствовало нормализации гормонального фона, улучшению клинического статуса и восстановлению менструального цикла у участниц 2-й и 3-й групп.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют, что показатели кисспептина зависят от физического развития девочек-подростков. Значительное снижение массы тела, а также ожирение приводят к угнетению кисспептиновых механизмов системы репродукции, что сопровождается различными нарушениями менструальной функции. Высокий уровень кисспептина, по всей вероятности, указывает на его заинтересованность в развитии синдрома поликистозных яичников. Транскраниальная терапия улучшает клинический статус пациенток, способствует восстановлению менструального цикла за счет регулирующего влияния на кисспептинергическую систему.

**Ключевые слова:** коррекция менструального цикла, кисспептин, кисспептинергическая система, транскраниальная магнитотерапия, транскраниальная электростимуляция.

**Вклад авторов:** Болотова Н.В. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ материала, обобщение результатов исследования, написание текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Тимофеева С.В. — сбор материала, анализ результатов, написание текста статьи; Поляков В.К. — сбор материала, статистический анализ результатов исследования; Аверьянов А.П. — сбор материала, редактирование текста статьи; Попыхова Э.Б. — сбор клинического материала, выполнение лабораторных исследований; Коршунович В.А. — сбор клинического материала, создание и ведение базы данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Источник финансирования:** работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на выполнение научно-исследовательской работы «Улучшение репродуктивного потенциала подростков на основании изучения нейроэндокринно-иммунных взаимоотношений».

**Для цитирования:** Болотова Н.В., Тимофеева С.В., Поляков В.К., Аверьянов А.П., Попыхова Э.Б., Коршунович В.А. Роль кисспептина в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков. Коррекция клинико-гормональных нарушений. Доктор.Ру. 2020; 19(2): 13–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-13-19

Болотова Нина Викторовна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 5061-1600. E-mail: kafedranv@mail.ru

Тимофеева Светлана Владимировна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 1342-1572. E-mail: kafedranv@mail.ru

Поляков Вадим Константинович — д. м. н., доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 9928-9682. E-mail: kafedranv@mail.ru

Аверьянов Андрей Петрович — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 1940-8093. E-mail: kafedranv@mail.ru

(Окончание на с. 14.)

# The Role of Kisspeptin in Menstrual Disorders in Adolescent Girls. Treatment of Clinically Manifested Endocrine Abnormalities

N.V. Bolotova, S.V. Timofeeva, V.K. Polyakov, A.P. Averiyarov, E.B. Popykhova, V.A. Korshunovich

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, Russian Federation 410012

## ABSTRACT

**Objective of the Study:** To assess kisspeptin levels in girls of various body weights who have menstrual disorders, and evaluate the efficacy of device-assisted treatment options for patients with clinically manifested endocrine abnormalities.

**Study Design:** This was a cohort prospective study.

**Materials and Methods:** Seventy adolescent girls, aged 15 to 17, with various menstrual disorders were examined. They were divided into three groups by body weight. Group 1 consisted of 15 girls with low body weight due to anorexia nervosa; Group 2 was made up of 35 girls with obesity; and Group 3 comprised 20 normal-weight or overweight girls with incipient polycystic ovary syndrome. The control group consisted of 20 healthy girls of the same age.

The examination included an assessment of the girls' physical development, age of menarche, and menstrual cycle characteristics. The following parameters were measured: kisspeptin, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone, thyroid-stimulating hormone, and sex hormones. The girls also underwent pelvic ultrasound.

**Study Results:** In girls with protein and calorie deficiency, amenorrhea was the most frequent menstrual disorder. The kisspeptinergic system was suppressed in these girls, which was manifested by significantly low levels of kisspeptin, gonadotropic hormones, and sex hormones. The obese girls had signs of hypercorticism, low levels of kisspeptin, LH, estradiol, and progesterone, and various menstrual disorders. The girls in Group 3 had significantly elevated levels of kisspeptin, total testosterone, and LH, which suggests the contribution of central mechanisms to the development of polycystic ovary syndrome. In Groups 2 and 3, a 10-15-day course of transcranial magnetic stimulation in combination with transcranial electrostimulation normalized the patients' hormonal status, improved their clinical condition, and restored normal menstrual cycles.

**Conclusion:** This study revealed an association between kisspeptin levels and physical development parameters in adolescent girls. Significantly low body weight and obesity contribute to suppression of the kisspeptin pathways in the reproductive system, which is associated with various menstrual disorders. High levels of kisspeptin most likely reflect its role in the development of polycystic ovary syndrome. Transcranial stimulation improves patients' clinical condition and restores a normal menstrual cycle through its regulatory influence on the kisspeptinergic system.

**Keywords:** improvement of the menstrual cycle, kisspeptin, kisspeptinergic system, transcranial magnetic stimulation, transcranial electrostimulation.

**Contribution:** Bolotova, N.V. — the concept and design of the study, data analysis, summarizing the study results, and write the final manuscript; Timofeeva, S.V. — data collection and analysis of the results, as well as taking part in writing the final manuscript; Polyakov, V.K. — data collection and statistical analysis of the study results; Averiyarov, A.P. — assistance with data collection and revision of the paper; Popykhova, E.B. — clinical data and performed laboratory investigations; Korshunovich, V.A. — collection of clinical data and creation and maintenance of the database.

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

**Source of funding:** This study was carried out as part of the research project "Evaluating Neuroendocrine and Immune Relationships to Improve Reproductive Potential in Adolescents", commissioned by the Russian Ministry of Health.

**For citation:** Bolotova N.V., Timofeeva S.V., Polyakov V.K., Averiyarov A.P., Popykhova E.B., Korshunovich V.A. The Role of Kisspeptin in Menstrual Disorders in Adolescent Girls. Treatment of Clinically Manifested Endocrine Abnormalities. Doctor.Ru. 2020; 19(2): 13–19. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-13-19

## ВВЕДЕНИЕ

Во всех развитых странах мира в структуре гинекологической патологии у девочек-подростков ведущее место занимают нарушения менструального цикла [1, 2]. В основе этих нарушений лежат незрелость центральных механизмов регуляции менструального цикла, высокая чувствительность их к действию различных неблагоприятных факторов. Характер менструального цикла в период полового созревания является критерием половой зрелости девочек-подростков [3, 4].

Роль ГнРГ в становлении пубертата хорошо известна, но в меньшей степени изучены механизмы регуляции секреции ГнРГ. В настоящее время считается, что большое значение

в функционировании репродуктивной системы имеет нейропептид кисспептин [5–7]. Взаимодействие кисспептина и его клеточного рецептора GPR54 в мозге — определяющий фактор в активации нейронов, высвобождающих ГнРГ, который управляет секрецией ЛГ и ФСГ [7, 8]. Изучена роль кисспептина в возникновении некоторых заболеваний репродуктивной системы [8–12].

Терапия нарушений менструального цикла у девочек-подростков — непростая задача для специалистов. При возрастных функциональных расстройствах менструальной функции рационально использование немедикаментозных методов лечения. С учетом заинтересованности центральных механизмов в становлении и регуляции цикла предпочтительно

Попыхова Эра Борисовна — к. б. н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 7810-3930. E-mail: kafedranv@mail.ru

Коршунович Виктория Александровна — клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: kafedranv@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 13.)

применение трансцеребральных методов лечения. В настоящее время в различных областях медицины широко используются транскраниальные методы — лазерное воздействие, бегущее магнитное поле, электростимуляция центральных механизмов регуляции [13–15].

**Цель исследования:** оценить уровень кисспептина у девочек с нарушением менструальной функции с учетом массы тела и эффективность аппаратных методов коррекции клиничко-гормональных изменений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 70 девочек-подростков 15–17 лет с различными нарушениями менструальной функции. Они были разделены на три группы в зависимости от массы тела: 1-ю группу составили 15 девочек с низкой массой тела в результате нервной анорексии, 2-ю группу — 35 девочек с ожирением, 3-ю группу — 20 девочек с нормальной или избыточной массой тела, у которых установлен диагноз формирующегося синдрома поликистозных яичников. В группу контроля вошли 20 здоровых девочек того же возраста.

Критерий включения: нарушения менструального цикла на фоне низкой, избыточной или нормальной массы тела. Критерии исключения: наличие соматической патологии, нарушений менструального цикла органической природы.

Все обследованные подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование одобрено этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского по контролю над исследовательскими работами с участием человека (протокол № 6 от 06.02.2016 года).

Обследование включало изучение анамнезов жизни и заболевания, клинический осмотр с определением роста, массы тела, ИМТ, стадии полового развития по Таннеру, оценку выраженности симптомов эстрогенизации и гиперандрогении. Оценивали возраст менархе, наличие/отсутствие регулярного менструального цикла на момент осмотра.

Содержание кисспептина, ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, 17-ОН-прогестерона, глобулина, связывающего половые стероиды; тестостерона, ТТГ определяли иммуноферментным методом на 4–5-й день менструального цикла, прогестерона — на 21–23-й день. Уровень кисспептина в сыворотке крови измеряли методом твердофазного ИФА набором реактивов Cloud-Clone Corp. (Китай). Учет показателей производился на микропланшетном фотометре StatFax (США).

Эхографическая оценка состояния шейки и тела матки, яичников выполнялась стандартным методом на 4–5-й день менструального цикла и во вторую фазу цикла (21–23-й день) на ультразвуковом сканере Medison Accuvix V10 (производства Samsung Medison, Южная Корея).

Для коррекции нарушений менструального цикла пациентки 2-й и 3-й групп проходили курс транскраниальной магнитотерапии (ТкМт), выполненной с помощью аппарата «АМО-АТОС-Э», включающего приставку «Оголовье» и блок ТЭС-терапии (транскраниальной электростимуляции) с лобно-сосцевидными электродами на фиксаторах терминалов «Оголовья». Воздействие осуществлялось в режиме бегущего магнитного поля и ТЭС с помощью электродов, закрепленных на ремнях шлема. Частоту сканирования (модуляции) магнитного поля выбирали в диапазоне 1–12 Гц.

Сеансы магнитотерапии производились приставкой «Оголовье» в течение 7–12 минут. Использовалась битемпоральная методика, включающая одновременное воздействие на оба полушария при сканирующем характере магнитного

поля с индукцией на поверхности излучателя 45 мТл при движении поля от височной доли к затылочной области. При этом в каждом из двух излучателей индукторы включались синхронно с противоположных сторон. ТЭС проводилась с выходным напряжением  $20 \pm 10\%$ , средний ток — 15 мА, частота заполнения пачек импульсов выходного напряжения —  $2,5 \pm 10\%$  кГц. Курс лечения включал 10 процедур.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета статистических программ Statistica 8. Все данные в работе представлены для параметрических критериев как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. Для сравнения двух групп по количественным признакам рассчитывался критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя анамнестические данные, мы установили, что 58 (82,9%) девочек в анамнезе имели гипоксическое поражение ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром отмечался у 38 (54,3%) участниц.

Средний рост пациенток 1-й группы составил  $168 \pm 4$  см. ИМТ варьировал от 14,0 до 15,0  $\text{кг}/\text{м}^2$  (в среднем  $14,5 \pm 0,5$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Нарушения менструального цикла характеризовались вторичной аменореей (86,7%) и олигоменореей (13,3%). Возраст менархе находился в диапазоне от 13 до 16 лет.

При клиническом осмотре обращали на себя внимание слабое развитие подкожно-жировой клетчатки, сухость кожи, усиленное выпадение волос. Вторичные половые признаки развиты слабо. Имелись симптомы недостаточной эстрогенизации в виде бледного окрашивания ареолы сосков, недостаточного развития молочных желез, вторичного оволосения. При УЗИ матки и яичников определялись признаки гипоплазии матки, уменьшение толщины эндометрия.

Содержание кисспептина у больных 1-й группы —  $96,0 \pm 2,7$  пг/мл, что значительно ниже, чем в группе контроля ( $167 \pm 1,5$  пг/мл). У них также были низкими уровни ЛГ ( $1,23 \pm 0,44$  МЕ/л) и ФСГ ( $2,53 \pm 0,62$  МЕ/л), эстрадиола ( $20,5 \pm 4,695$  пг/мл), что, по сути, является гипогонадотропным состоянием (табл. 1).

У девочек с ожирением (2-я группа) средний рост составил  $171 \pm 3$  см, ИМТ колебался от 31,2 до 43  $\text{кг}/\text{м}^2$  (в среднем  $37,1 \pm 5,9$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Возраст менархе — от 9,9 до 13,5 года.

Олигоменорея была самым частым нарушением менструального цикла и встречалась у 20 (57,1%) девочек, вторичная аменорея отмечалась у 12 (34,3%), аномальные маточные кровотечения — у 3 (8,6%). У 13 (37,1%) девочек олигоменорея сопровождала дисменорею. При УЗИ матка и яичники имели нормальные размеры, наблюдалась мультифолликулярная картина яичников, реже — обеднение овариального резерва.

Уровни кисспептина, ЛГ и ФСГ у них были существенно ниже, чем в группе контроля. Отмечалось также уменьшение содержания эстрадиола, пролактина, глобулина, связывающего половые стероиды, причем эти показатели не коррелировали с характером нарушения менструального цикла (см. табл. 1).

Антропометрические показатели пациенток 3-й группы: средний рост составил  $169 \pm 6$  см, ИМТ у 5 больных находился в пределах нормы ( $23,7 \pm 1,8$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ), у 15 имел место избыток массы тела ( $28,2 \pm 1,4$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

Возраст менархе у участниц 3-й группы — от 13 до 16 лет (в среднем  $14,5 \pm 1,5$  года). Нарушения менструации включали олигоменорею (15%), аномальные маточные кровотечения (10%), вторичную аменорею (75%).



Показатели гормонального статуса у девочек исследуемых групп  
Hormonal parameters in study participants

Показатели / Parameters	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3	Группа контроля / Control group
Киссептин, пг/мл / Kisspeptin, pg/mL	96,00± 2,70*	157,60± 4,20*	187,60 ± 4,60*	167,00 ± 1,50
ЛГ, мМЕ/мл / LH, mIU/mL	1,23 ± 0,44*	3,80 ± 0,70*	11,94 ± 0,60*	4,43 ± 0,37
ФСГ, мМЕ/мл / FSH, mIU/mL	2,53 ± 0,62*	4,90 ± 1,80	4,36 ± 1,05	5,25 ± 1,05
ЛГ/ФСГ / LH/FSH	1,71 ± 0,75*	0,77 ± 0,20*	2,70 ± 0,60*	1,33 ± 0,30
Эстрадиол, пг/мл / Estradiol, pg/mL	20,50 ± 4,60*	35,60 ± 3,90*	33,51 ± 6,10*	54,65 ± 8,15
ТТГ, мкЕД/мл / TSH, μU/mL	1,12 ± 0,10	1,00 ± 0,80	2,62 ± 0,15	1,70 ± 0,70
Пролактин, мМЕ/л / Prolactin, mIU/L	176,10 ± 4,79	475,00 ± 9,50	189,56 ± 6,84	174,00 ± 4,70
Тестостерон, нмоль/л / Testosterone, nmol/L	1,95 ± 0,36*	2,50 ± 0,56	7,38 ± 0,54*	2,24 ± 0,74
ГСПС, нмоль/л / SSBG, nmol/L	17,31 ± 4,61*	22,19 ± 4,10*	26,35 ± 9,15*	38,10 ± 9,40
Прогестерон, нмоль/л / Progesterone, nmol/L	0,64 ± 1,59*	7,15 ± 1,39*	6,25 ± 1,25*	32,39 ± 12,05
17-ОН-прогестерон, нмоль/л / 17-OH-progesterone, nmol/L	1,19 ± 0,10	2,89 ± 0,30	3,80 ± 0,25	2,10 ± 1,05

\* Отличия от контрольной группы статистически значимы (p < 0,05).

Примечание. Здесь и в таблице 3: ГСПС — глобулин, связывающий половые стероиды, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

\* The difference from the control group was statistically significant (p<0.05).

Note: Abbreviations in Tables 1 and 3: FSH = follicle-stimulating hormone, LH = luteinizing hormone, SSBG = sex steroid-binding globulin, TSH = thyroid-stimulating hormone.

Клиническая картина независимо от массы тела характеризовалась наличием множественных стрий, *acanthosis nigricans* в местах естественных складок кожи, АГ. Наиболее типичными при УЗИ внутренних половых органов были увеличение объема яичников (более 10 см<sup>3</sup>), наличие множества (более 10–12 в одном поле сканирования) мелких (2–4 мм) фолликулов, расположенных по периферии яичника, гиперплазия стромы.

Уровень киссептина в периферической крови у девочек 3-й группы был значимо выше по сравнению с показателем группы контроля.

Установлено, что содержание киссептина в сыворотке крови у больных с синдромом поликистозных яичников положительно коррелировало с уровнем ЛГ. Уровень ЛГ у них был выше (11,94 ± 0,6 МЕ/л), чем у девочек группы контроля и первых двух групп. Содержание тестостерона

(7,38 ± 0,54 нмоль/л) в периферической крови у пациенток этой группы также выше, чем в группе контроля (см. табл. 1).

В группе контроля у всех девочек ИМТ находился в пределах нормальных значений (22,9 ± 1,6 кг/м<sup>2</sup>). Возраст менархе — от 10 до 13 лет (в среднем 12,0 ± 1,2 года). Длительность менструального кровотечения в среднем составила 4,0 ± 0,8 дня.

У всех участниц группы контроля отмечался регулярный менструальный цикл. Характеристика менструального цикла у девочек исследуемых групп представлена в таблице 2.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об угнетении киссептинергической системы у девочек-подростков с низкой массой тела, снижении ее активности при ожирении и активации при синдроме поликистозных яичников.

Для оценки эффективности и возможности использования транскраниальных методов коррекции нарушения

Таблица 2 / Table 2

Менструальная функция у девочек исследуемых групп  
Menstrual function in study participants

Характеристики / Characteristics	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3	Группа контроля / Control group
Возраст менархе, годы / Age of menarche, years	14,5 ± 1,5*	11,7 ± 1,8	14,5 ± 1,5*	12,0 ± 1,2
Средняя длительность менструального кровотечения, дни / Average duration of menstrual bleeding, days	3,1 ± 0,9	5,0 ± 0,9	6,9 ± 1,1*	4,0 ± 0,8
Аменорея, n (%) / Amenorrhea, n (%)	13 (86,7)*	12 (34,3)	15 (75,0)*	–
Олигоменорея, n (%) / Oligomenorrhea, n (%)	2 (13,3)*	20 (57,1)	3 (15,0)*	–
Аномальные маточные кровотечения, n (%) / Abnormal uterine bleeding, n (%)	–	3 (8,6)*	2 (10,0)	–

\* Отличия от контрольной группы статистически значимы (p < 0,05).

\* The difference from the control group was statistically significant (p<0.05).

менструальной функции девочкам 2-й и 3-й групп проведены 10–15 сеансов сочетанной битемпоральной магнитотерапии и ТЭС. У 30 (85,7%) участниц 2-й группы и у 18 (90%) 3-й группы после курса лечения отмечалось улучшение гормонального профиля (табл. 3) и менструальной функции. У 7 пациенток подобных изменений не произошло, что требует проведения повторных курсов, возможного назначения лекарственной терапии. Всем девочкам необходимо длительное динамическое наблюдение.

Под действием ТкМт и ТЭС наблюдалось улучшение клинической картины в виде нормализации менструального цикла у 48 (87,3%) из 55 девочек, что сопровождалось и улучшением гормональных показателей — повышением концентраций эстрадиола и прогестерона, снижением содержания пролактина, тестостерона. Отмечалось изменение уровня кисспептина: уменьшение его в случаях повышенного содержания при синдроме гиперандрогении в 3-й группе и увеличение в случаях его снижения у девочек 2-й группы, что свидетельствует в пользу регулирующего влияния транскраниальных методов на кисспептинергическую систему.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы в специальной литературе широко обсуждается вопрос о значении кисспептина в развитии и функционировании системы репродукции. Кисспептин относится к семейству пептидов, кодируемых геном *Kiss1* [5, 7, 16, 17]. Свои эффекты он реализует через G-протеиновый рецептор GPR54 и играет ключевую роль в межнейрональном взаимодействии, обеспечивающем синхронизацию полового развития. Кисспептин участвует в формировании циклической секреторной активности гонадотропинов и пика овуляторной стимуляции. Установлена взаимосвязь кисспептина с лептином [7, 17]. Отрицательный энергетический баланс сопровождается ингибированием экспрессии гена *Kiss1*.

В нашем исследовании изучены клиничко-гормональные взаимоотношения у девочек-подростков 15–17 лет с различной массой тела и нарушением менструального цикла.

У девочек 1-й группы с белково-энергетической недостаточностью нарушения менструальной функции характеризовались вторичной аменореей у 86,7% или олигоменореей у 13,3%. В этой группе уровень кисспептина был значительно ниже, чем в группе контроля, равно как содержание ЛГ, ФСГ, прогестерона и эстрадиола. Это свидетельствует о подавлении кисспептинергической системы в результате отрицательного энергетического баланса, что согласуется с литературными данными [8, 10]. В 1-й группе проводилось лечение, направленное на повышение массы тела и коррекцию метаболических нарушений.

В группе девочек с ожирением отмечались нарушения менструальной функции в виде олигоменореи, вторичной аменореи и аномальных маточных кровотечений. Уровень кисспептина у них также был снижен по сравнению с таковым в группе контроля, но в меньшей степени, чем у девочек с белково-энергетической недостаточностью. Во 2-й группе отмечалась активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что клинически проявлялось симптомами гиперкортицизма в виде наличия стрий, повышения АД, фолликулярного гиперкератоза, *acanthosis nigricans*.

Известно, что кортизол связывается с глюкокортикоидными рецепторами 2-го типа, локализованными на нейронах аркуатного ядра. Нарушение секреции динарфина и нейрокина в нейронах приводит к угнетению синтеза кисспептина. Эти изменения могут подавлять активность ГнРГ-нейронов и ингибировать импульсную секрецию гонадотропинов, что и является причиной нарушений менструального цикла у девочек-подростков с нейроэндокринными нарушениями [5, 7, 18].

В 3-й группе были девочки как с нормальной (5 человек), так и повышенной массой тела (15 человек), у которых диагностирован синдром формирующихся поликистозных яичников. Наряду с нарушениями менструального цикла у девочек зафиксированы увеличение объема яичников, повышение концентрации тестостерона. Уровень кисспептина в периферической крови у них был выше, чем в группе

Таблица 3 / Table 3

Показатели гормонального статуса девочек 2-й и 3-й групп до и после лечения  
Hormonal parameters in study participants before and after treatment (Groups 2 and 3)

Показатели / Parameters	2-я группа / Group 2		3-я группа / Group 3	
	до лечения / Prior to treatment	после лечения / After treatment	до лечения / Prior to treatment	после лечения / After treatment
Кисспептин, пг/мл / Kisspeptin, pg/mL	157,60 ± 4,20	165,00 ± 1,90*	187,60 ± 4,60	172,00 ± 1,20*
ЛГ, мМЕ/мл / LH, mIU/mL	3,80 ± 0,70	4,00 ± 0,34	11,94 ± 0,60	7,50 ± 1,40*
ФСГ, мМЕ/мл / FSH, mIU/mL	4,90 ± 1,80	4,25 ± 0,75	4,36 ± 1,05	4,80 ± 1,20
ЛГ/ФСГ / LH/FSH	0,77 ± 0,20	0,94 ± 0,40	2,70 ± 0,60	1,50 ± 0,50*
Эстрадиол, пг/мл / Estradiol, pg/mL	35,60 ± 3,90	45,00 ± 4,60*	33,51 ± 6,10	42,00 ± 2,61*
ТТГ, мкЕД/мл / TSH, $\mu$ U/mL	1,00 ± 0,80	1,10 ± 0,91	2,62 ± 0,15	2,54 ± 0,18
Пролактин, мМЕ/л / Prolactin, mIU/L	475,00 ± 9,50	398,70 ± 8,30	189,56 ± 6,84	168,40 ± 8,60
Тестостерон, нмоль/л / Testosterone, nmol/L	2,50 ± 0,56	2,00 ± 0,90	7,38 ± 0,54	4,00 ± 1,20
ГСПС, нмоль/л / SSBG, nmol/L	22,19 ± 4,10	24,19 ± 4,60	26,35 ± 9,15	29,00 ± 7,60*
Прогестерон, нмоль/л / Progesterone, nmol/L	7,15 ± 1,39	21,20 ± 3,85*	6,25 ± 1,25	18,90 ± 4,30*
17-ОН-прогестерон, нмоль/л / 17-OH-progesterone, nmol/L	2,89 ± 0,30	2,76 ± 0,20	3,80 ± 0,25	3,40 ± 0,28

\* Отличия от показателей до лечения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\* The difference from parameters before treatment was statistically significant ( $p < 0.05$ ).

контроля. Содержание кисспептина положительно коррелировало с концентрациями ЛГ и тестостерона, что согласуется с литературными данными [9, 19–23].

Прежде в наших работах мы указывали на улучшение гормональных показателей и нормализацию менструальной функции у девочек при воздействии ТкМт в сочетании с ТЭС [14, 15]. В данном исследовании также провели лечение 35 девочек с ожирением и 20 с диагнозом формирующегося синдрома поликистозных яичников с последующей оценкой клинических данных и определением уровня кисспептина.

Результаты научных разработок, направленных на техническую реализацию методов модуляции нейродинамических процессов при различных заболеваниях, весьма актуальны. Одним из перспективных методов, оказывающих нейрокорригирующее, адаптационное и антистрессовое воздействие на головной мозг, является ТкМт, которая стимулирует биосинтетические процессы, усиливает регионарный кровоток и микроциркуляцию, уменьшает спазм сосудов, улучшает реологические свойства крови, повышает тонус и резервные возможности организма [24].

Перспективно использование нескольких факторов электромагнитной природы, потенцирующих действие друг друга. Импульсные токи низкой частоты избирательно воздействуют на гипногенные и антиноцицептивные системы головного мозга. Проходя по структурам защитных механизмов мозга, селективно возбуждают эндогенную опиоидную систему ствола головного мозга и стимулируют выделение β-эндорфина и энкефалина [25]. Воздействие импульсным полем и наведенным током на мезодиаэнцефальные структуры ствола головного мозга (ядра гипоталамуса и аденогипо-

физа) приводит к увеличению нейросекреции аденокортикотропного, соматотропного и меланоцитостимулирующего гормонов, ФСГ. Тропные гормоны гипофиза активируют работу эндокринных желез, а активация подкорковых центров регуляции восстанавливает вегетативную регуляцию функций внутренних органов и повышает уровень резерва адаптации. Обедняющий поток восходящей импульсации в кору головного мозга, импульсные токи уравнивают возбуждение и стабилизируют тормозные процессы в коре головного мозга, компенсируют процессы перевозбуждения и аффектации [26].


Поскольку так или иначе основой нарушения менструального цикла у подростков становится стресс, данные методики являются патогенетическим способом лечения. После проведения курса терапии у 87,3% девочек улучшилась менструальная функция и нормализовался уровень кисспептина. Подобные курсы проводились повторно с интервалом 3 месяца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования свидетельствуют, что показатели кисспептина зависят от физического развития девочек-подростков. Значительное снижение массы тела, а также ожирение приводят к угнетению кисспептиновых механизмов системы репродукции, что сопровождается различными нарушениями менструальной функции. Высокий уровень кисспептина, по всей вероятности, способствует формированию синдрома поликистозных яичников. Транскраниальная терапия улучшает клинический статус пациенток, способствует восстановлению менструального цикла за счет регулирующего влияния на кисспептинергическую систему.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Борисенко М.Ю., Уварова Е.В., Батырова З.К. Клинико-патогенетические особенности вторичной аменореи у девочек-подростков при нормогонадотропинемии (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014; 3: 23–34. [Borisenko M.Yu., Uvarova E.V., Batyrova Z.K. The clinical and pathogenic features of secondary amenorrhea in adolescent girls with normal blood gonadotropic hormone levels: an analytical review. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2014; 3: 23–34. (in Russian)]
2. Борисенко М.Ю., Уварова Е.В. Современные представления об этиологии и патогенезе вторичной аменореи у девочек-подростков (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2016; 4: 27–47. [Borisenko M.Yu., Uvarova E.V. The current understanding of the etiology and pathogenesis of secondary amenorrhea in adolescent girls: an analytical review. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2016; 4: 27–47. (in Russian)]
3. Касян В.Н., Адамян Л.В. Патофизиология приливов жара. Фокус на нейрогормональную регуляцию. *Пробл. репродукции*. 2017; 1: 115–21. [Kasyan V.N., Adamyan L.V. The pathophysiology of hot flashes. *Neurohormonal regulation in focus. Reproductive Problems*. 2017; 1: 115–21. (in Russian)]
4. Дедов И.И., Петеркова В.А., ред. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика; 2014: 311–33. [Dedov I.I., Peterkova V.A., eds. *Federal clinical guidelines (protocols) for management of children with endocrine pathology*. М.: Praktika; 2014: 311–33. (in Russian)]
5. Никитина И.Л., Байрамов А.А., Ходулева Ю.Н., Шабанов П.Д. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития — новые диагностические и терапевтические возможности. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014; 12(4): 3–12. [Nikitina I.L., Bairamov A.A., Khoduleva Yu.N., Shabanov P.D. The role of kisspeptins in normal and abnormal sexual development: new diagnostic and therapeutic options. *Reviews of Clinical Pharmacology and Medication Therapy*. 2014; 12(4): 3–12. (in Russian)]
6. Никитина И.Л. Старт пубертата — известное и новое. *Артериальная гипертензия*. 2013; 19(3): 227–36. [Nikitina I.L. The timing of puberty: well-known and new issues. *Arterial Hypertension*. 2013; 19(3): 227–36. (in Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-3-227-236
7. Панков Ю.А. Кисспептин и лептин в регуляции фертильности. *Молекулярная биология*. 2015; 49(5): 707–15. [Pankov Yu.A. The role of kisspeptin and leptin in the regulation of fertility. *Molecular Biology*. 2015; 49(5): 707–15. (in Russian)]
8. Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф., Айламазян Э.К. Значение кисспептина в регуляции функции репродуктивной системы. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2016; 65(6): 4–18. [Yarmolinskaya M.I., Ganbarli N.F., Aylamazyan E.K. Role of kisspeptin in regulation of reproductive function. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016; 65(6): 4–18. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD6564-18
9. Ганбарли Н.Ф. Роль кисспептина как эндогенного биорегулятора в патогенезе наружного генитального эндометриоза и «классического фенотипа» синдрома поликистозных яичников: Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2018. 133 с. [Ganbarli N.F. The role of kisspeptin as an endogenous bioregulator in the pathogenesis of external genital endometriosis and the “classical phenotype” of polycystic ovary syndrome: a PhD thesis in Medicine. SPb.; 2018. 133 p. (in Russian)]
10. Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Гусев Д.В., Шмаков Р.Г. Кисспептин и репродуктивная система. *Доктор.Ру*. 2017; 3(132): 73–7. [Chernukha G. Ye., Tabeeva G. I., Gusev D. V., Shmakov R. G. Kisspeptin and reproductive system. *Doctor.Ru*. 2017; 3(132): 73–78. (in Russian)]
11. Rhie V.J. Kisspeptin/G protein coupled receptor-54 system as an essential gatekeeper of pubertal development. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2013; 18(2): 55–9. DOI: 10.6065/apem.2013.18.2.55
12. Smith J.T. Sex steroid regulation of kisspeptin circuits. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 784: 275–95. DOI: 10.1007/978-1-4614-6199-9\_13
13. Аполухина И.А., Болотова Н.В., Райгородский Ю.М., Тимофеева С.В., Басова Т.А. Немедикаментозная регуляция менструального цикла у девушек-подростков. *Consilium Medicum*. 2018; 20(6): 60–5. [Apolikhina I.A., Bolotova N.V., Raygorodskiy Yu.M.,

- Timofeeva S.V., Basova T.A. Non-pharmacological regulation of the menstrual cycle in adolescent girls. *Consilium Medicum*. 2018; 20(6): 60–5. (in Russian). DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.6.60-65
14. Болотова Н.В., Тимофеева С.В., Райгородский Ю.М., Великоцкая О.А., Пальцева Ю.В., Поляков В.К. и др. Транскраниальные методы физиотерапевтического воздействия в лечении девочек с синдромом поликистозных яичников. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2018; 14(3): 22–33. [Bolotova N.V., Timofeeva S.V., Raigorodskiy Yu.M., Velikotskaya O.A., Paltseva Yu.V., Polyakov V.K. et al. Transcranial stimulation and magnetic therapy in treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2018; 14(3): 22–33. (in Russian)]. DOI: 10.24411/1816-2134-2018-13002
  15. Салов И.А., Болотова Н.В., Лазебникова С.В., Чичева Г.В., Райгородский Ю.М. Транскраниальные физические методы в коррекции нарушений репродуктивной системы у девочек-подростков с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2010; 5: 111–15. [Salov I.A., Bolotova N.V., Labeznikova S.V., Chicheva G.V., Raigorodskiy Yu.M. Transcranial physical methods in the treatment of reproductive system disorders in adolescent girls with obesity. *Obstetrics and Gynecology*. 2010; 5: 111–15. (in Russian)]
  16. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. 2015. URL: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Adolescent-Health-Care/Menstruation-in-Girls-and-Adolescents-Using-the-Menstrual-Cycle-as-a-Vital-Sign?IsMobileSet=false> (дата обращения — 14.01.2020).
  17. Hu K.L., Zhao H., Chang H.M., Yu Y., Qiao J. Kisspeptin/kisspeptin receptor system in the ovary. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017; 8: 365. DOI: 10.3389/fendo.2017.00365
  18. Литвицкий П.Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций надпочечников. *Вопр. современной педиатрии*. 2011; 10(5): 63–73. [Litvitsky P.F. Disorders of the endocrine system. The etiology and pathogenesis of endocrine diseases: adrenal gland dysfunction. *Current Pediatrics*. 2011; 10(5): 63–73. (in Russian)]
  19. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В., Плошкина А.А. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014; 3: 16–22. [Adamyan L.V., Makiyan Z.N., Glybina T.M., Sibirskaia E.V., Ploshkina A.A. Issues in diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescent girls: an analytical review. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2014; 3: 16–22. (in Russian)]
  20. Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., Фишман М.Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14(1): 3–8. [Gorbatenko N.V., Bezhenar V.F., Fishman M.B. The role of obesity in the development of reproductive disorders in women. *Obesity and Metabolism*. 2017; 14(1): 3–8. (in Russian)]. DOI: 10.14341/OMET201713-8
  21. Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., Мироненко Д.М. Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников в детской гинекологии. *Международ. эндокринолог. журн.* 2015; 2(66): 59–60. [Sergienko M.Yu., Yakovleva E.B., Mironenko D.M. The diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in pediatric gynecology. *International Journal of Endocrinology*. 2015; 2(66): 59–60. (in Russian)]
  22. Хащенко Е.П., Уварова Е.В., Мамедова Ф.Ш. Фенотипические особенности синдрома поликистозных яичников у девочек подросткового возраста. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017; 1: 37–50. [Khashchenko E.P., Uvarova E.V., Mamedova F.Sh. Phenotypic features of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2017; 1: 37–50. (in Russian)]
  23. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R. et al. Consensus on women's health aspect of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 2012; 97(1): 28–38.e25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
  24. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. *Ростов-на-Дону*; 1990. 126 с. [Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Ukolova M.A. Adaptive reactions and body resistance. *Rostov-on-Don*; 1990. 126 p. (in Russian)]
  25. Лебедев В.П., Сергиенко В.И. Разработка и обоснование лечебного эффекта ТЭС защитных механизмов мозга с использованием принципов доказательной медицины (результаты двадцатилетних исследований). В кн.: Лебедев В.П., ред. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. Т. 2. СПб.; 2005. 528 с. [Lebedev V.P., Sergienko V.I. An evidence-based approach to developing and validating the therapeutic effect of transcranial electrical stimulation of the brain's protection mechanisms. In: Lebedev V.P., ed. *Transcranial electrostimulation: experimental and clinical studies*. Vol. 2. SPb.; 2005. 528 p. (in Russian)]
  26. Пономаренко Г.Н., Болотова Н.В., Райгородский Ю.М. Транскраниальная магнитотерапия. СПб.; 2016. 152 с. [Ponomarenko G.N., Bolotova N.V., Raigorodskiy Yu.M. *Transcranial magnetic therapy*. SPb.; 2016. 152 p. (in Russian)] 

Поступила / Received: 29.05.2019

Принята к публикации / Accepted: 15.07.2019





# Оптимизация лечения инфекций мочевых путей у больных сахарным диабетом 2 типа

Т.В. Моругова, А.Д. Насыртдинова, С.А. Чакрян

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Уфа

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выяснить целесообразность включения иммуномодулятора Имунофана в терапию обострения инфекций мочевых путей (ИМП) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Материалы и методы.** В исследование включены 125 человек: 35 практически здоровых людей (контрольная группа); 30 больных СД без ИМП; 30 пациентов с ИМП на фоне СД 2 типа, получавших традиционную антибактериальную и симптоматическую терапию, и 30 больных СД 2 типа и ИМП, получавших кроме традиционной терапии иммуномодулятор аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан) 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней. Проводилось исследование клеточного и гуморального звеньев иммунитета в 1-е сутки с момента обострения ИМП и начала терапии и через 8 недель, в фазу реконвалесценции.

**Результаты.** Включение в базисную терапию Имунофана способствовало коррекции иммунологического статуса: наблюдалось более значительное повышение концентраций Т-лимфоцитов  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$  и иммунорегуляторного индекса ( $CD_4^+/CD_8^+$ ), причем уровни  $CD_4^+$ , находясь в пределах нормальных значений, превысили показатель у здоровых людей. Субпопуляция  $CD_{16}^+$  продолжала увеличиваться и через 8 недель достигла уровня таковой у больных СД без ИМП. Содержание HLA-DR под влиянием Имунофана превысило верхнюю границу нормального диапазона. Лечение Имунофаном также увеличило показатели фагоцитарного звена врожденного иммунитета (фагоцитарную активность лейкоцитов, бактерицидную активность нейтрофилов в спонтанном и стимулированном тесте с нитросиним тетразолием), уровни IgG и IgA и уменьшило содержание интерлейкинов 4 и 1 $\beta$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

**Заключение.** Изучение динамики состояния клеточного и гуморального звеньев врожденного и адаптивного иммунитета позволило установить, что при ИМП на фоне СД 2 типа наблюдается вялотекущий воспалительный процесс с замедлением сроков реконвалесценции. Включение Имунофана в терапию ИМП корригирует нарушенные показатели и снижает риск прогрессирования хронической болезни почек при ИМП на фоне СД 2 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инфекции мочевых путей, Имунофан, иммунитет.

**Вклад авторов:** Моругова Т.В. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проверка содержания, участие в написании всех разделов статьи, утверждение рукописи для публикации; Насыртдинова А.Д. — отбор, формирование выборки обследованных, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Чакрян С.А. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Моругова Т.В., Насыртдинова А.Д., Чакрян С.А. Оптимизация лечения инфекций мочевых путей у больных сахарным диабетом 2 типа. Доктор.Ру. 2020; 19(2): 20–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-20-26



# Optimizing Treatment of Urinary Tract Infections in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

T.V. Morugova, A.D. Nasyrtdinova, S.A. Chakryan

Bashkir State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 3 Lenin Street, Ufa, Russian Federation 450008

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess the feasibility of adding Imunofan, a Russian immunomodulatory agent, to treatment regimens for exacerbations of urinary tract infections (UTI) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Materials and Methods:** One hundred twenty-five people were included in the study: 35 apparently healthy people (control group); 30 DM patients without UTI; 30 T2DM patients with UTI, who were receiving conventional antibacterial treatment and symptomatic therapy; and 30 T2DM patients with UTI, who in addition to conventional treatment received arginyl- $\alpha$ -aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine (immunomodulatory agent Imunofan), 1 ml intramuscularly once a day for 10 days. Humoral and cellular immunity was studied on the first day of UTI exacerbation, which was also day 1 of treatment, and after eight weeks, in the convalescent phase.

**Study Results:** Inclusion of Imunofan in the baseline treatment regimen improved the patients' immunological profiles. Patients receiving Imunofan showed a greater increase in  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ , and the immunoregulatory index ( $CD_4^+/CD_8^+$ ). Moreover, their  $CD_4^+$  counts, while within the normal range, were higher than those of the healthy people. Their  $CD_{16}^+$  counts continued to increase and after eight weeks reached the levels observed in the DM patients without UTI. Imunofan increased HLA-DR levels, which rose above the upper limit of normal. It also

Моругова Татьяна Вячеславовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2976-9605. E-mail: tmorugova@yandex.ru

Насыртдинова Алия Данисовна (автор для переписки) — ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: aliayarena@yandex.ru

Чакрян Сергей Арутюнович — ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: uro2010@mail.ru

increased the phagocytic activity of innate immunity (phagocytic activity of white blood cells and bactericidal activity of neutrophils as measured by spontaneous and induced nitroblue tetrazolium tests) as well as IgG and IgA levels, and reduced the levels of interleukins 4 and 1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Conclusion:** Evaluation of changes in the cellular and humoral components of innate and adaptive immunity showed that in T2DM patients UTI are associated with indolent inflammation and delayed convalescence. When added to UTI treatment regimens, Imunofan restores normal parameters and reduces the risk of progression of chronic kidney disease in T2DM patients with UTI.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, urinary tract infections, Imunofan, immunity.

**Contribution:** Morugova, T.V. — study design, review relevant publications, the content of the paper checking, participated in writing all parts of the paper, approval of the manuscript for publication; Nasyrtidinova, A.D. — assistance with selection and organization of the study population, thematic publications reviewing, data analysis and interpretation, and participated in writing the final manuscript; Chakryan, S.A. — data analysis and interpretation, assistance in writing the final manuscript.

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

**For citation:** Morugova T.V., Nasyrtidinova A.D., Chakryan S.A. Optimizing Treatment of Urinary Tract Infections in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2020; 19(2): 20–26. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-20-26

## ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний в структуре причин смерти больных СД 1 типа, а при СД 2 типа — третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1]. Согласно данным Федерального регистра, распространенность хронической болезни почек (ХБП) при СД среди взрослых пациентов составляет в России 49,95%, а частота регистрации новых случаев ХБП с 2013 по 2016 г. у больных СД 1 типа возросла в 2 раза, СД 2 типа — в 3,7 раза [2].

За последнее десятилетие изменились критерии и стандарты диагностики ХБП при СД, чему способствовало обнаружение факта нормоальбуминурии при сниженной скорости клубочковой фильтрации у большинства пациентов, особенно с СД 2 типа.

Данные 327 аутопсий больных показали, что спектр поражения почек при СД включает практически все морфологические варианты почечной патологии, а хронический пиелонефрит встречается так же часто (27,6% случаев), как и диабетический нефросклероз (23,9%) [3]. Изучая структуру причин ХБП при СД, М.В. Шестакова установила, что первое место среди них занимает мочевиная инфекция — 60% [4]. По данным отечественной и зарубежной научной литературы, инфекция мочевых путей (ИМП) встречается у больных СД в 5–7 раз чаще, чем в общей популяции, что позволило, основываясь на характере течения ИМП на фоне СД, отнести ее к осложненным формам [5].

Причины столь высокой частоты инфицирования мочевого тракта при СД связаны с наличием не только общепопуляционных факторов риска, но и специфических для СД: гипергликемии и эндотелиальной дисфункции с нарушением ангиогенеза и гемостаза, глюкозурии (повреждающего фактора серозно-мукоидного слоя уроэпителия); микро- и макроангиопатий, приводящих к ишемии почек; нейропатии мочевого пузыря, нарушающей пассаж мочи; со снижением иммунной защиты.

Установлено, что у больных СД имеется вторичный иммунодефицит (ВИД) [6], который может ухудшить течение инфекционного процесса: замедлить процесс его купирования, привести к хронизации заболевания.

Несмотря на широкую распространенность ИМП у больных СД, ее участие в декомпенсации углеводного обмена, возникновении кетоацидоза, нередко неудовлетворительном исходе лечения, а также роль иммунных механизмов в развитии и течении ИМП у больных СД как фактора прогрессирования ДН в настоящее время изучены недостаточно. Известно, что воспаление верхних отделов мочевых путей прежде всего затрагивает интерстициальную ткань почек. Тубулоинтерстициальное воспаление с переходом в фиброз ускоряет развитие ДН.

Поэтому профилактика обострений ИМП вносит значительный вклад в замедление прогрессирования ДН.

Состояние иммунитета макроорганизма во многом определяет, разовьется ли воспалительный процесс и то, каковы будут его выраженность и характер течения.

Механизмы иммунного реагирования у больных только ИМП и ИМП на фоне СД могут быть разными, этим, по-видимому, и объясняются большая частота встречаемости ИМП на фоне СД, различия в клинической симптоматике, характере течения заболевания, исходах ИМП при СД.

В конце XX века с внедрением методов оценки иммунного статуса в научную и клиническую практику интерес к изучению показателей врожденного и адаптивного иммунитета при различных заболеваниях и коморбидных состояниях значительно возрос. Были исследованы отдельные звенья иммунитета (клеточное, гуморальное) у больных ИМП, причем только одно исследование проведено у больных ИМП на фоне СД. Доказано, что на фоне ИМП у больных СД развивается ВИД, который требует иммунокоррекции.

В последние 20 лет с появлением современных безопасных иммуномодуляторов для обоснования их применения были проведены научные исследования у пациентов терапевтического и хирургического профиля. Изучены иммунологические показатели при ИМП с вторичным пиелонефритом на фоне нарушения пассажа мочи в урологической практике, в т. ч. у детей [7]. Ряд работ посвящен изучению иммунного статуса при остром пиелонефрите у больных СД [8]. Однако в отечественной научной литературе отсутствуют сведения о характере иммунного реагирования у пациентов с СД на фоне обострения хронической ИМП.

В зарубежной литературе нет данных о включении иммуномодуляторов в лечение инфекций в клинике внутренних болезней, в том числе при СД. Видимо, эта рекомендация считается недостаточно обоснованной с точки зрения доказательной медицины, хотя еще в 2000 г. зарубежные ученые высказали мысль о том, что применение только антибактериальных препаратов при лечении ИМП является принципиальной ошибкой, поскольку инфекция — это лишь пусковой механизм воспалительного процесса [9].

В России более 50 лет успешно развиваются иммунофармакология и иммунотерапия в различных областях медицины. Группа ученых на основании иммунологического анализа больных с острой ИМП и обострением ее хронической формы, особенностей их течения разработала показания для назначения адресных корректирующих препаратов с использованием инновационных аналитических технологий [10]. Таким образом, наличие ВИД как при СД, так и при ИМП и неэффективность только антибактериальной терапии определили

**цель нашего исследования** — выяснить целесообразность включения иммуномодулятора Имунофана в терапию обострения ИМП у больных СД 2 типа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с 2017 по 2019 г. на базе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Критерии включения: наличие СД 2 типа; верифицированный диагноз ИМП; разрешение пациентов на исследование, подтвержденное подписью в письменном информированном согласии.

Критерии не включения: беременность и лактация; наличие острого воспалительного процесса или обострения хронического заболевания, кроме ИМП; онкологические, психические, атопические, системные и другие эндокринологические заболевания; хроническая почечная недостаточность; острые осложнения диабета.

Согласно Российским клиническим рекомендациям урологов 2016 г., критериями верификации диагноза ИМП у взрослых при соответствующей клинике служили следующие показатели:

- лейкоцитурия более 6 лейкоцитов в поле зрения в общем анализе мочи или более  $4 \times 10^3$ /мл в пробе по Нечипоренко;
- эритроцитурия (более  $2 \times 10^3$ /мл в пробе по Нечипоренко);
- протеинурия (в пределах 0–1 г/сут);
- бактериурия  $1 \times 10^4$  КОЕ и более в 1 мл мочи при отсутствии клинической картины;
- ультразвуковые признаки: отек паренхимы почек при обострении; уменьшение размеров почки, ее деформация, повышенная эхогенность паренхимы (признаки нефросклероза) при длительно текущем пиелонефрите вне обострения при экскреторной урографии, проведенной с целью уточнения состояния мочевыводящих путей и диагностики нарушения пассажа мочи [5].

Диагноз СД 2 типа устанавливался, согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (9-й выпуск, 2019 г.). Коррекция диабета проводилась индивидуально с учетом уровня гликемии.

В исследование включены 125 человек: 35 практически здоровых людей (контрольная группа); 30 больных СД без ИМП; 30 пациентов с ИМП на фоне СД 2 типа, получавших традиционную антибактериальную и симптоматическую терапию, и 30 больных СД 2 типа и ИМП, получавших кроме традиционной терапии иммуномодулятор аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан) 1 мл в/м 1 раз в сутки в течение 10 дней. У всех участников выполнены:

- общий анализ крови;
- биохимическое исследование венозной крови;
- общий анализ мочи до лечения и после его проведения;
- бактериологическое исследование по методу Гоулда с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам;
- УЗИ почек.

Обследование проводилось в 1-е сутки с момента обострения ИМП и начала терапии и через 8 недель, в фазу реконвалесценции.

Содержание цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови определяли методом ИФА с применением поликлональных антител к ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Для измерения уровней CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>16</sub>, HLA-DR использовались

моноклональные антитела, имеющие флуоресцентные метки. Концентрации иммуноглобулинов классов А, М, и G определяли в сыворотке крови обследуемых путем радиальной иммунодиффузии в геле методом Манчини (1965). Фагоцитарную активность лейкоцитов (ФАЛ) — процент активных фагоцитов от общего их числа — оценивали микроскопически после окрашивания мазков венозной крови по Романовскому — Гимзе азури-эозином.

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики, пакета программ Statistica 10. Проверку на нормальность распределения данных выполняли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Значимости различий оценивали при вычислении медианы и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилями.

При сравнении значимости различий двух независимых групп по количественному признаку применяли непараметрический метод проверки статистических гипотез — критерий Манна — Уитни, двух зависимых групп — критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости  $p$  для статистических критериев принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с СД 2 типа и ИМП в острую фазу инфекции (V1) содержание Т-лимфоцитов CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> были снижены по сравнению с таковыми у здоровых лиц и у больных только СД.

Уровни лимфоцитов CD<sub>8</sub> не отличались от аналогичных показателей контрольной группы, однако были значимо ниже, чем у больных СД 2 типа без ИМП.

Уровни натуральных киллеров (NK) — лимфоцитов CD<sub>16</sub> у участников с СД и ИМП оказались существенно выше, чем у здоровых лиц, но меньше, чем у пациентов только с СД.

Количество активированных лимфоцитов (HLA-DR) превысило показатель контрольной группы, но не отличалось от аналогичного показателя у больных СД без ИМП (табл. 1).

На фоне традиционной базисной терапии ИМП общая популяция Т-лимфоцитов (CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>) увеличилась, ИРИ также значительно вырос, однако даже через 8 недель не достиг нижней границы нормы и показателя контрольной группы. Уровни NK (CD<sub>16</sub>) снизились, но не до показателя здоровых людей.

Включение в базисную терапию иммуномодулятора Имунофана способствовало коррекции иммунологического статуса: наблюдалось более значительное повышение концентраций Т-лимфоцитов CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub> и ИРИ (CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>). Содержание CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub> хотя и не достигло аналогичного показателя у практически здоровых лиц, находилось ближе к верхней границе нормы. Через 8 недель уровни CD<sub>4</sub> выросли и, находясь в пределах нормальных значений, превысили показатель у здоровых людей.

Содержание CD<sub>8</sub> под влиянием Имунофана несущественно повысилось (почти в пределах нормальных значений).

В результате количественных изменений Т-хелперов и Т-супрессоров сниженный ИРИ у получавших Имунофан больных восстановился до показателя участников контрольной группы. Субпопуляция CD<sub>16</sub> продолжала увеличиваться и через 8 недель достигла уровня таковой у больных СД без ИМП. Содержание HLA-DR под влиянием Имунофана превысило верхнюю границу нормального диапазона.

У всех больных СД 2 типа (с и без ИМП) были снижены все изучаемые показатели фагоцитарного звена врожденного иммунитета: ФАЛ, спонтанный и стимулированный тесты с нитросиним тетразолием (НСТ сп. и НСТ ст.) (табл. 2). В результате базисной терапии показатели фагоцитоза повысились: ФАЛ и НСТ сп. — до нижнего референсного

Показатели клеточного иммунитета у участников исследования, Me (25; 75)  
Cellular immunity parameters in study subjects, Me (25; 75)

Показатели / Parameter	Здоровые люди <sub>1</sub> / Healthy subjects <sub>1</sub>	Больные СД 2 типа <sub>2</sub> / T2DM patients <sub>2</sub>	Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие базисную терапию / T2DM patients with UTI receiving baseline therapy		Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие Имунофан / T2DM patients with UTI receiving Imunofan	
			V1 <sub>3</sub>	V4 <sub>4</sub>	V1 <sub>5</sub>	V4 <sub>6</sub>
CD <sub>3</sub> , % (норма / normal range — 50–70)	73 (68; 76)	53,5 (47; 59)	46 (41; 49)	55 (46; 63)	49 (46; 58)	68,5 (67; 70)
P	–	p <sub>1-2</sub> = 0,009 p <sub>2-3</sub> < 0,001 p <sub>2-5</sub> < 0,001 p <sub>2-6</sub> < 0,001	p <sub>1-3</sub> = 0,006 p <sub>3-4</sub> < 0,001 p <sub>3-5</sub> < 0,001	p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>4-6</sub> < 0,001	p <sub>1-5</sub> = 0,005	p <sub>1-6</sub> < 0,001 p <sub>5-6</sub> < 0,001
CD <sub>4</sub> , % (норма / normal range — 35–45)	40 (38; 43)	37,5 (34; 44)	33 (31; 38)	37 (33; 41)	35,5 (33; 40)	46 (44; 48)
P	–	p <sub>1-2</sub> = 0,004 p <sub>2-3</sub> = 0,003 p <sub>2-5</sub> < 0,001 p <sub>2-6</sub> < 0,001	p <sub>1-3</sub> = 0,007 p <sub>3-5</sub> < 0,001	p <sub>1-4</sub> = 0,005 p <sub>4-6</sub> < 0,001	p <sub>1-5</sub> < 0,001	p <sub>1-6</sub> = 0,043 p <sub>5-6</sub> < 0,001
CD <sub>8</sub> , % (норма / normal range — 15–25)	22 (21; 24)	29 (23; 36)	24 (23; 27)	24 (21; 26)	22,2 (21; 25)	25,6 (24,5; 26,6)
P	–	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>2-5</sub> < 0,001 p <sub>2-6</sub> < 0,001	p <sub>1-3</sub> = 0,005 p <sub>3-5</sub> < 0,001	p <sub>4-6</sub> < 0,001	–	p <sub>1-6</sub> < 0,001 p <sub>5-6</sub> < 0,001
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub> (норма / normal range — 1,7–2,2)	1,83 (1,68; 2,00)	1,30 (1,17; 1,75)	1,39 (1,19; 1,53)	1,49 (1,29; 1,81)	1,60 (1,60; 1,60)	1,79 (1,79; 1,80)
P	–	p <sub>1-2</sub> = 0,042 p <sub>2-3</sub> < 0,001 p <sub>2-4</sub> = 0,029 p <sub>2-5</sub> < 0,001 p <sub>2-6</sub> < 0,001	p <sub>1-3</sub> = 0,038 p <sub>3-4</sub> = 0,011 p <sub>3-5</sub> < 0,001	p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>4-6</sub> < 0,001	p <sub>1-5</sub> < 0,001	p <sub>5-6</sub> < 0,001
CD <sub>16</sub> , % (норма / normal range — 6–18)	12 (9; 14)	35 (32; 39)	35,5 (32; 40)	25 (21; 30)	29,5 (26; 31)	37,9 (35,1; 39,7)
P	–	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>2-5</sub> < 0,001	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>3-4</sub> = 0,001 p <sub>3-5</sub> < 0,001	p <sub>1-4</sub> = 0,004 p <sub>4-6</sub> < 0,001	p <sub>1-5</sub> < 0,001	p <sub>1-6</sub> < 0,001 p <sub>5-6</sub> < 0,001
HLA-DR, % (норма / normal range — 12–20)	13 (10; 17)	16 (12; 18)	15,5 (11; 19)	35 (31; 37)	21 (19; 26)	39,5 (36; 59)
P	–	p <sub>1-2</sub> = 0,0039 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>2-5</sub> < 0,001 p <sub>2-6</sub> < 0,001	p <sub>1-3</sub> = 0,035 p <sub>3-4</sub> < 0,001 p <sub>3-5</sub> = 0,033	p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>4-6</sub> < 0,001	p <sub>1-5</sub> < 0,001	p <sub>1-6</sub> < 0,001 p <sub>5-6</sub> < 0,001

Примечание. Здесь и далее в таблицах: ИМП — инфекция мочевых путей, СД — сахарный диабет, V1 — до лечения, V4 — через 8 недель лечения.

Note: Abbreviations in Tables 1, 2, and 3: DM = diabetes mellitus; UTI = urinary tract infection; V1 = before treatment; V4 = after eight weeks of treatment.

значения, а НСТ ст. даже не достиг его. Терапия Имунофаном восстановила сниженные показатели: ФАЛ выросла до уровня у участников контрольной группы через 2 недели лечения, а через 8 недель (V4) превысила его и референсные значения. Показатель НСТ сп. в острую фазу ИМП был даже

ниже, чем у больных СД без ИМП. Через 8 недель, в фазу поздней реконвалесценции, на фоне лечения Имунофаном он стал выше аналогичного показателя у здоровых лиц. Значение НСТ ст. достигло нижней границы нормы через 4 недели, а значения здоровых людей — через 8 недель.



Показатели фагоцитарной активности лейкоцитов у участников исследования, Ме (25; 75)  
Phagocytic activity of white blood cells (WBC) in study subjects, Me (25; 75)

Показатели / Parameter	Здоровые люди <sub>1</sub> / Healthy subjects <sub>1</sub>	Больные СД 2 типа <sub>2</sub> / T2DM patients <sub>2</sub>	Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие базисную терапию / T2DM patients with UTI receiving baseline therapy		Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие Имунофан / T2DM patients with UTI receiving Imunofan	
			V1 <sub>3</sub>	V4 <sub>4</sub>	V1 <sub>5</sub>	V4 <sub>6</sub>
Фагоцитарная активность лейкоцитов, % / Phagocytic activity of WBC, % (норма / normal range — 50–65)	60 (54; 66)	16 (12; 29)	32 (21; 37)	48 (41; 55)	39 (29; 43)	69 (65; 77)
P	—	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,008 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>2-5</sub> < 0,001 p <sub>2-6</sub> < 0,001	p <sub>1-3</sub> = 0,018 p <sub>3-4</sub> < 0,001 p <sub>3-5</sub> < 0,001	p <sub>1-4</sub> = 0,005 p <sub>4-6</sub> < 0,001	p <sub>1-5</sub> = 0,015	p <sub>1-6</sub> < 0,001 p <sub>5-6</sub> < 0,001
Тест с нитросиним тетразолием спон- танный, усл. ед. / Spontaneous nitroblue tetrazolium test, conventional units (норма / normal range — 0,4–0,7)	0,65 (0,54; 0,72)	0,37 (0,28; 0,46)	0,41 (0,28; 0,49)	0,58 (0,54; 0,64)	0,27 (0,22; 0,34)	0,76 (0,68; 1,11)
P	—	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>2-5</sub> = 0,008 p <sub>2-6</sub> = 0,002	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>3-4</sub> < 0,001 p <sub>3-5</sub> < 0,001	p <sub>4-6</sub> < 0,001	p <sub>1-5</sub> < 0,001	p <sub>1-6</sub> = 0,007 p <sub>5-6</sub> < 0,001
Тест с нитроси- ним тетразолием стимулирован- ный, усл. ед. / Induced nitroblue tetrazolium test, conventional units (норма / normal range — 0,85–1,1)	0,96 (0,85; 1,01)	0,54 (0,46; 0,65)	0,53 (0,46; 0,65)	0,66 (0,57; 0,79)	0,49 (0,40; 0,56)	0,99 (0,84; 1,12)
P	—	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>2-5</sub> < 0,001 p <sub>2-6</sub> < 0,001	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>3-4</sub> < 0,001 p <sub>3-5</sub> = 0,034	p <sub>1-4</sub> = 0,002 p <sub>4-6</sub> < 0,001	p <sub>1-5</sub> < 0,001	p <sub>5-6</sub> < 0,001

Содержание IgM у больных из группы Имунофана не отличалось от такового у участников контрольной группы, но было выше сниженного уровня у больных СД 2 типа без ИМП и в процессе комплексного лечения с включением Имунофана не изменилось (табл. 3).

Уровень IgG при ИМП находился в диапазоне нормальных значений, но был ниже, чем у больных СД 2 типа без ИМП. На фоне базисной терапии ИМП он значительно увеличился, превысив референсные значения и аналогичный показатель у здоровых людей. У больных, получавших Имунофан, уровень IgG значимо повысился, но только до значения у пациентов с СД 2 типа без ИМП.

В обеих группах с ИМП концентрация IgA увеличилась в результате терапии, но только на фоне лечения Имунофаном поднялась до значения у здоровых участников.

Важную роль в реализации воспалительной реакции на внедрение инфекционного агента, а также контроля иммунного реагирования отводят цитокинам. Нами установлено, что уровни всех исследованных цитокинов у больных СД 2 типа без ИМП и в острую фазу ИМП на фоне СД были увеличены (табл. 4). В обеих группах с ИМП концентрация ИЛ-4 превысила таковую у больных только СД 2 типа. В группе получавших базисную терапию ИМП содержание ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-1β не отличалось от показателей у больных СД без ИМП.

В динамике течения инфекционного процесса в группе базисной терапии уровень ИЛ-4 не изменился. У пациентов, получавших Имунофан, наблюдалось его значимое снижение, однако он оставался выше уровня у больных СД без ИМП.

Повышенные концентрации ИЛ-6 на фоне базисной терапии и на фоне лечения Имунофаном значимо не снизились.

Содержание ФНО-α через 8 недель, в позднюю фазу реконвалесценции, на фоне базисной терапии ИМП даже выросло, в группе Имунофана значительно уменьшилось и стало меньше такового у пациентов с СД без ИМП.

Иммунокорректирующий эффект Имунофана проявился и в динамике показателя ИЛ-1β: он значительно снизился, а на фоне базисной терапии не изменился даже через 8 недель.

Таблица 3 / Table 3

**Показатели основных фракций иммуноглобулинов у участников исследования, Ме (25; 75)**  
**Major immunoglobulin classes in study subjects, Ме (25; 75)**

Показатели, г/л / Parameter, g/L	Здоровые люди <sub>1</sub> / Healthy subjects <sub>1</sub>	Больные СД 2 типа <sub>2</sub> / T2DM patients <sub>2</sub>	Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие базисную терапию / T2DM patients with UTI receiving baseline therapy		Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие Имунофан / T2DM patients with UTI receiving Imunofan	
			V1 <sub>3</sub>	V4 <sub>4</sub>	V1 <sub>5</sub>	V4 <sub>6</sub>
IgM (норма / normal range — 0,4–2,3)	2,11 (1,82; 2,36)	1,04 (0,76; 1,34)	1,12 (0,96; 1,48)	1,64 (1,45; 2,12)	1,71 (1,34; 2,21)	1,88 (1,64; 2,01)
P	–	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>2-5</sub> = 0,030 p <sub>2-6</sub> < 0,001	p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>3-4</sub> = 0,001 p <sub>3-5</sub> < 0,001	–	–	–
IgG (норма / normal range — 7,0–16,0)	15 (12; 17)	17 (15,8; 19)	15,8 (14,3; 18,8)	25 (21,45; 31)	14,14 (12,76; 14,9)	17,8 (17,1; 18,4)
P	–	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,045 p <sub>2-4</sub> < 0,001 p <sub>2-5</sub> < 0,001	p <sub>3-4</sub> < 0,001	p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>4-6</sub> < 0,001	–	p <sub>1-6</sub> < 0,001 p <sub>5-6</sub> < 0,001
IgA (норма / normal range — 0,7–4,0)	3,04 (2,34; 3,79)	1,66 (1,36; 2,42)	1,54 (1,35; 1,77)	1,92 (1,65; 2,21)	0,97 (0,67; 1,38)	3,41 (3,11; 3,71)
P	–	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001 p <sub>2-5</sub> < 0,001 p <sub>2-6</sub> < 0,001	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>3-4</sub> < 0,001 p <sub>3-5</sub> = 0,004	p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>4-6</sub> < 0,001	p <sub>1-5</sub> < 0,001	p <sub>5-6</sub> < 0,001

Таблица 4 / Table 4

**Уровни интерлейкинов (ИЛ) и фактора некроза опухоли (ФНО) α у участников исследования, Ме (25; 75)**  
**Interleukins (IL) and tumor necrosis factor (TNF)-α in study subjects, Ме (25; 75)**

Показатели, пг/мл / Parameter, pg/mL	Здоровые люди <sub>1</sub> / Healthy subjects <sub>1</sub>	Больные СД 2 типа <sub>2</sub> / T2DM patients <sub>2</sub>	Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие базисную терапию / T2DM patients with UTI receiving baseline therapy		Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие Имунофан / T2DM patients with UTI receiving Imunofan	
			V1 <sub>3</sub>	V4 <sub>4</sub>	V1 <sub>5</sub>	V4 <sub>6</sub>
ИЛ-4 / IL-4 (норма / normal range — 0–5,0)	6,09 (4,09; 6,60)	19,04 (13,78; 20,85)	26,2 (20,5; 33,8)	24,3 (19,9; 26,6)	25,2 (19,3; 2,5)	22,0 (14,2; 30,3)
P	–	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001 p <sub>2-4</sub> = 0,006 p <sub>2-5</sub> = 0,010	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>3-5</sub> < 0,001	p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>4-6</sub> = 0,007	p <sub>1-5</sub> < 0,001	p <sub>1-6</sub> < 0,001 p <sub>5-6</sub> = 0,007
ИЛ-6 / IL-6 (норма / normal range — 0–10,0)	4,92 (3,77; 8,67)	19,22 (14,38; 21,82)	19,1 (14,3; 25,7)	19,8 (18,8; 24,1)	17,5 (14,5; 19,0)	14,9 (13,0; 18,5)
P	–	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>2-5</sub> = 0,038 p <sub>2-6</sub> = 0,013	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>3-5</sub> < 0,001	p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>4-6</sub> = 0,007	p <sub>1-5</sub> < 0,001	p <sub>1-6</sub> < 0,001

Показатели, пг/мл / Parameter, pg/mL	Здоровые люди <sub>1</sub> / Healthy subjects <sub>1</sub>	Больные СД 2 типа <sub>2</sub> / T2DM patients <sub>2</sub>	Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие базисную терапию / T2DM patients with UTI receiving baseline therapy		Больные СД 2 типа и ИМП, получавшие Имунофан / T2DM patients with UTI receiving Imunofan	
			V1 <sub>3</sub>	V4 <sub>4</sub>	V1 <sub>5</sub>	V4 <sub>6</sub>
ФНО-α / TNF-α (норма / normal range — 0–6,0)	8,39 (6,38; 10,09)	19,26 (13,78; 24,29)	15,2 (10,35; 27,4)	20,7 (19,3; 24,8)	17,0 (15,5; 21,6)	9,5 (8,0; 18,0)
P	–	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001 p <sub>2-4</sub> = 0,005 p <sub>2-5</sub> = 0,001 p <sub>2-6</sub> = 0,018	p <sub>1-3</sub> = 0,003 p <sub>3-4</sub> = 0,028 p <sub>3-5</sub> < 0,001	p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>4-6</sub> = 0,004	p <sub>1-5</sub> < 0,001	p <sub>5-6</sub> = 0,004
ИЛ-1β / IL-1β (норма / normal range — 0–11,0)	9,11 (7,56; 11,29)	19,33 (15,64; 24,79)	19,3 (15,4; 23,9)	20,7 (17,7; 25,6)	19,0 (18; 22)	15,5 (13,5; 17,5)
P	–	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>2-6</sub> < 0,001	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>3-5</sub> < 0,001	p <sub>1-4</sub> < 0,0011 p <sub>4-6</sub> < 0,001	p <sub>1-5</sub> < 0,001	p <sub>1-6</sub> < 0,001 p <sub>5-6</sub> < 0,001

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведенное комплексное исследование показателей врожденного и адаптивного иммунитета позволило установить наличие у больных СД 2 типа хронического иммунного неспецифического воспалительного процесса, которое привело к ВИД; снижению содержания CD<sub>3</sub> и CD<sub>4</sub>, CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> (ИРИ), росту уровня CD<sub>16</sub>, нарушению фагоцитарного звена врожденного иммунитета, уменьшению ФАЛ, метаболической и бактерицидной активности (НСТ сп., НСТ ст.), гуморального звена иммунитета, уровня IgA и дисрегуляции цитокинового профиля.

Базисная терапия не привела к нормализации клеточного звена адаптивного иммунитета: ИРИ был ниже нормальных показателей, что свидетельствует о сохраняющемся иммунном отклонении. На фоне же терапии Имунофаном ИРИ нормализовался. Более значительное повышение содержания В-лимфоцитов в результате иммунокорректирующей терапии способствовало нормализации соотношения фракций иммуноглобулинов за счет увеличения уровня IgA и некоторого торможения синтеза IgG. Сохраняющийся повышенный уровень IgG в позднюю фазу реконвалесценции может привести

к развитию иммунного воспаления в почечной ткани и прогрессированию ДН.

Лечение Имунофаном нормализовало показатели фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов. При ИМП на фоне СД отмечено повышение содержания всех цитокинов, что подтверждает наличие иммунного воспаления у больных СД 2 типа. В острую фазу ИМП только уровень ИЛ-4 превысил показатель в группе СД без ИМП, что свидетельствует о Th-II иммунном ответе. Концентрации всех изученных провоспалительных цитокинов снизились до значений у больных только СД 2 типа лишь при лечении Имунофаном.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Изучение динамики состояния клеточного и гуморального звеньев врожденного и адаптивного иммунитета показало, что при инфекции мочевых путей (ИМП) на фоне СД 2 типа наблюдается вялотекущий воспалительный процесс с замедлением сроков реконвалесценции. Включение Имунофана в терапию ИМП корригирует нарушенные показатели и снижает риск прогрессирования хронической болезни почек при ИМП на фоне СД 2 типа.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Федеральный регистр больных сахарным диабетом. URL: <http://diaregistry.ru/> (дата обращения — 02.03.2020). [The Federal Register of Diabetes Patients. URL: <http://diaregistry.ru/> (Accessed 02.03.2020) (in Russian)]
2. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2018; 21(3): 160–9. [Shamkhalova M.Sh., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. Epidemiology of chronic kidney disease in the Russian Federation according to the Federal Register of Adult Patients with Diabetes (2013–2016). Diabetes Mellitus. 2018; 21(3): 160–9. (in Russian)]
3. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: МИА; 2009. 480 с. [Shestakova M.V., Dedov I.I. Diabetes mellitus and chronic kidney disease. M.: MIA; 2009. 480 p. (in Russian)]
4. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. Вестник РАМН. 2012; 1: 45–49. [Shestakova M.V. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern diagnosis and treatment. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012; 1: 45–49. (in Russian)]
5. Урология. Российские клинические рекомендации. М.; 2016. 492 с. [Russian clinical recommendations of urology. M.; 2016. 492 p. (in Russian)]
6. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 376 с. [Nikulin B.A. Assessment and correction of the immune status. M.: GEOTAR-Media; 2007. 376 p. (in Russian)]
7. Павлов В.Н., Мусин Д.Р., Алексеев А.В., Гатиятуллина Р.С., Ишемгулов Р.Р., Насибуллин И.М. и др. Эффективность применения пиобактериофага и

показатели водно-электролитного баланса у больных мочекаменной болезнью. Медицинский вестник Башкортостана. 2010; 5(2): 30–3. [Pavlov V.N., Musin D.R., Alekseev A.V., Gatiyatullina R.S., Ishemgulov R.R., Nasibullin I.M. et al. The effectiveness of the use of pyobacteriophage and indicators of water-electrolyte balance in patients with urolithiasis disease. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2010; 5(2): 30–3. (in Russian)]

8. Павлов В.Н., Пушкарев А.М. Иммунобиологические подходы в профилактике и лечении инфекционно-воспалительных осложнений у урологических больных. В кн.: Алиев Ю.Г., Арефьева О.А., Асфандияров Ф.Р., Батюшин М.М., Беджанян С.К., Белова А.Н. и др. Инфекции и воспаления в урологии. М.; 2019: 76–116. [Pavlov V.N., Pushkarev A.M. Immunobiological approaches in the prevention and treatment of infectious and inflammatory complications in urological patients. In: Aliev Yu.G., Arefiev O.A., Asfandiyarov F.R., Batyushin M.M., Bejanyan S.K., Belova A.N. et al. Infections and inflammations in urology. M.; 2019: 76–116. (in Russian)]
9. Geerlings S.E., Stolk R.P., Camps M.J., Netten P.M., Collet T.J., Hoepelman A.I.; Diabetes Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. Diabetes Care. 2000; 23(12): 1737–41. DOI: 10.2337/diacare.23.12.1737
10. Земсков А.М., Земсков В.М., Бережнова Т.А., Земскова В.А., Кулинцова Я.В. Лабораторные показатели как маркеры диагностики и иммунотерапии инфекций. Вестник новых медицинских технологий. 2017; 4: 186–93. [Zemskov A.M., Zemskov V.M., Berezhnova T.A., Zemskova V.A., Kulintsova Ya.V. Laboratory indications as markers of diagnosis and immunotherapy of infections. Bulletin of New Medical Technologies. 2017; 4: 186–93. (in Russian)]

Поступила / Received: 03.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 24.03.2020



# Современные подходы к самоконтролю гликемии

Я.А. Соловьева<sup>1</sup>, Н.А. Демидов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская больница города Московский Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Московский

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** провести анализ современных возможностей самоконтроля (СК) гликемии на примере глюкометров SelfyCheck Regular и SelfyCheck Prim.

**Основные положения.** Неинфекционная пандемия сахарного диабета (СД) имеет высокую медико-социальную значимость и требует затрат огромных ресурсов здравоохранения. Управление терапией СД невозможно без проведения СК гликемии. Эффективная профилактика тяжелых (в первую очередь сердечно-сосудистых) осложнений СД возможна только при достижении и длительном безопасном удержании целевых показателей гликемического контроля у большинства больных.

Данные цели достижимы при организации качественного контроля показателей углеводного обмена, что предполагает достаточный уровень обучения пациентов и использование современных, надежных, точных устройств для индивидуального контроля гликемии в условиях реальной жизни. В данном обзоре мы хотели бы описать особенности новых глюкометров, предлагаемых российской компанией «Герофарм»: SelfyCheck Regular и SelfyCheck Prim.

**Заключение.** Глюкометры SelfyCheck Regular и SelfyCheck Prim являются современными высокоточными приборами, обладают дополнительными возможностями для анализа данных и могут эффективно использоваться для проведения СК гликемии у больных СД 1 и 2 типа. *Ключевые слова:* глюкометр, сахарный диабет, самоконтроль, SelfyCheck Regular, SelfyCheck Prim.

**Вклад авторов:** Соловьева Я.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Демидов Н.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Соловьева Я.А., Демидов Н.А. Современные подходы к самоконтролю гликемии. Доктор.Ру. 2020; 19(2): 27–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-27-32

## Modern Approaches to Blood Glucose Self-Check

Ya.A. Solovieva<sup>1</sup>, N.A. Demidov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Department of Health; 11 Sosnovaya St., Moscow, Russian Federation 123182

<sup>2</sup> Municipal Hospital of the Moscow Department of Health; 7, microdistrict 3, Moscow, Russian Federation 108811

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** to analyse modern blood glucose self-check (SC) possibilities as exemplified by SelfyCheck Regular and SelfyCheck Prim blood glucose meters.

**Key Points.** Non-infectious diabetes mellitus (DM) pandemic is of high medical and social value and is associated with huge need in health care resources. DM management is impossible without blood glucose SC. Efficient prevention of severe (first of all, of cardiovascular) complications from DM in the majority of patients is possible only if target blood glucose values are achieved and maintained.

To achieve the goals set, proper carbohydrate metabolism monitoring is crucial, including appropriate patient education and use of modern, reliable and accurate devices to monitor real-time blood glucose levels. Here we would like to describe some features of new blood glucose meters marketed by Geropharm (Russia): SelfyCheck Regular and SelfyCheck Prim.

**Conclusion.** SelfyCheck Regular and SelfyCheck Prim blood glucose meters are modern high-precision devices; they can also be used for data analysis and blood glucose SC in patients with DM1 and DM2.

*Keywords:* blood glucose meter, diabetes mellitus, self-control, SelfyCheck Regular and SelfyCheck Prim.

**Contribution:** Solovieva, Ya.A. — thematic publications reviewing, manuscript preparation; Demidov, N.A. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

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

**For citation:** Solovieva Ya.A., Demidov N.A. Modern Approaches to Blood Glucose Self-Check. Doctor.Ru. 2020; 19(2): 27–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-27-32

**А**ктуальность проблемы распространенности СД во всем мире не вызывает сомнений. По последним данным Международной диабетической федерации, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2019 года превысила 463 млн

человек. Согласно прогнозам, к 2045 году СД будут страдать 700 млн человек [1].

По данным Федерального регистра СД (ФРСД), в РФ на 01.01.2019 г. состояли на диспансерном учете 4,58 млн человек (3,1% населения), из них 4,2 млн (92%) — с СД 2 типа,

Соловьева Яна Алексеевна — врач-эндокринолог Роддома № 26 филиала ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, г. Москва, ул. Сосновая, д. 11. E-mail: divine-moon@rambler.ru

Демидов Николай Александрович (автор для переписки) — к. м. н., врач-эндокринолог ГБУЗ «ГБ г. Московский ДЗМ». 108811, Россия, г. Московский, мкр. 3, д. 7. eLIBRARY.RU SPIN: 7715-4508. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>. Scopus Author ID: 57207982218. E-mail: nicolay13@mail.ru





256 тыс. (6%) — с СД 1 типа и 90 тыс. (2%) — с другими типами СД, в том числе с гестационным СД (8006 женщин) [2].

Самыми частыми последствиями СД являются системные сосудистые осложнения: нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей, — которые могут приводить к смерти либо инвалидизации пациента.

Основной путь профилактики осложнений СД — это достижение и длительное поддержание целевых показателей гликемического контроля. Исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) впервые обнаружило связь частоты диабетических осложнений у пациентов с СД 1 типа и степени контроля углеводного обмена на протяжении длительного времени [3]. Показана также важность частоты измерения уровня гликемии для достижения лучших результатов интенсивной инсулинотерапии. Согласно результатам многочисленных исследований, уровень HbA1c значимо улучшается с увеличением частоты самоконтроля (СК) содержания глюкозы в крови независимо от типа СД или вида сахароснижающей терапии [3–5].

СК уровня глюкозы в крови — это система обучения и принятия решений, основанная на постоянной оценке показателей гликемии пациентами или членами их семей. На основе показателей гликемии обученный пациент должен принять решение об изменении дозы инсулина, режима питания, физической активности или проведении других мероприятий, направленных на безопасное достижение целевых параметров гликемического контроля, установленных совместно с лечащим врачом [6].

Таким образом, СК гликемии является одним из важнейших инструментов достижения целевых показателей гликемического контроля, основой комплекса обучающих мероприятий,

предназначенных для подготовки пациента к самостоятельному решению тех многочисленных задач, которые ставит перед ними жизнь с СД. СК позволяет пациентам стать активными участниками лечебного процесса, формируя ответственность за его результаты, способствует большей приверженности к соблюдению рекомендаций [7].

В последние годы активно развиваются технологии непрерывного мониторинга уровня глюкозы. Специальный сенсор, который устанавливается на кожу и оценивает концентрацию глюкозы в тканевой жидкости подкожно-жировой клетчатки, передает информацию на принимающее устройство в непрерывном или флеш-режиме (при непосредственном поднесении к сенсору). Суточный мониторинг дает дополнительные сведения о трендах колебания уровня глюкозы и позволяет более точно оценить его динамику как в течение дня, так и изо дня в день.

Чаще всего непрерывный мониторинг гликемии проводится пациентам, получающим инсулинотерапию и имеющим высокий риск гипогликемии и/или высокую вариабельность гликемии. Информация, полученная с помощью систем суточного мониторинга концентрации глюкозы, при правильном использовании способствует безопасному достижению целевых показателей гликемического контроля с минимизацией риска гипогликемических состояний [8–11].

Частота измерения уровня гликемии индивидуальна и зависит от типа СД, получаемой терапии и степени достижения целевых показателей углеводного обмена. Ориентировочная частота СК, рекомендуемая для разных пациентов, сформулирована в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД [12].

В *таблице 1* представлена частота СК, рекомендованная для пациентов с СД 2 типа. Рекомендации для больных

Таблица 1 / Table 1

**Частота самоконтроля, рекомендованная для больных сахарным диабетом 2 типа, получающих различные виды терапии (адаптировано из [12])**  
**Self-control frequency recommended for patients with diabetes mellitus, type 2, who are on various therapies (modified from [12])**

Ситуации / Situations	Частота самоконтроля / Self-control frequency
В дебюте заболевания / Onset of disease	Не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 часа после еды, на ночь, периодически ночью)* / At least 4 times daily (fasting, 2 hours after meal, before bed, at night)*
При недостижении целевых уровней гликемического контроля / If target blood glucose level is not achieved	
<i>В дальнейшем в зависимости от вида сахароснижающей терапии / Then, depending on antihyperglycemic therapy</i>	
Интенсифицированная инсулинотерапия / Functional insulin therapy	Не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 часа после еды, на ночь, периодически ночью)* / At least 4 times daily (fasting, 2 hours after meal, before bed, at night)*
Пероральная сахароснижающая терапия, и/или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1, и/или базальный инсулин / Oral antihyperglycemic therapy, or/and GLP-1 receptor agonists, and/or basal insulin	Не менее 1 раза в сутки в разное время +1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю*; возможно уменьшение частоты при использовании только препаратов с низким риском гипогликемии / At least once daily at different times + 1 glucose profile (at least 4 times daily) weekly*; measurements can become less frequent where medications with low hypoglycaemia risk are used
Готовые смеси инсулина / Ready-to-use insulin preparations	Не менее 2 раз в сутки в разное время +1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю* / At least twice daily at different times + 1 glucose profile (at least 4 times daily) weekly*
Диетотерапия / Diet therapy	Не менее 1 раза в неделю в разное время суток / At least once weekly at different times

\* Дополнительно перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию и после ее лечения, при сопутствующих заболеваниях, если предстоят какие-то действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного средства или управление сложными механизмами).

\* Additional measurement prior to and after physical exercises; if hypoglycaemia is suspected and after hypoglycaemia treatment; in co-morbidities; in case of planned operations potentially dangerous for the patients and wider public (e.g. driving or sophisticated mechanism operation).

СД 1 типа не отличаются от таковых для больных СД 2 типа, получающих интенсифицированную инсулинотерапию.

Общий принцип, заложенный в рекомендации по частоте СК, предполагает, что чем хуже показатели углеводного обмена и чем сложнее проводимая терапия, тем чаще пациент должен измерять уровень глюкозы в крови. При этом у одного и того же пациента частота СК может различаться в разные периоды жизни в зависимости от обстоятельств. Тяжелый стресс, сопутствующие заболевания (особенно протекающие с выраженным воспалением и/или повышением температуры тела либо выраженным болевым синдромом), появление гипогликемических состояний, смена вида деятельности либо образа жизни может потребовать увеличения частоты измерения уровня глюкозы.

В реальной жизни необходимая частота СК достигается достаточно редко, что связано со многими причинами, такими как недостаточная информированность пациентов о мероприятиях, необходимых для контроля течения заболевания, низкая приверженность к СК и к лечению СД, проблемы с обеспечением тест-полосками и т. п.

«Золотым стандартом» СК гликемии в современном мире является использование портативных приборов индивидуального пользования (глюкометров). На рынке представлен большой ассортимент глюкометров с различными потребительскими свойствами.

По принципу измерения уровня глюкозы в крови глюкометры подразделяются на фотометрические и электрохимические. В фотометрических глюкометрах ферменты, нанесенные на тест-полоску, взаимодействуя с глюкозой крови, изменяют цвет тестовой зоны тест-полоски пропорционально уровню гликемии. Эти изменения регистрируются с помощью спектрометра. Чем ярче цвет, тем выше уровень глюкозы.

В большинстве электрохимических систем измеряется сила тока, возникающая в ходе химической реакции между ферментом тестовой зоны и глюкозой крови.

Основные ферменты, применяющиеся в глюкометрах, — глюкозооксидаза и глюкозодегидрогеназа.

Современные глюкометры, разрешенные к использованию в РФ, должны соответствовать стандарту точности ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Этот стандарт предполагает, что для концентрации глюкозы  $< 5,55$  ммоль/л ( $< 100$  мг/дл) 95% результатов должны находиться в пределах  $\pm 0,83$  ммоль/л ( $\pm 15$  мг/дл), а для концентрации глюкозы  $\geq 5,55$  ммоль/л ( $\geq 100$  мг/дл) — в пределах  $\pm 15\%$ . Кроме того, 99% измеренных значений глюкозы должны находиться внутри зон А и В согласованной сетки ошибок Паркс.

СК гликемии с использованием современных моделей глюкометров позволяет комфортно и безопасно достигнуть целей лечения, снизить риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений и увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с СД [13].

Современные глюкометры могут иметь дополнительные возможности для анализа полученных данных, реализованные с помощью технологий переноса данных на компьютер с последующей их обработкой с применением специализированного программного обеспечения. Кроме того, в последнее время многие производители разрабатывают приложения для мобильных платформ: смартфонов, планшетов и карманных ПК, способных отслеживать состояние здоровья и самочувствие людей с учетом в том числе и показателей гликемии.

Примером современных тест-систем (глюкометров) для проведения СК уровня глюкозы в крови являются тест-сис-

темы SelfyCheck Regular и SelfyCheck Prim, предназначенные для индивидуального пользования.

Данные тест-системы используются больными СД для самостоятельного определения уровня глюкозы в свежей цельной капиллярной крови, взятой из пальца, ладони, плеча и предплечья в домашних условиях и при нахождении в медицинской организации.

Глюкометр SelfyCheck Regular применяется совместно с тест-полосками SelfyCheck Regular, а глюкометр SelfyCheck Prim — с тест-полосками SelfyCheck Prim.

Для прокола кожи в точке взятия пробы крови используется автоматическая ручка для прокалывания (с наконечником AST) с установленным стерильным ланцетом SelfyCheck однократного применения.

Определение глюкозы в пробе крови основано на измерении электрических токов, вызванных реакцией глюкозы с ферментом на тест-полоске SelfyCheck Regular или SelfyCheck Prim.

После введения тест-полоски в тестовое гнездо глюкометра система подносится к пробе крови свободным концом тест-полоски. Кровь автоматически втягивается в канал для абсорбции, где происходит реакция. В ходе реакции образуется электрический ток. Система считывает значение силы тока, полученное при протекании реакции между ферментом и глюкозой в пробе крови в реакционном пространстве тест-полоски, и рассчитывает концентрацию глюкозы в крови по предустановленному алгоритму встроенной в глюкометр программы. Величина силы тока зависит от концентрации глюкозы в крови. Результат измерения отображается на дисплее.

Основные характеристики тест-систем SelfyCheck Regular и SelfyCheck Prim отражены в *таблице 2*.

Обе тест-системы характеризуются высокой скоростью получения результата при тестировании (5 с), при этом используется минимальный объем капли крови (0,5 мкл).

Точность обеих тест-систем SelfyCheck соответствует требованиям стандарта ISO 15197:2013 (ГОСТ Р ИСО 15197-2015).

Тест-системы не требуют ручного кодирования. Кодирование — это процесс, при котором пользователь вводит в глюкометр информацию (код), отражающую специфические свойства реактива, зависящие от особенностей каждой произведенной партии тест-полосок. Кодирование глюкометра производится перед началом использования каждой новой упаковки тест-полосок, при этом ошибки, допущенные при введении кода в прибор, могут значительно повлиять на точность измерения.

Пациенты нередко допускают ошибки в установке кода тест-полосок, что может приводить к погрешности измерений уровня глюкозы в крови в сторону завышения или занижения показателя [14]. Тест-системы SelfyCheck, в которых применяется при определении уровня глюкозы в крови автокодирование, позволяют избежать подобных ошибок.

В случае получения при тестировании очень высокого значения уровня гликемии включается дополнительный сигнал «Кетоновое предупреждение». Он служит для того, чтобы рекомендовать пациенту в данной ситуации определить уровень кетонов мочи. Своевременное выявление повышенного уровня кетонов в моче свидетельствует о появлении кетоацидоза, который может быть первым этапом развития кетоацидотической комы. Появление на экране глюкометра вышеописанной информации — это основание для обращения за медицинской помощью.

Глюкометры SelfyCheck Regular и SelfyCheck Prim имеют встроенные функции звукового напоминания, а также

**Основные характеристики глюкометров SelfyCheck Regular и SelfyCheck Prim**  
Key features of SelfyCheck Regular and SelfyCheck Prim blood glucose meters

Характеристики / Features	Модель: TD-4287 / Model: TD-4287 SelfyCheck Regular	Модель: TD-4183 / Model: TD-4183 SelfyCheck Prim
Источник питания / Power supply	Литиевая батарея на 3В размером CR2032 / 3V lithium battery CR2032	Алкалиновая батарея 1,5В тип AAA / 1.5V AAA alkaline battery
Дисплей / Display	Жидкокристаллический дисплей, подсветка отсутствует / LCD display, no backlight	Жидкокристаллический дисплей, белая подсветка / LCD display, white backlight
Память / Memory	150 измерений с датой и временем / 150 measurements, data and time stamped	1000 результатов измерений с датой и временем / 1,000 measurements, data and time stamped
Тип фермента / Enzyme	GOD (глюкозооксидаза) / GOD (glucose oxydase)	GDH-FAD (глюкозодегидрогеназа-флави-надениндинуклеотид) / GDH-FAD (glucose dehydrogenase-flavin adenine dinucleotide)
Время анализа / Analysis duration	5 с / 5 s	5 с / 5 s
Единицы измерения / UOM	ммоль/л или мг/дл / mmol/L or mg/dL	ммоль/л или мг/дл / mmol/L or mg/dL
Диапазон измерений / Range	1,1–33,3 ммоль/л (20–600 мг/дл) / 1.1–33.3 mmol/L (20–600 mg/dL)	1,1–36,1 ммоль/л (20–650 мг/дл) / 1.1–36.1 mmol/L (20–650 mg/dL)
Разрешающая способность (шаг измерения) / Resolution (measurement interval)	0,1 ммоль/л (1 мг/дл) / 0.1 mmol/L (1 mg/dL)	0,1 ммоль/л (1 мг/дл) / 0.1 mmol/L (1 mg/dL)
Объем пробы / Sample volume	0,5 мкл / 0.5 µl	0,5 мкл / 0.5 µl
Стандарт точности / Accuracy standard	ISO 15197:2013 (ГОСТ Р ИСО 15197-2015) / ISO 15197:2013 (GOST R ISO 15197-2015)	ISO 15197:2013 (ГОСТ Р ИСО 15197-2015) / ISO 15197:2013 (GOST R ISO 15197-2015)
Уровень гематокрита / Hematocrit level	30–55%	35–60%
Потребляемая мощность / Input power	14,12 мВт / 14.12 mW	157,08 мВт / 157.08 mW
Габаритные размеры / Dimensions	28,14 × 103,43 × 15,1 (±0,3) мм / mm	52,3 × 90,3 × 18,0 (±0,3) мм / mm
Масса (с элементом питания) / Weight (with battery)	30 г (±15%)	57,4 г (±15%)
Время установления рабочего режима / Operation mode set-up	5 с / 5 s	5 с / 5 s
Дополнительные функции / Options	Автоматическое определение нанесения пробы. / Auto determination of sample application. Автоматический обратный отсчет времени реакции. / Auto countdown of reaction time. Автоматическое выключение через 2 минуты бездействия. / Auto shutoff after 2 min idle time. Предупреждение о нарушении температурного режима. / Temperature abuse alarm. Автоматическое определение вставки электрода / Auto determination of electrode insertion	Автоматическое определение наличия образца. / Auto determination of sample. Автоматический запуск обратного отсчета времени. / Auto countdown. Автоматическое отключение через 3 минуты бездействия. / Auto shutoff after 3 min idle time. Предупреждение о нарушении температурного режима / Temperature abuse alarm.

4 рабочих режима: обычный (General), измерение перед едой (AC), измерение после еды (PC) и тестовое измерение (QC), которое проводится с помощью набора специальных растворов с низкой, нормальной и высокой концентрацией глюкозы. Целесообразность использования особого режима для тестирования прибора с применением контрольных растворов обусловлена тем, что данный результат не будет записан в память прибора наряду с другими измерениями гликемии и не повлияет на последующий анализ показателей гликемического контроля.

Глюкометр SelfyCheck Prim дополнительно оборудован выталкивателем тест-полоски, который позволяет удалять

использованную полоску после проведенного теста без контакта с ней. Механическое извлечение использованной тест-полоски помогает соблюдению гигиенических правил при проведении тестирования, так как исключается контакт с биологическим материалом. Кроме того, данная функция облегчает удаление тест-полоски из глюкометра для людей с нарушениями мелкой моторики.

Дополнительным преимуществом глюкометра SelfyCheck Prim является наличие подсветки экрана и места введения тест-полоски, что значительно облегчает проведение тестирования в условиях недостаточной освещенности и у пациентов со сниженным зрением.

Глюкометры SelfyCheck Regular и SelfyCheck Prim могут применяться для СК гликемии пациентами с СД 1 и 2 типа. При этом SelfyCheck Regular имеет более компактные размеры, значительно меньшую массу и гораздо меньшее время перехода в рабочий режим, что может быть основанием для рекомендации преимущественного использования данного глюкометра у больных СД 1 типа. Глюкометр SelfyCheck Prim, имеющий экран большого размера с крупными цифрами, рекомендуется для больных СД 2 типа и больных СД 1 типа со сниженным зрением.

Полученный при проведении СК с помощью глюкометра SelfyCheck результат может отличаться от реального содержания глюкозы в капиллярной крови пациента в следующих ситуациях:

- 1) проверяемая кровь была получена из пальца с помощью интенсивного нажатия и поэтому содержит тканевую жидкость;
- 2) срок годности тест-полосок истек (срок годности составляет 21 месяц от даты изготовления либо 6 месяцев со дня вскрытия контейнера);
- 3) тест-полоски хранились при ненадлежащей температуре или влажности (надлежащая температура хранения от +2 °С до +30 °С, не более 85% относительной влажности);
- 4) дезинфицирующее средство, используемое при предварительной дезинфекции места взятия пробы крови, испарилось с кожи не полностью и попало в образец крови;
- 5) в месте прокола пальца на коже находились остатки пищи либо химические вещества, способные повлиять на результат измерения;
- 6) показатели АД пациента слишком низкие или слишком высокие;
- 7) уровень гематокрита ниже 35% либо выше 60%;

- 8) высокое содержание в крови эндогенных веществ (билирубина, мочевой кислоты, глутатиона, триглицеридов) либо медикаментозных химических соединений;
- 9) пациент обезвожен в результате диабетического кетоацидоза, или находится в состоянии гиперосмолярной комы, шока, или имеет декомпенсированную сердечную недостаточность IV класса по шкале New York Heart Association.

Тест-системы SelfyCheck Regular и SelfyCheck Prim демонстрируют низкую вероятность интерференции с различными веществами эндогенного и экзогенного происхождения, концентрация которых может быть по разным причинам повышена в крови пациента (табл. 3).

Программное обеспечение для персонального компьютера SelfyCheck Diabetes Management System позволяет скачивать показания прибора, сохранять их в системе SelfyCheck Diabetes Management System и затем анализировать с помощью графических и прочих инструментов. Благодаря информации, получаемой в результате анализа данных в системе SelfyCheck Diabetes Management System, пациенты и врачи смогут более качественно оценивать динамику колебаний уровня глюкозы в крови.

Устройство подключается к компьютеру с помощью стандартного мини-USB кабеля.

Программное обеспечение для анализа данных может служить для:

- 1) быстрого получения информации об уровне глюкозы в крови пациента;
- 2) более глубокого понимания тенденций изменения содержания глюкозы;
- 3) динамического наблюдения за изменениями уровня гликемии пациента;
- 4) формирования базы пациентов и показателей их гликемического контроля;

Таблица 3 / Table 3

### Вещества и их концентрации, превышающие допустимый предел и вызывающие интерференцию Substances and their concentrations that excess acceptable limit and cause interference

Вещества / Substances	Предельно допустимая концентрация (мг/дл) Regular / Maximum acceptable concentration (mg/dL) Regular	Предельно допустимая концентрация (мг/дл) Prim / Maximum acceptable concentration (mg/dL) Prim	Терапевтический/нормальный диапазон концентрации/верхний предел (мг/дл) / Therapeutic/normal concentration range/upper limit (mg/dL)
Парацетамол (Ацетаминофен) / Paracetamol (Acetaminophen)	> 6,25	> 6,25	0,45–3
Аскорбиновая кислота (витамин С) / Ascorbic acid (Vitamin C)	> 5	> 5	2
Билирубин (несвязанный) / Bilirubin (free)	–	> 20	0–2
Допамин / Dopamine	> 1,25	> 1,25	0,03
Леводопа / Levodopa	> 1,4	> 0,7	0,02–0,28
Метилдопа / Methyl dopa	> 1,25	> 1,875	0,1–0,5
Восстановленный глутатион / Reduced glutathione	> 30	> 30	24,25–32,2
Толазамид / Tolazamidum	> 12,5	> 12,5	2–2,5
Мочевая кислота / Uric acid	> 10	> 10	2–8
Галактоза / Galactose	> 250	> 250	< 5
Маннитол / Mannitol	–	> 5000	0,0128
Манноза / Mannose	> 250	> 125	1,15
Триглицериды / Triglycerids	> 3000	> 3000	30–300



- 5) выявления временных промежутков, в которые гликемия отличается от целевых значений;
- 6) акцентирования внимания пациента на состоянии его гликемического профиля и мотивации его на достижение целей гликемического контроля;
- 7) распечатки результатов СК для информирования лечащего врача;
- 8) дистанционной оценки уровня гликемии пациента;
- 9) использования распечатанных результатов СК гликемии в качестве отчетных документов в медицинских картах и историях болезни.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The 9<sup>th</sup> edition of the IDF Diabetes Atlas. 2019. URL: <https://diabetesatlas.org/en/resources/> (дата обращения — 30.01.2020).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019; 22(2S): 4–61. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Zheleznyakova A.V. Atlas of Diabetes register in Russian Federation, status 2018. Diabetes Mellitus. 2019; 22(2S): 4–61. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12208
3. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group; Nathan D.M., Zinman B., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S. et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). Arch. Intern. Med. 2009; 169(14): 1307–16. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.193
4. Miller K.M., Beck R.W., Bergenstal R.M., Goland R.S., Haller M.J., McGilllet J.B. et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. Diabetes Care. 2013; 36(7): 2009–14. DOI: 10.2337/dc12-1770
5. Healy S.J., Dungan K.M. Monitoring glycemia in diabetes. Med. Clin. N. Am. 2015; 99(1): 35–45. DOI: 10.1016/j.mcna.2014.08.017
6. Анциферов М.Б., Котешкова О.М. Самоконтроль как фактор управления сахарным диабетом. Московская медицина. 2016; S1(12): 76. [Antsiferov M.B., Koteschkova O.M. Self-Check as a factor of diabetes mellitus management. Moscow Medicine. 2016; S1(12): 76. (in Russian)]
7. Барсуков И.А., Демина А.А. Новые технологии в управлении сахарным диабетом: от теории — к практике. Consilium Medicum. 2018; 4(20): 24–8. [Barsukov I.A., Demina A.A. New technologies in diabetes mellitus management: from theory to practice. Consilium Medicum. 2018; 4(20): 24–8. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.4.24-28
8. Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Демидов Н.А. Использование персональных систем непрерывного мониторинга гликемии

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование тест-систем SelfyCheck Regular и SelfyCheck Prim — это быстрый, точный и эффективный метод осуществления самоконтроля (СК) гликемии для больных СД с дополнительной возможностью анализа полученных данных с помощью специального программного обеспечения, что может повысить скорость и качество оценки информации как для пациента, так и для врача, и тем самым увеличить эффективность СК.

Глюкометры SelfyCheck Regular и SelfyCheck Prim могут эффективно использоваться для проведения СК гликемии у больных СД 1 и 2 типа.

у пациентов с сахарным диабетом на инсулине. Фарматека. 2019; 4(26): 89–95. [Antsiferov M.B., Koteschkova O.M., Demidov N.A. The use of personal systems for continuous monitoring of glycemia in diabetic patients on insulin. Farmateka. 2019; 26(4): 89–95. (in Russian)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.4.89-95

9. Пашкова Е.Ю., Аметов А.С., Демидов Н.А. Клиническая значимость непрерывного мониторинга глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, находящихся на инсулинотерапии. Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение. 2018; 1(22): 50–7. [Pashkova E.Yu., Ametov A.S., Demidov N.A. Clinical significance of continuous glucose monitoring in diabetic patients on insulin therapy. Endocrinology: News, Opinions, Training. 2018; 1(22): 50–7. (in Russian)]
10. Балберова М.А., Потанов П.А. Контроль глюкозы крови в реальной клинической практике. Терапевт. 2019; 12: 10–19. [Balberova M.A., Potapov P.A. Blood glucose control in real clinical practice. Therapist. 2019; 12: 10–19. (in Russian)]. DOI: 10.33920/med-12-1912-01
11. Danne T., Nimri R., Battelino T., Bergenstal R.M., Close K.L., DeVries J.H. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2017; 40(12): 1631–40. DOI: 10.2337/dc17-1600
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019; S1–1(22): 1–144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Diabetes Mellitus. 2019; S1–1(22): 1–144. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM221S1
13. Шацкая О.А., Кухоренко С.С. Роль самоконтроля гликемии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом. Медицинский совет. 2017; 11: 166–9. [Shatskaya O.A., Kukharenko S.S. Glycaemia self-control role in prevention of cardiovascular diseases in diabetes mellitus patients. Medical Council. 2017; 11: 166–9. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-166-169
14. Raine C.H., Schrock L.E., Edelman S.V., Mudaliar S.R.D., Zhong W., Proud L.J. et al. Significant insulin dose errors may occur if blood glucose results are obtained from miscoded meters. J. Diabetes Sci. Technol. 2007; 1(2): 205–10. DOI: 10.1177/193229680700100211

Поступила / Received: 18.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 14.04.2020

# Система флеш-мониторирования глюкозы в клинической практике ведения пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Т.Ю. Демидова, В.В. Титова, В.О. Неудахина

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** рассмотреть возможности метода флеш-мониторирования глюкозы (ФМГ) на примере литературных данных и собственных клинических наблюдений.

**Основные положения.** Проблема сахарного диабета (СД) в современном мире не теряет актуальности. Постоянный контроль гликемии является основным фактором, способствующим управляемому течению заболевания. Наиболее привычен самоконтроль гликемии с помощью глюкометра, но он имеет ряд недостатков, основной из которых — невозможность выявить периоды скрытой гипогликемии и оценить полную картину колебаний уровня глюкозы в крови в течение суток. В связи с этим все большую популярность в клинической практике приобретает метод непрерывного мониторинга гликемии, который позволяет максимально индивидуализировать терапию СД и вовремя скорректировать ее при необходимости. Относительно недавно был введен в практику метод ФМГ. Ряд исследований, посвященных сравнению эффективности ФМГ и стандартного самоконтроля глюкометром и оценке уровня гликированного гемоглобина, проведенных в последние годы, доказывает большую эффективность метода ФМГ. Мы приводим три клинических примера пациентов с СД 1 типа для иллюстрации эффективности ФМГ в реальной клинической практике.

**Заключение.** Анализ полученных результатов ФМГ у трех пациентов наглядно показывает преимущества его использования. Но необходимо отметить, что для сохранения длительной положительной динамики рекомендуется непрерывное применение ФМГ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, флеш-мониторирование глюкозы, непрерывное мониторирование глюкозы, вариабельность гликемии, самоконтроль гликемии, глюкометр, амбулаторный гликемический профиль, FreeStyle Libre.

**Вклад авторов:** Демидова Т.Ю. — разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации; Титова В.В. — получение данных флеш-мониторирования, анализ полученных данных; Неудахина В.О. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Титова В.В., Неудахина В.О. Система флеш-мониторирования глюкозы в клинической практике ведения пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Доктор.Ру. 2020; 19(2): 33–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-33-39

## Flash Glucose Monitoring in Clinical Management of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

T.Yu. Demidova, V.V. Titova, V.O. Neudakhina

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 4 Shkulev St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 109263

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To describe the potential of flash glucose monitoring (FGM) by reviewing data in the literature and the authors' own clinical observations.

**Key Points:** Diabetes mellitus (DM) remains a challenging issue. Continuous glycemic monitoring is the main factor in getting the course of this disease under control. The most common method is self-monitoring using a glucose meter. This has, however, a number of disadvantages, the greatest of which is its failure to detect episodes of latent hypoglycemia and assess actual daily blood glucose level fluctuations. Therefore, continuous glycemic monitoring is becoming increasingly popular in clinical practice. This method helps in providing DM patients with treatments that are tailored as much as possible to specific patient characteristics and adjusting these interventions when necessary. Fairly recently, FGM has been introduced into clinical practice. A number of studies conducted over the past years, which were designed to compare the effectiveness of FGM and conventional blood glucose self-monitoring using glucose meters, and to evaluate glycosylated hemoglobin levels, showed that FGM is a more effective option. This paper describes three clinical cases of type 1 DM to illustrate the effectiveness of FGM.

**Conclusion:** Analysis of FGM data obtained from three patients clearly demonstrates the advantages of this method in clinical practice. It should be noted, however, that in order to maintain positive results over time, FGM should be used continuously.

Демидова Татьяна Юльевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 109263, Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>. Scopus Author ID: 7003771623. E-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

Титова Виктория Викторовна (автор для переписки) — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 109263, Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7864-2910. E-mail: [meteora-vica@mail.ru](mailto:meteora-vica@mail.ru)

Неудахина Вероника Олеговна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 109263, Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0809-0429>. E-mail: [NeudakhinaVeronika@yandex.ru](mailto:NeudakhinaVeronika@yandex.ru)



*Keywords:* diabetes mellitus, flash glucose monitoring, continuous glucose monitoring, glycemic variability, self-monitoring of blood glucose, glucose meter, ambulatory glycemic profile, FreeStyle Libre.

**Contribution:** Demidova, T.Yu. — study design, approval of the manuscript for publication; Titova, V.V. — collection and the flash monitoring data analysis; Neudakhina, V.O. — thematic publications reviewing, assistance in writing the final manuscript.

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

**For citation:** Demidova T.Yu., Titova V.V., Neudakhina V.O. Flash Glucose Monitoring in Clinical Management of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Doctor.Ru.* 2020; 19(2): 33–39. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-33-39

**П**роблема СД в современном мире не теряет актуальности и распространяется все шире. У людей с СД 1 типа (СД1) хороший гликемический контроль имеет большое значение для снижения риска острых и хронических осложнений. Частый мониторинг уровня глюкозы в крови позволяет корректировать терапию инсулином для улучшения метаболического контроля и добиться почти нормальных концентраций глюкозы в крови.

Постоянный контроль гликемии является основным фактором, способствующим управляемому течению заболевания. Самоконтроль гликемии с помощью глюкометра — общепринятый метод. Но он имеет ряд ограничений, включая недостаточный контроль variability гликемии и гипергликемических или гипогликемических эпизодов, особенно уровней глюкозы в крови после приема пищи и в ночное время, так как контроль осуществляется с перерывами, в основном в дневное время. Кроме того, пациенты производят самоконтроль гликемии недостаточно часто, т. к. необходимо делать прокол пальца, а это болезненно и занимает какое-то время. Дневники самоконтроля больные часто не ведут.

Уровень HbA1c — стандарт оценки компенсации СД, но и этот критерий не идеален. На его концентрацию могут влиять различные факторы, например анемия [1] или гемоглобинопатия [2]. Но главный недостаток в том, что уровень HbA1c не отражает степень variability гликемии, поскольку является интегральным показателем средней гликемии за 3 месяца [3].

Исследования показали, что высокая variability содержания глюкозы в крови, особенно до и после приема пищи, связана с повышенным риском осложнений, вызванных СД [4–6]. В связи с этим все большую популярность в клинической практике приобретает метод непрерывного мониторинга гликемии (НМГ), который позволяет максимально индивидуализировать терапию СД и вовремя скорректировать ее при необходимости.

НМГ — метод регистрации изменений концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости, при котором результаты фиксируются с очень небольшими промежутками (не более 5 мин) на протяжении длительного времени (более суток) [7]. Инновационные технологические устройства для НМГ предоставляют пациентам новые возможности для улучшения гликемического контроля и качества жизни. Приборы для НМГ показывают уровни глюкозы в реальном времени (значения автоматически отображаются каждые 1–5 мин), а также скорость их изменения и тренды содержания глюкозы.

Однако между плазмой и интерстициальной жидкостью существует «время задержки», следовательно, значения глюкозы в интерстиции не соответствуют точно концентрациям глюкозы в крови, что может привести к потере точности, особенно во время быстрых изменений гликемии.

В системах НМГ в реальном времени сигналы тревоги могут быть запрограммированы в случае, если значения глюкозы ниже или выше целевого диапазона. Эта функция

особенно полезна для обнаружения неожиданной гипогликемии (например, во время сна).

FreeStyle Libre, первая система флеш-мониторирования глюкозы (ФМГ), представляет собой новый вариант мониторинга, который дешевле, чем доступные системы НМГ. FreeStyle Libre — это система, состоящая из сенсора (датчика), практически безболезненно крепящегося на заднюю поверхность плеча, и ридера (сканера), который считывает данные с сенсора при его сканировании. Один сенсор работает 14 дней, он компактных размеров, не мешает при непрерывном ношении на руке, водонепроницаем. Ридер представляет простые и понятные графики с отображением гликемической картины у пациента — амбулаторного гликемического профиля. Данные об уровнях глюкозы хранятся 90 дней.

В отличие от приборов для НМГ система ФМГ не требует калибровки глюкометром благодаря технологии, позволяющей производить заводскую калибровку. Основные преимущества заводской калибровки перед пользовательской калибровкой глюкометром — устранение проколов пальцев, необходимых для измерения уровня глюкозы в крови, и предотвращение возможных ошибок в процессе калибровки (например, неподходящий момент, неправильное эталонное измерение из-за ошибки глюкометра, загрязненная кожа), которые могут привести к неточности измерения содержания глюкозы датчиком.

Другой особенностью, отличающей ФМГ от НМГ, является наличие данных об уровне глюкозы только по запросу; в системе ФМГ значения глюкозы не отображаются постоянно. Кроме того, тренды за предыдущие 8 ч можно увидеть на экране [8]. Как и в системах НМГ, тренд изменения уровня глюкозы обозначен стрелкой, но в отличие от них сигналов тревоги нет, когда определенные значения глюкозы выше или ниже целевого диапазона.

Ряд исследований, посвященных сравнению эффективности ФМГ и стандартного самоконтроля глюкометром и оценке уровня HbA1c, проведенных в последние годы, доказывает большую эффективность метода ФМГ.

При использовании ФМГ продолжительность гипогликемии (< 3,9 ммоль/л) сокращается на 38% без изменения общей суточной дозы инсулина [9]. Содержание глюкозы дольше находится в целевом диапазоне, при этом variability гликемии уменьшается.

В Испании проводилось перекрестное исследование, посвященное сравнению эффективности стандартного контроля гликемии и ФМГ с помощью устройства FreeStyle Libre и экономических затрат на них. В исследование включены 23 пациента с СД1, их средний возраст — 35,4 года. Мониторинг с помощью системы FreeStyle Libre имеет среднегодовую стоимость на пациента в 4 раза выше, чем традиционный метод. Уровень HbA1c был снижен на 5% ( $p = 0,024$ ), а уровень симптоматической гипогликемии — на 58,9% ( $p = 0,013$ ). Это определяет эффективность уменьшения

абсолютного риска гипогликемии на 23,2% и оправдывает большие экономические затраты на метод ФМГ, чем на традиционный [8].

В детском диабетическом отделении в Великобритании с 2017 по 2018 год также проводилось исследование преимуществ ФМГ: 52 ребенка с СД1 в возрасте 5–18 лет были научены пользоваться системой Freestyle Flash GM и наблюдались в течение 12 месяцев. Метаболические исходы и качество жизни до и после использования системы ФМГ оценивали с помощью анкеты диабета PedsQL 3.2. Концентрацию HbA1c измеряли до начала НМГ и через 3, 6 и 12 месяцев после него.

Результаты этого исследования показали, что технология ФМГ улучшает показатели качества жизни пациентов с СД1. Уровень HbA1c значительно снизился спустя 3 месяца использования ФМГ, но через 6 и 12 месяцев улучшение не сохранилось, что, вероятнее всего, связано с тем, что не все участники продолжали применять систему Freestyle в течение года [10].

В Саудовской Аравии в 2018 году проводилось проспективное исследование, в котором сравнивали качество контроля гликемии обычным глюкометром, требующим постоянных проколов пальца, и ФМГ. Датчики FreeStyle Libre были установлены 47 пациентам с СД1 в возрасте 17–21 года, ранее проводившим стандартный самоконтроль уровня глюкозы в крови глюкометром. Через 12 недель отмечено значительное уменьшение содержания HbA1c ( $p = 0,042$ ), числа гипогликемий ( $p = 0,001$ ), среднего уровня глюкозы в капиллярной крови ( $p = 0,004$ ), общей суточной дозы инсулина ( $p = 0,0001$ ), процентной доли болюсного введения инсулина ( $p = 0,0001$ ) и суточного потребления углеводов ( $p = 0,0001$ ) по сравнению с показателями до начала исследования. Отмечено также, что использование ФМГ снижает эмоциональную и поведенческую нагрузку на пациентов, связанную с наличием у них СД и необходимостью постоянного самоконтроля гликемии, и усиливает доверие к врачу [11].

Многие пациенты на фоне базис-болюсной инсулинотерапии имеют значительные колебания уровня гликемии как в течение суток, так и изо дня в день. Это затрудняет титрацию дозы инсулина и достижение целевого уровня гликемии. С помощью ФМГ создается возможность оценить истинные колебания гликемии в условиях повседневной жизни обследуемого. Постоянное определение уровня глюкозы в течение суток помогает выявить периоды скрытой гипогликемии, в т. ч. ночной, и верифицировать феномен «утренней зари» [12]. Такой параметр, как time in range — период нахождения в диапазоне целевых значений, — дает более достоверную информацию о контроле уровня гликемии по сравнению с определением концентрации HbA1c [13], что позволяет в большей степени индивидуализировать подход к лечению каждого пациента, вовремя провести коррекцию инсулинотерапии, когда она требуется, дать рекомендации по питанию.

Для больных ФМГ удобно тем, что нет необходимости в регулярной калибровке пользователем в отличие от более ранних устройств для НМГ. При ФМГ требуется производить «болезненные» проколы пальцев гораздо реже, чем при осуществлении контроля уровня глюкозы глюкометром.

Частое измерение концентрации глюкозы способствует тому, что пациенты реже находятся в состояниях гипо- и гипергликемии и улучшают свой средний уровень глюкозы благодаря коррекции терапии. На сенсорном экране ридера

больной в любое время может посмотреть данные за последние 8 часов, которые включают в себя текущий уровень глюкозы, а также тенденции и характер его изменения. С помощью суточных графиков возможно изучать картину изменения содержания глюкозы за прошедший день.

Помимо суточных профилей устройство для ФМГ дает возможность просмотреть отчеты за неделю (недельная сводка) и месяц (ежемесячная сводка), прандиальные профили — информацию о колебаниях содержания глюкозы в крови, потребляемых углеводах и дозах инсулина за «обычный» прием пищи на основании анализа всех записей о приеме пищи в заданном временном периоде.

Наиболее важен для оценки врачом отчет «особенности глюкозного профиля», он показывает уровни глюкозы на протяжении «обычного» дня на основании анализа всех дней в заданном периоде. В данном отчете дается оценка таких показателей, как вероятность гипогликемии, медиана уровня глюкозы и вариабельность ниже медианы. Опираясь на анализ этих данных, врач быстрее и более объективно может принять решение о коррекции инсулинотерапии и питания пациента, если они требуются, например при тенденции к ночной гипогликемии, для оценки которой рекомендуется использовать временной интервал от 14 до 28 дней непрерывного сбора данных.

Мы приводим три клинических примера пациентов с СД1 для иллюстрации эффективности ФМГ в реальной клинической практике.

*Пациент 1.* Мужчина 34 лет, страдает СД1 28 лет. Обратился с жалобами на покалывание в стопах, частое колебание уровня гликемии в течение суток, слабость, частое мочеиспускание, быструю утомляемость, жажду, сухость во рту.

*Диагноз:* Непролиферативная диабетическая ретинопатия. Диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек С1А3. Вторичная АГ 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4-й степени. Диабетическая дистальная полинейропатия, сенсомоторная форма.

Целевой уровень HbA1c < 7,0%.

Больному установлена инсулиновая помпа Accu-Chek Spirit Combo для непрерывного подкожного введения инсулина аспарт в базис-болюсном режиме. Гликемию пациент контролирует регулярно, в школе диабета обучался.

Для оценки особенностей суточного гликемического профиля и коррекции инсулинотерапии больному проведено ФМГ в течение 15 дней. Был задан целевой диапазон уровня гликемии от 4,8 до 9 ммоль/л. Среднее содержание глюкозы составило 7,6 ммоль/л. Уровень гликемии находился в пределах целевых значений всего 37% времени, превышал целевой диапазон 34% времени и уходил в гипогликемию 29% времени. Общее число гипогликемических состояний, зафиксированное в течение 15 дней, — 21.

После приема пищи (углеводы — 60 г) и инъекции 9 ЕД инсулина ультракороткого действия гликемия сохраняется в пределах целевых значений.

По графику суточных профилей глюкозы видно, что медиана уходит из целевого диапазона в гипогликемию в утренние часы, а повышение показателей глюкозы чаще всего отмечается днем.

Анализируя график «особенности глюкозного профиля» (рис. 1), мы видим, что у больного наблюдается тенденция к гипогликемии (вероятность выхода за допустимый нижний предел уровня глюкозы больше 50%), и вариабельность ниже медианы большую часть времени сохраняется



высокая, что затрудняет достижение медианного целевого уровня глюкозы без повышения риска гипогликемии. Медиана уровня глюкозы по сравнению с целевым значением (8,6 ммоль/л) тоже снижена. Эти данные свидетельствуют о том, что необходима коррекция инсулинотерапии.

Недельная сводка показывает тенденцию к повышению уровня глюкозы выше целевого в дневное время и гипогликемию в ночные и утренние часы (рис. 2).

После коррекции инсулинотерапии графики отражают концентрацию глюкозы у больного в пределах целевых значений большую часть времени, практически отсутствуют колебания глюкозы в гипо- и гипергликемию.

**Пациент 2.** Мужчина 32 лет, обратился с жалобами на общую слабость, утомляемость, чувство дискомфорта при глотании, сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание. Отметил снижение массы тела на 15 кг с ноября 2018 г. Диагностирован СД1, впервые выявленный. Получает лечение: инсулин ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином — по 4 ЕД, инсулин средней продолжительности действия перед сном — 8 ЕД, перед завтраком — 6 ЕД.

Целевой уровень HbA1c < 6,5%.

Для оценки особенностей суточного гликемического профиля и коррекции инсулинотерапии пациенту проведено ФМГ в течение 15 дней.

Рис. 1. Особенности профиля глюкозы пациента 1  
Fig. 1. Male patient 1 glucose profile characteristics

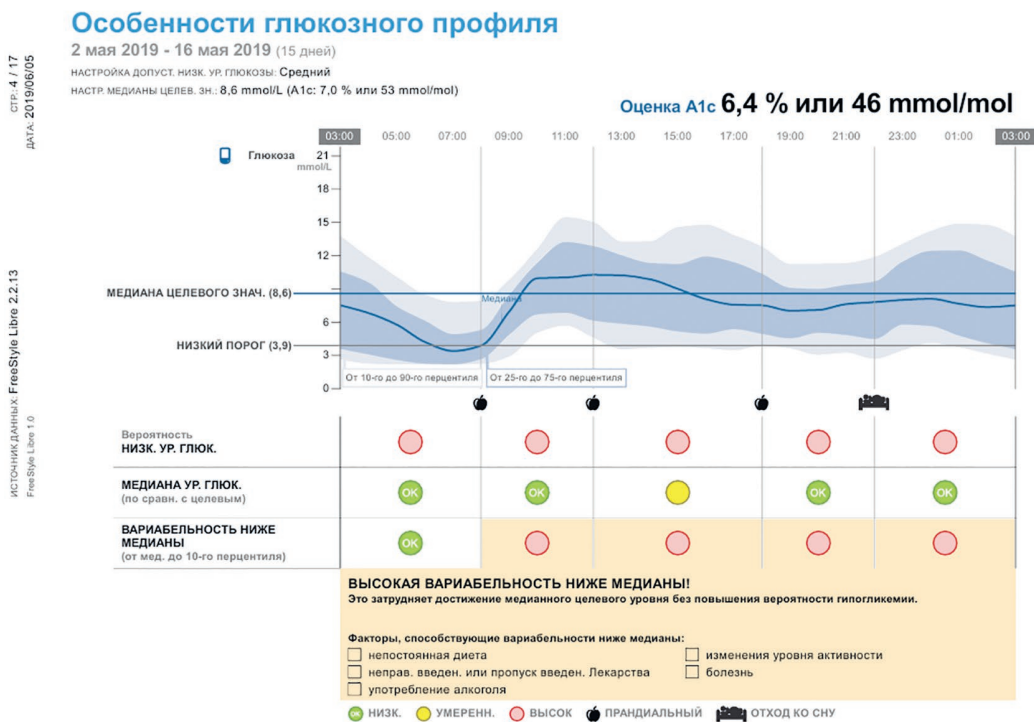
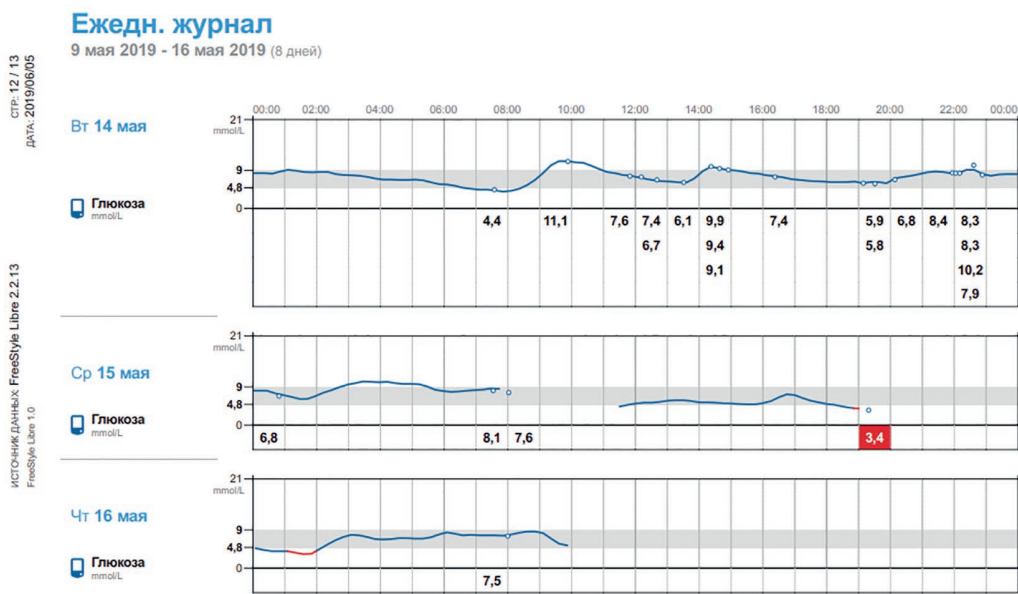


Рис. 2. Ежедневный журнал пациента 1  
Fig. 2. Male patient 1 daily diary



Был задан целевой диапазон уровня гликемии от 5 до 9 ммоль/л. Среднее содержание глюкозы — 6,3 ммоль/л. Уровень гликемии находился в пределах целевых значений 60% времени, превышал целевой диапазон 11% времени и уходил в гипогликемию 29% времени. Общее число гипогликемических состояний, зафиксированное в течение 15 дней, составило 18.

По графику суточных профилей гликемии видно, что медиана находится в целевом диапазоне практически все время, но в промежуток с 2 до 4 часов ночи наблюдается гипогликемия (рис. 3).

График «особенности глюкозного профиля» показывает, что у пациента наиболее вероятна гипогликемия в период

с 9 часов утра до 2 часов дня и с 12 до 4 часов ночи (вероятность выхода за допустимый нижний предел уровня глюкозы больше 50%) (рис. 4). Вариабельность ниже медианы не была высокой на протяжении всего периода мониторингования. Медиана уровня глюкозы на протяжении всего периода мониторингования находилась в пределах целевых значений (5–9 ммоль/л). Эти данные свидетельствуют, что у больного правильно подобрана и скорректирована получаемая им инсулинотерапия.

Недельная сводка говорит о том, что в целом уровень гликемии не выходит за пределы целевых значений. Иногда отмечаются невыраженная гипергликемия днем и гипогликемия в ночные часы, но средняя концентрация глюкозы за день остается в пределах целевых значений.

Рис. 3. Суточные профили глюкозы пациента 2

Fig. 3. Male patient 2 24-h glucose profiles

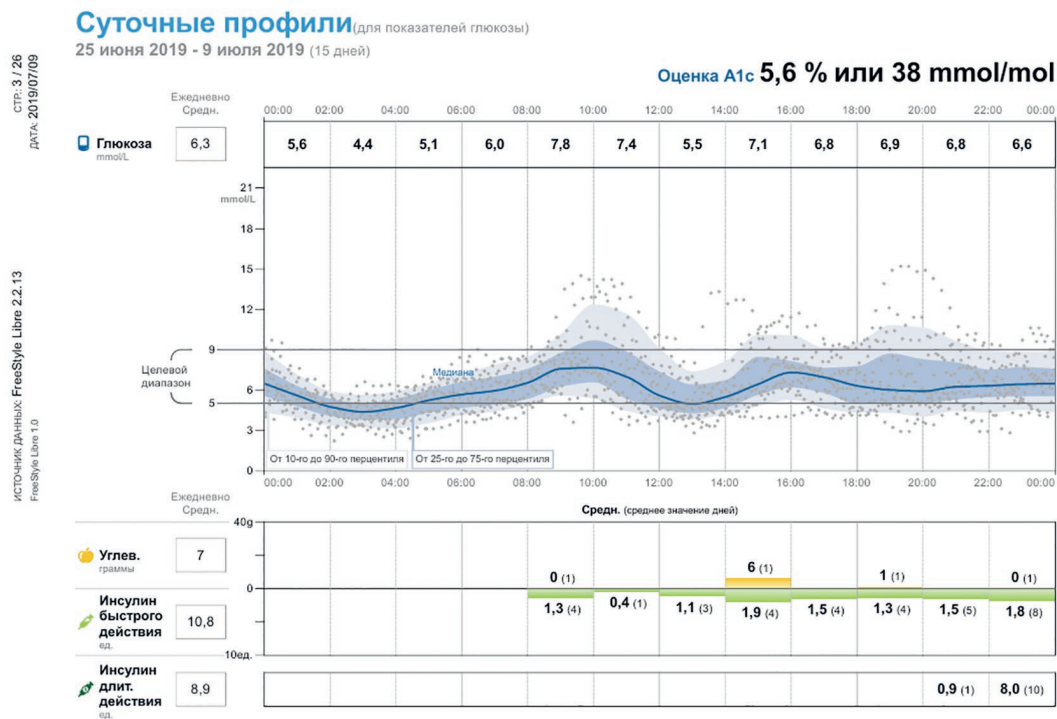
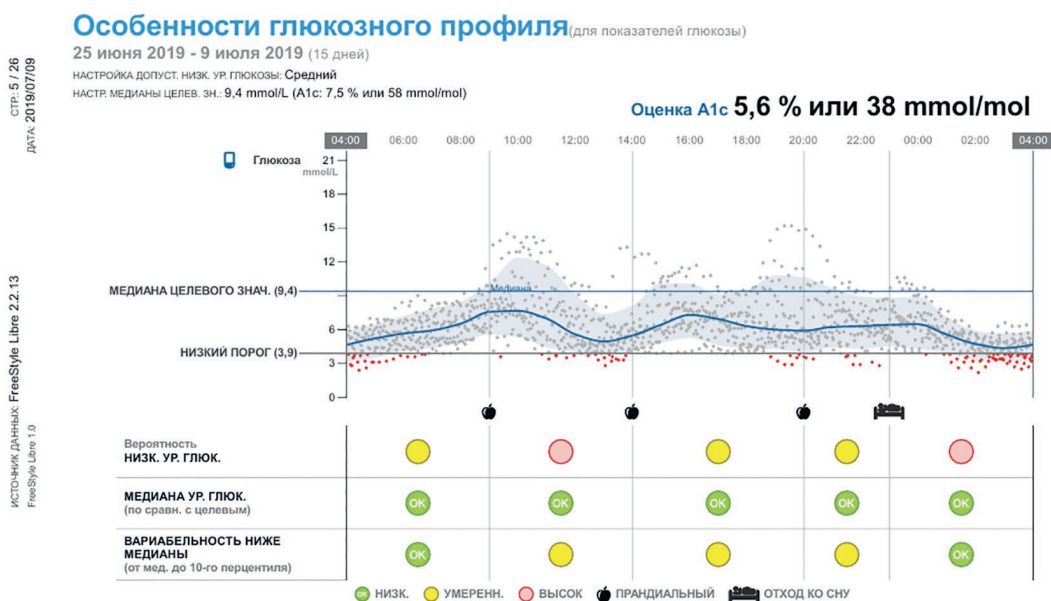


Рис. 4. Особенности профиля глюкозы пациента 2

Fig. 4. Male patient 2 glucose profile characteristics



**Пациентка 3.** Женщина 20 лет, страдает СД1 в течение 8 лет. Обратилась с жалобами на общую слабость, сухость во рту, жажду, боли в ногах, судороги в икроножных мышцах, частые гипогликемические состояния в течение последних 4 месяцев со снижением уровня гликемии менее 2 ммоль/л. У пациентки диагностирована диабетическая дистальная симметричная полинейропатия. Получает лечение: инсулин ультракороткого действия с помощью инсулиновой помпы.

Целевой уровень HbA1c < 6,5%.

Для оценки особенностей суточного гликемического профиля и коррекции инсулинотерапии пациентке проведено ФМГ в течение 15 дней.

Задан целевой диапазон уровня гликемии от 5 до 10 ммоль/л. Среднее содержание глюкозы — 9,5 ммоль/л. Уровень гликемии находился в пределах целевых значений 49% времени, превышал целевой диапазон 43% времени и уходил в гипогликемию 8% времени. Общее число

гипогликемических состояний, зафиксированное в течение 15 дней, составило 14.

По графику суточных профилей гликемии видно, что медиана находится в целевом диапазоне большую часть времени, но с 8 до 11 часов утра наблюдается гипергликемия (рис. 5).

Анализируя график «особенности глюкозного профиля», мы видим, что у больной наиболее вероятно гипогликемия в вечернее время (вероятность выхода за допустимый нижний предел уровня глюкозы больше 50%) (рис. 6). Медиана уровня глюкозы на протяжении всего периода мониторинга умеренно превышала целевые значения (5–10 ммоль/л). Полученные данные показывают, что у пациентки необходимо провести коррекцию инсулинотерапии.

Недельная сводка выявляет тенденцию к повышению уровня глюкозы выше целевого преимущественно в дневное время, нечастые периоды гипогликемии в вечерние часы. В ночное время концентрация глюкозы неустойчива,

Рис. 5. Суточные профили глюкозы пациентки 3  
Fig. 5. Female patient 3 24-h glucose profiles

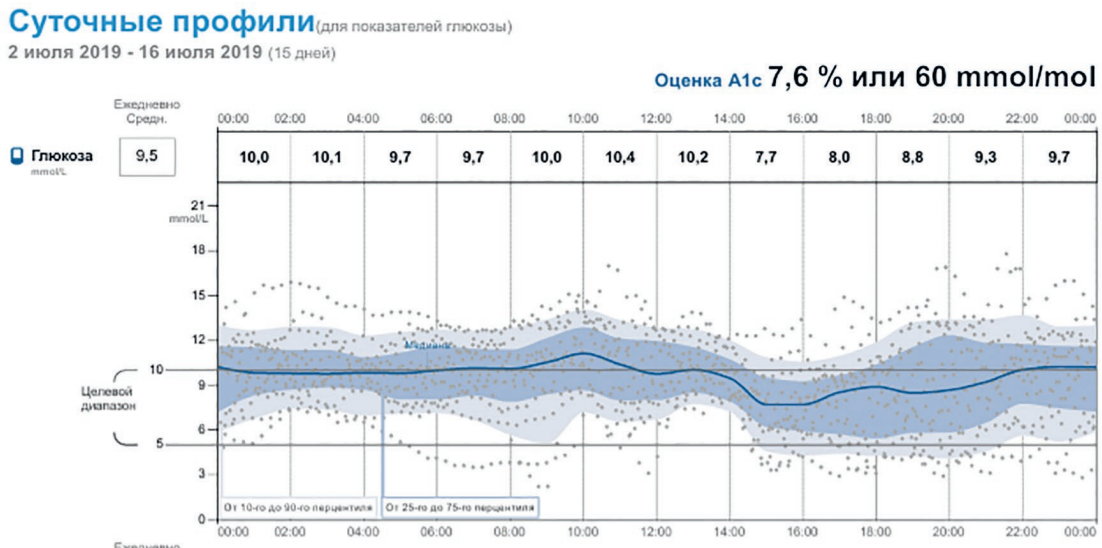
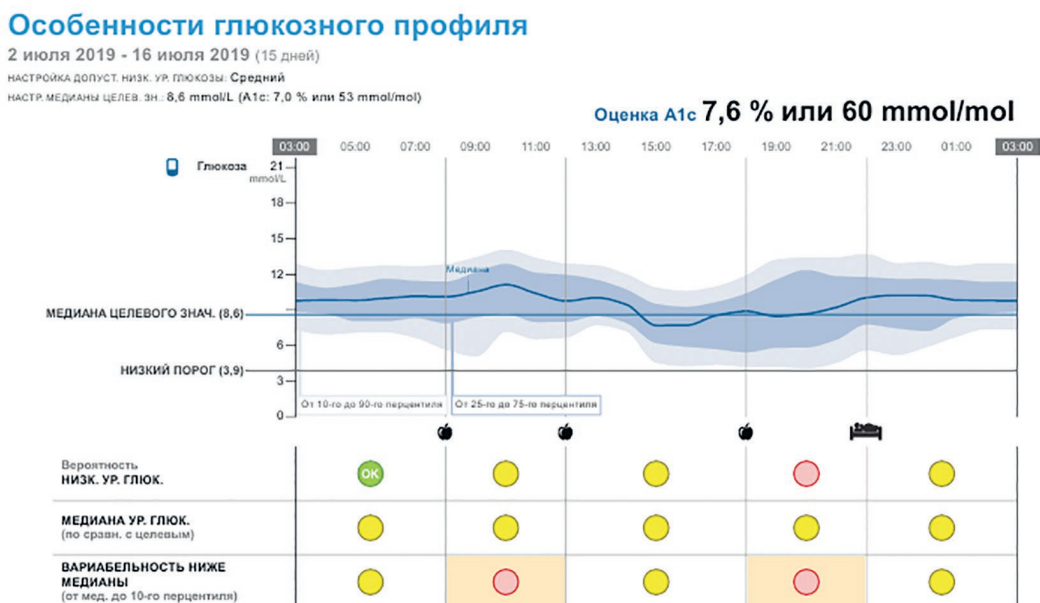


Рис. 6. Особенности профиля глюкозы пациентки 3  
Fig 6: Female patient 3 glucose profile characteristics



отмечается то гипо-, то гипергликемия. Все это также подтверждает, что пациентке необходима коррекция базисной инсулинотерапии.

У одного из трех больных получаемая инсулинотерапия не требовала коррекции. У двоих наблюдались периоды ночной гипогликемии и гипогликемии натощак, а у одной пациентки отмечались периоды вечерней гипогликемии с колебаниями из гипогликемии в гипергликемию ночью. Большую часть суток у одного пациента уровень глюкозы превышал целевые значения, у другого, наоборот, выявлена гипогликемия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных результатов флеш-мониторирования глюкозы (ФМГ) у трех пациентов наглядно показывает

преимущества его использования в клинической практике. Все больные до проведения ФМГ регулярно контролировали уровень гликемии с помощью глюкометра, однако это не позволяло выявить тенденции к ночной гипогликемии, оценить полную картину уровня глюкозы в крови и его изменений в течение суток. С этими задачами помогло справиться ФМГ, а ретроспективная оценка полученных отчетов мониторинга позволила быстро и точно скорректировать инсулинотерапию. Сами пациенты также отметили большее удобство в использовании системы ФМГ, чем привычных им глюкометров.

Это доказывает преимущество метода ФМГ в контроле течения СД 1 типа как для врача, так и для больного. Но необходимо отметить, что для сохранения длительной положительной динамики рекомендуется непрерывное применение ФМГ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Sick cell trait and other hemoglobinopathies and diabetes (for providers), 2014. URL: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/diabetes/sickle-cell-trait-hemoglobinopathies-diabetes> (дата обращения — 26.08.2017).
2. Bry L., Chen P. C., Sacks D.B. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin. Chem.* 2001; 47(2): 153–63.
3. Махлина Е.С., Каплиева М.П., Навменова Я.Л., Савастеева И.Г. Комплексная оценка компенсации сахарного диабета типа 1 по результатам длительного мониторинга гликемии. *Проблемы здоровья и экологии.* 2016; 3(49): 118–22. [Makhlina E.S., Kapliyeva M.P., Navmenova Ya.L., Savasteyeva I.G. Complex assessment of compensation in diabetes mellitus type 1 according to the results of continuous glucose monitoring. *Health and Ecology Problems.* 2016; 3(49): 118–22. (in Russian)]
4. Karter A.J., Ackerson L.M., Darbinian J.A., D'Agostino R.B., Ferrara A., Liu J. et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am. J. Med.* 2001; 111(1): 1–9. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00742-2
5. Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L. Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2008; 51(2): 365–71. DOI: 10.1007/s00125-007-0883-x
6. Lin C.C., Li C.I., Yang S.Y., Liu C.S., Chen C.C., Fuh M.M. et al. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am. J. Med.* 2012; 125(4): 416.e9–18. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.07.027
7. Тарасов Ю.В., Филиппов Ю.И., Борисова Е.А., Федорова Е.А., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Технологии непрерывного мониторинга глюкозы: успехи и перспективы. *Проблемы эндокринологии.* 2015; 61(4): 54–72. [Tarasov Yu.V., Philippov Yu.I., Borisova E.K., Fedorova E.A., Mayorov A.Yu., Shestakova M.V. Continuous glucose monitoring technologies: state of the art and future perspectives in view of artificial pancreas. *Endocrinology Problems.* 2015; 61(4): 54–72. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201561454-72
8. Gil-Ibáñez M.T., Aispuru G.R. Cost-effectiveness analysis of glycaemic control of a glucose monitoring system (FreeStyle Libre®) for patients with type 1 diabetes in primary health care of Burgos. *Enferm. Clin.* 2020; 30(2): 82–8. DOI: 10.1016/j.enfcli.2019.07.011
9. Leelarathna L., Wilmot E.G. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabetic Med.* 2018; 35(4): 472–82. DOI: 10.1111/dme.13584
10. Pintus D., Ng S.M. Freestyle libre flash glucose monitoring improves patient quality of life measures in children with Type 1 diabetes mellitus (T1DM) with appropriate provision of education and support by healthcare professionals. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(5): 2923–6. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.07.054
11. Al Hayek A.A., Robert A.A., Al Dawish M.A. Differences of FreeStyle Libre flash glucose monitoring system and finger pricks on clinical characteristics and glucose monitoring satisfactions in type 1 diabetes using insulin pump. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes.* 2019; 12: 117955141986110. DOI: 10.1177/1179551419861102
12. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Современные технологии непрерывного мониторинга гликемии: развивающиеся возможности контроля и управления. *Рус. мед. журн.* 2018; 11(II): 86–90. [Demidova T.Yu., Ushanova F.O. Modern technologies for continuous monitoring of glycemia: developing opportunities for check-up and control. *Rus. Med. J.* 2018; 11(II): 86–90. (in Russian)]
13. Пашкова Е.Ю., Аметов А.С., Демидов Н.А. Клиническая значимость непрерывного мониторинга глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, находящихся на инсулинотерапии. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение.* 2018; 1(22): 50–7. [Pashkova E.Yu., Ametov A.S., Demidov N.A. Clinical significance of continuous glucose monitoring in diabetic patients on insulin therapy. *Endocrinology: News. Views. Education.* 2018; 1(22): 50–7. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-00005

Поступила / Received: 21.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 06.04.2020





# Прогностическая модель вероятности ремиссии заболевания у больных диффузным токсическим зобом

А.Р. Волкова, С.В. Дора, Г.Г. Алламова, И.М. Абрамова, С.М. Панчоян

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** разработать шкалу оценки вероятности ремиссии у больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ) для оптимизации лечебной тактики.

**Дизайн:** ретроспективный анализ, проспективное открытое нерандомизированное неконтролируемое исследование.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось по двум направлениям: ретроспективный анализ и проспективное наблюдение. Ретроспективный анализ включал 515 пациентов с ДТЗ (404 (78,5%) женщин и 111 (21,5%) мужчин), диагностированным за период с 1970 до 2010 г. Средний возраст больных составил  $41,96 \pm 0,60$  года ( $41,15 \pm 0,66$  года у женщин,  $45,25 \pm 0,60$  года у мужчин;  $p = 0,01$ ). Все они получали терапию тиреостатиками на протяжении 12–18 месяцев. После отмены лечения пациенты наблюдались каждые 6 месяцев в течение 5 лет. Для разработки математической модели оценки вероятности ремиссии ДТЗ на фоне стандартной антититреотропной терапии проведен пошаговый регрессионный анализ, на основании которого построена дискриминантная функция D, позволившая классифицировать больных на две группы. Группа 1 — значение D менее 3,26, группа 2 — значение D равно 3,26 и более. В проспективное исследование включили 200 пациентов с впервые диагностированным ДТЗ (108 (54%) женщин и 92 (46%) мужчин) и в течение 4 лет за ними наблюдали. Их средний возраст на момент постановки диагноза составил  $42,96 \pm 0,60$  года ( $44,17 \pm 0,66$  года у женщин,  $46,25 \pm 0,71$  года у мужчин). Все пациенты получали стандартную тиреостатическую терапию в течение 12–18 месяцев. Согласно сформулированным прогностическим критериям, больные были разделены на две группы в зависимости от полученного значения D: группа 1 — значение D меньше 3,26 (риск рецидива тиреотоксикоза низкий); группа 2 — значение D равно 3,26 и более (риск рецидива тиреотоксикоза высокий).

**Результаты.** Выделены шесть значимых дискриминантных переменных, которые влияют на прогноз ремиссии ДТЗ: исходный объем щитовидной железы ( $\text{см}^3$ ), наличие офтальмопатии, возраст начала заболевания (годы), соотношение уровней свободного трийодтиронина и свободного тироксина, исходные уровни антител к рецептору тиреотропного гормона, табакокурение. На основании отбора наиболее информативных признаков создано уравнение дискриминантной функции D. Если значение  $D < 3,26$ , то пациент будет иметь высокую вероятность ремиссии, если значение  $D \geq 3,26$ , то вероятность ремиссии низкая. В проспективном исследовании показано, что расчетная модель оценки вероятности ремиссии ДТЗ обладает высокой чувствительностью (86%) и специфичностью (84%).

**Заключение.** Разработанная шкала оценки ремиссии ДТЗ позволяет прогнозировать течение заболевания в момент постановки диагноза и оптимизировать лечебную тактику.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз, ремиссия диффузного токсического зоба, шкала оценки вероятности ремиссии.

**Вклад авторов:** Абрамова И.М. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Алламова Г.Г. — обработка, анализ и интерпретация данных; Панчоян С.М. — отбор пациентов, статистическая обработка данных; Дора С.В. — проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи; Волкова А.Р. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Волкова А.Р., Дора С.В., Алламова Г.Г., Абрамова И.М., Панчоян С.М. Прогностическая модель вероятности ремиссии заболевания у больных диффузным токсическим зобом. Доктор.Ру. 2020; 19(2): 40–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-40-44



## A Prognostic Model for Predicting the Probability of Remission of Toxic Diffuse Goiter

A.R. Volkova, S.V. Dora, G.G. Allamova, I.M. Abramova, S.M. Panchoyan

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, Russian Federation 197022

## ABSTRACT

**Objective of the Study:** To develop an assessment scale for predicting the probability of remission of toxic diffuse goiter (TDG), to optimize treatment approaches.

Волкова Анна Ральфовна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 4007-1288. E-mail: volkova@mail.ru

Дора Светлана Владимировна (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 9845-0065. E-mail: doras2001@mail.ru  
(Окончание на с. 41.)

**Study Design:** This investigation included retrospective analysis and a prospective, open-label, nonrandomized, noncontrolled study.

**Materials and Methods:** The investigation had two parts— retrospective analysis and a prospective study. The retrospective analysis was done on data collected from 515 patients with TDG (404 [78.5%] women and 111 [21.5%] men), who had been diagnosed between 1970 and 2010. The mean age of the enrolled patients was  $41.96 \pm 0.60$  ( $41.15 \pm 0.66$  for the women and  $45.25 \pm 0.60$  for the men;  $p=0.01$ ). All patients had received thyroid-suppressing agents for 12-18 months. After discontinuation of these agents, patients were followed up every six months for five years. Stepwise regression analysis was performed to create a mathematical model for assessing the probability of TDG remission in patients receiving conventional thyroid suppression therapy. Based on the results of this analysis, a discriminant function (D) was developed to divide the patients into two groups. Group 1 included patients with a D value below 3.26, and Group 2 was made up of patients with a D value of 3.26 or higher.

Two hundred patients (108 [54%] women and 92 [46%] men) with newly diagnosed TDG were enrolled in the prospective study and followed up for four years. Their mean age at diagnosis was  $42.96 \pm 0.60$  ( $44.17 \pm 0.66$  for the women and  $46.25 \pm 0.71$  for the men). All patients received conventional thyroid suppression therapy for 12-18 months. Based on the proposed prognostic criteria, the patients were divided into groups, depending on their D values: Group 1 consisted of patients with a D value below 3.26 (low risk of recurrence of hyperthyroidism), and Group 2 was made up of patients with a D value of 3.26 or higher (high risk of recurrence of hyperthyroidism).

**Study Results:** Six significant discriminant variables were identified that influence the probability of TDG remission: initial volume of the thyroid gland ( $\text{cm}^3$ ), ophthalmopathy, age of disease onset (years), ratio of free triiodothyronine to free thyroxine, initial levels of anti-thyroid-stimulating hormone receptor antibodies, and tobacco smoking. The most informative parameters were selected to create a discriminant function D (equation). If the D value is below 3.26, the probability of remission is high, while  $D \geq 3.26$  corresponds to a low probability of remission. The prospective study showed that this predictive model for assessing the probability of TDG remission is highly sensitive (86%) and specific (84%).

**Conclusion:** The proposed assessment scale for predicting the probability of TDG remission helps forecast disease course at diagnosis and optimize treatment approaches.

**Keywords:** toxic diffuse goiter, hyperthyroidism, remission of toxic diffuse goiter, assessment scale for remission probability.

**Contribution:** Abramova, I.M. — study design, review of relevant publications, and writing the final manuscript; Allamova, G.G. — data processing analysis and interpretation; Panchoyan, S.M. — assistance with patient selection and statistical analysis of the study data; Dora, S.V. — review of critically important material, thematic publications reviewing. Volkova, A.R. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

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

**For citation:** Volkova A.R., Dora S.V., Allamova G.G., Abramova I.M., Panchoyan S.M. A Prognostic Model for Predicting the Probability of Remission of Toxic Diffuse Goiter. Doctor.Ru. 2020; 19(2): 40–44. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-40-44

## ВВЕДЕНИЕ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) является аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежит продукция аутоантител к рецепторам ТТГ, что приводит к хронической гиперсекреции тиреоидных гормонов [1, 2]. Раннее выявление группы риска рецидива ДТЗ крайне актуально, так как сохранение длительного тиреотоксикоза (ТТ) приводит к развитию тиреотоксической кардиомиопатии и формированию жизнеугрожающих нарушений ритма (фибрилляции предсердий), сердечной недостаточности, остеопорозу, что ухудшает прогноз трудоспособности и продолжительности жизни больных.

Основным методом лечения ДТЗ считается консервативная терапия с использованием тиреостатических препаратов в течение 12–18 месяцев [3–5]. Однако, по данным исследования [6], количество рецидивов ТТ после прекращения терапии составляет от 30% до 70%.

Кроме того, вероятность ремиссии остается низкой и после повторных курсов антитиреоидной терапии. Так, работа, проведенная в 1997 году, показала, что после первого курса лечения тиреостатиками 78% больных достигли ремиссии заболевания, после второго — 14%, после третьего —

5,5% и только 2,5% — после четвертого курса лечения [7]. Поэтому разработка и клиническая апробация методов ранней оценки вероятности ремиссии у больных ДТЗ — важная задача для оптимизации лечебной тактики.

В настоящее время надежных критериев ремиссии ДТЗ нет [8, 9]. В клинической практике ремиссией принято считать отсутствие рецидива ТТ на фоне применения антитиреоидной терапии, увеличения объема щитовидной железы (ЩЖ), прогрессии инфильтративной офтальмопатии, нарастания концентраций антител к рецептору ТТГ. Но даже при отсутствии этих критериев вероятность рецидива ДТЗ остается высокой [10, 11]. В настоящее время ведется поиск надежных предикторов ремиссии ДТЗ [12–16].

Показано, что отдельные критерии ремиссии ДТЗ ненадежны и только учет совокупности признаков ДТЗ позволит прогнозировать вероятность ремиссии заболевания [3]. Так, X.G. Vos и соавт. предложили шкалу оценки вероятности ремиссии ДТЗ GREAT, которая учитывала возраст пациента на момент дебюта заболевания, тяжесть гипертиреоза, сыровоточные значения св. Т4, уровни антител к рецептору ТТГ и объем ЩЖ. Клиническая апробация шкалы GREAT представлена в исследовании Swiss Group [12].

Алламова Гульбахар Гурбанбаевна — очный аспирант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: gulbahara1991@mail.ru

Абрамова Инна Михайловна — очный аспирант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: vortexgin7@mail.ru

Панчоян Стелла Мкртчичевна — клинический ординатор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: stella.stella1994@mail.ru  
(Окончание. Начало см. на с. 40.)

Вторая шкала разработана группой профессора E. Masiello. Она включает три компонента Мерзебургской триады — зоб, гипертиреоз и наличие инфильтративной офтальмопатии. В исследовании профессора E. Masiello на большой группе больных ДТЗ изучены чувствительность и специфичность модели CSS. Обнаружилось, что в период последующего наблюдения риск рецидива ТТ в группе больных с низкой его вероятностью был равен 36%, а если исходный риск рецидива ТТ был умеренным или высоким, в последующем он увеличивался до 50% и 59% соответственно [3].

В этом исследовании шкала GREAT показала подобные же результаты с несколько лучшим прогнозированием рецидива ТТ в группе больных с умеренным и тяжелым риском. Вероятность рецидива ТТ у пациентов умеренного риска была точно такой же (34%), как в наблюдательном исследовании профессора T. Struja (Sweet Group), но значимо выше, чем в оригинальном исследовании профессора X.G. Vos (16%).

Таким образом, предложенные расчетные шкалы оценки вероятности ремиссии ДТЗ (GREAT и CSS), безусловно, являются полезными для использования в клинической практике и оптимизации лечебной тактики у пациентов с впервые выявленным ДТЗ. Однако обе шкалы несовершенны, и, вероятно, потребуются дополнительные критерии для более точного прогноза течения заболевания.

**Цель исследования:** разработать шкалу оценки вероятности ремиссии у больных ДТЗ для оптимизации лечебной тактики.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Нами обследованы 715 больных с ДТЗ, диагностированным в период с 1970 по 2014 г., среди них было 512 женщин и 203 мужчины. Исследование проводилось на базе Клиники факультетской терапии и Клинико-диагностического центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». Критерии включения в исследование: подписанное информированное согласие на участие, возраст старше 18 лет на момент постановки диагноза. Критерии исключения: предшествующая беременность и/или прием амиодарона за предшествующий год, введение йодоконтрастных веществ за последние 3 месяца до исследования.

Исследование проводилось по двум направлениям: ретроспективный анализ и проспективное наблюдение.

Ретроспективный анализ включал 515 пациентов с ДТЗ (404 (78,5%) женщины и 111 (21,5%) мужчин), диагностированным за период с 1970 до 2010 г. Средний возраст больных составил 41,96 ± 0,60 года (41,15 ± 0,66 года у женщин, 45,25 ± 0,60 года у мужчин; p = 0,01). Все они получали терапию тиреостатиками на протяжении 12–18 месяцев. У всех больных исходно и в динамике консервативного лечения оценивали результаты УЗИ ЩЖ, гормонального обследования (содержание ТТГ, св. Т4, св. Т3), уровни антител к ТПО, ТГ,

рецептору ТТГ. На момент дебюта заболевания учитывались также пол, возраст, факт табакокурения, характер сопутствующей терапии. После отмены лечения пациенты наблюдались каждые 6 месяцев в течение 5 лет. За это время полные данные исходно и в динамике получены у 334 пациентов с ДТЗ.

С целью разработки математической модели оценки вероятности ремиссии ДТЗ на фоне стандартной антитиреоидной терапии проведен пошаговый регрессионный анализ, на основании которого построена дискриминантная функция D, позволившая классифицировать больных на две группы. Группа 1 — значение D менее 3,26, группа 2 — значение D равно 3,26 и более.

В проспективное открытое нерандомизированное неконтролируемое исследование (рис. 1) включили 200 больных с впервые диагностированным ДТЗ (108 (54%) женщин и 92 (46%) мужчин) и в течение 4 лет за ними наблюдали. Их средний возраст на момент постановки диагноза составил 42,96 ± 0,60 года (44,17 ± 0,66 года у женщин, 46,25 ± 0,71 года у мужчин). Все пациенты получали стандартную тиреостатическую терапию в течение 12–18 месяцев. В последующем она была отменена в соответствии с существующими рекомендациями.

Согласно сформулированным прогностическим критериям, больные были разделены на две группы в зависимости от полученного значения D: группа 1 — значение D меньше 3,26 (риск рецидива ТТ низкий); группа 2 — значение D равно 3,26 и более (риск рецидива ТТ высокий).

Уровни ТТГ, св. Т4, св. Т3, содержание в сыворотке крови антител к рецептору ТТГ и к ТПО определялись методом ИФА. УЗИ ЩЖ производилось на аппарате SONOLINE G60 S (Siemens, Германия) датчиком 6,5–10 мГц. По данным УЗИ оценивался объем ЩЖ, который рассчитывался путем умножения длины, толщины, ширины каждой доли, результат умножался на коэффициент 0,479 [17]. В норме объем ЩЖ у женщин — до 18 см<sup>3</sup>, у мужчин до — 25 см<sup>3</sup>. Учитывалось также наличие узлов ЩЖ.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы SPSS 16.0 (SPSS Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение (при нормальном распределении значений признака). Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводилось с применением t-критерия Стьюдента и U-теста Манна — Уитни соответственно.

Частотные показатели в независимых выборках сравнивали с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ , а при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы < 5 — с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при p < 0,05.

С применением логистической модели рассчитывали вероятность ремиссии ДТЗ с учетом изучаемых параметров.

Рис. 1. Дизайн проспективного наблюдательного исследования больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ)

Fig. 1. Design of a prospective observational study in a group of patients with toxic diffuse goiter



Была построена дискриминантная функция D, которая позволила классифицировать больных.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

В ходе изучения анамнеза у 197 (38,3%) из 515 включенных в ретроспективное исследование больных ДТЗ выявлена наследственная предрасположенность к заболеваниям ЩЖ.

Все пациенты условно были разделены на две группы — с ремиссией заболевания (группа 1) и без нее (группа 2). У участников с неблагоприятным прогнозом ремиссии заболевания значимо чаще были указания на заболевания ЩЖ у ближайших родственников (p = 0,02). В этой группе также было значимо больше курящих пациентов (p = 001).

Уровни антител к рецептору ТТГ крови как исходно, так и через 18 месяцев терапии были значимо выше (p = 0,002) в группе 2 (11,97 ± 4,74 и 4,78 ± 1,44 мМЕ/л соответственно), чем в группе 1 (4,64 ± 2,12 мМЕ/л и 0,79 ± 0,328 мМЕ/л соответственно). Объем ЩЖ также значимо различался у пациентов с разными исходами консервативной терапии. У участников группы 1 объем ЩЖ исходно и через 18 месяцев лечения был существенно меньше (p < 0,001) такового у больных группы 2. Значимые различия выявлены и по уровням гормонов ЩЖ: в группе 2 исходный уровень св. Т3 и соотношение св. Т3/св. Т4 были выше, чем в группе 1 (в обоих случаях p < 0,0001).

С целью разработки математической модели прогнозирования вероятности ремиссии ДТЗ на фоне стандартной антигипотиреоидной терапии нами проведен регрессионный анализ. Для выявления переменных, максимально влияющих на результат лечения, и построения прогностической функции выполнялся пошаговый дискриминантный анализ. Использованы данные 334 пациентов с ДТЗ, у которых была полная информация по всем анализируемым показателям.

В результате выделены шесть значимых дискриминантных переменных, которые влияют на прогноз ремиссии ДТЗ. Переменные, расположенные в порядке значимости, приведены в таблице. Чем выше находится переменная в таблице, тем больше ее вклад в дискриминацию (разделение) пациентов по прогнозу вероятности ремиссии ДТЗ.

На основании отбора наиболее информативных признаков создано уравнение дискриминантной функции D:

$$D = 0,03 \times \text{исходный объем ЩЖ} + 1,12 \times \text{офтальмопатию} + 0,04 \times \text{возраст начала заболевания (годы)} + 1,14 \times \text{соотношение св.Т3/св.Т4} + 0,04 \times \text{антитела к рецептору ТТГ (исходно)} - 0,33 \times \text{курение},$$

где наличие офтальмопатии — 1, отсутствие — 0; наличие курения — 1, отсутствие — 0.

Для оценки вероятности ремиссии ДТЗ для каждого пациента вычисляется индивидуальное значение D. Если D < 3,26, то пациент будет иметь высокую вероятность ремиссии, если D ≥ 3,26, то вероятность ремиссии низка.

Для определения адекватности и возможности интерпретации взаимовлияния полученных показателей на оценку вероятности ремиссии нами проведен ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,776, что позволяет оценить качество модели как хорошее (рис. 2).

В ходе проспективного исследования 200 пациентов с впервые выявленным ДТЗ разделили на две группы в соответствии с вероятностью ремиссии: группа 1 — значение D менее 3,26 (n = 82, 41%); группа 2 — значение D равно 3,26

и более (n = 118, 59%). Все участники были сопоставимы по полу, возрасту, анамнезу табакокурения на момент постановки диагноза.

Первый анализ клинико-лабораторных данных проведен через 18 месяцев консервативной терапии, а далее — каждые 6 месяцев в течение 4 лет с оценкой вероятной ремиссии ДТЗ. Результаты представлены на рисунке 3.

Таблица / Table

**Значимые переменные, влияющие на прогноз лечения больных диффузным токсическим зобом**

Significant variables influencing the prognosis for patients receiving treatment for toxic diffuse goiter

Дискриминантные переменные / Discriminant variables	Коэффициенты / Coefficients
1. Исходный объем щитовидной железы, см <sup>3</sup> / 1. Initial volume of thyroid gland, cm <sup>3</sup>	0,03
2. Наличие офтальмопатии / 2. Ophthalmopathy	1,12
3. Возраст начала заболевания, годы / 3. Age of disease onset, years	0,04
4. Соотношение уровней свободного трийодтиронина и свободного тироксина / 4. Ratio of free triiodothyronine to free thyroxine	1,14
5. Исходные уровни антител к рецептору тиреотропного гормона / 5. Initial levels of anti-thyroid-stimulating hormone receptor antibodies	0,04
6. Табакокурение / 6. Tobacco smoking	-0,33
Константа / Constant	-3,26

Рис. 2. ROC-кривая соотношения чувствительности/специфичности модели прогнозирования вероятности ремиссии у больных диффузным токсическим зобом  
Fig. 2. ROC curve for sensitivity/specificity of the prognostic model for remission probability in patients with toxic diffuse goiter

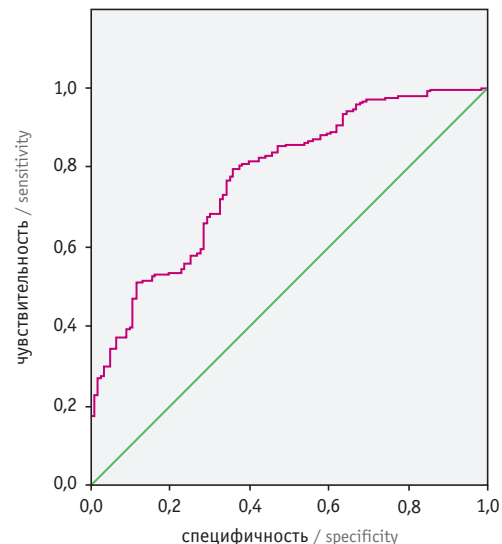
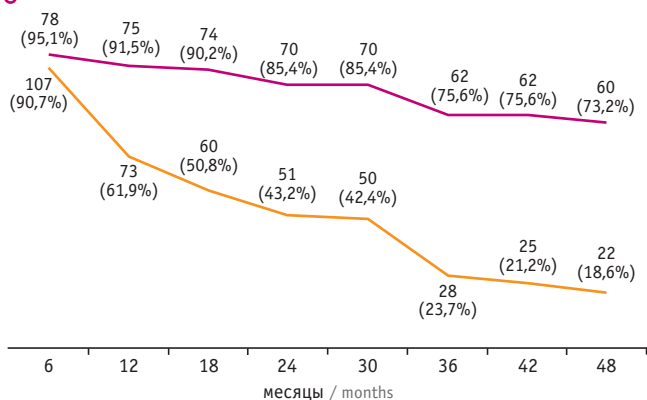




Рис. 3. Оценка ремиссии диффузного токсического зоба с учетом D-критерия: группа 1 — D-критерий меньше 3,26, группа 2 — D-критерий равен 3,26 и более

Fig. 3. Assessment of toxic diffuse goiter remission using the D value: Group 1 – D value below 3.26, Group 2 – D value 3.26 or higher



Как видно из представленных данных, в группе 1 число больных с ремиссией заболевания оставалось высоким и через 4 года (после отмены анти тиреоидной терапии)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.; 2008. 432 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. Endocrinology. M.; 2008. 432 p. (in Russian)]
2. Браверман Л.И., ред. Болезни щитовидной железы. М.: Медицина; 2000: 194–220. [Braverman L.I., ed. Thyroid diseases. M.: Medicine; 2000: 194–220. (in Russian)]
3. Masiello E., Veronesi G., Gallo D., Premoli P., Bianconi E., Rosetti S. et al. Antithyroid drug treatment for Graves' disease: baseline predictive models of relapse after treatment for a patient-tailored management. *J. Endocrinol. Invest.* 2018; 41(12): 1425–32. DOI: 10.1007/s40618-018-0918-9
4. Smith T.J., Hegedus L. Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(16): 1552–65. DOI: 10.1056/NEJMra1510030
5. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса — Базедова), узловым/многоузловым зобом. М.; 2014. 25 с. [Troshina E.A., Sviridenko N.Yu., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O., Fadeev V.V., Petunina N.A. Federal clinical recommendations for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (diffuse toxic goiter, Graves — Basedov's disease), node/multi-node goiter. M.; 2014. 25 p. (in Russian)]
6. Wiersinga W.M. Graves' disease: can it be cured? *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2019; 34(1): 29–38. DOI: 10.3803/EnM.2019.34.1.29
7. Мельниченко Г.А., Петрова Н.Д. Современные подходы к лечению тиреотоксикоза. *Клин. фармакология и терапия.* 1997; 6: 60–5. [Melnichenko G.A., Petrova N.D. Modern approaches to the treatment of thyrotoxicosis. *Clin. Pharmacology and Therapy.* 1997; 6: 60–5. (in Russian)]
8. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., Greenlee M.C., Laurberg P., Maia A.L. et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26(10): 1343–421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229

составило 73,2%. В группе 2 количество участников с ремиссией ДТЗ значительно снижалось каждые полгода и через 4 года было равным 18,6% (p < 0,001).

Созданная расчетная модель оценки вероятности ремиссии ДТЗ обладает высокой чувствительностью (86%) и специфичностью (84%) и представляется важной для планирования лечебной тактики на момент постановки диагноза. Вероятно, пациентам с изначально неблагоприятным прогнозом целесообразно рекомендовать радикальные способы лечения (экстирпацию ЩЖ, радиойодтерапию) после устранения симптомов ТТ.

Пациентам с наиболее вероятной ремиссией заболевания рекомендовано наблюдение у эндокринолога на фоне проведения стандартной анти тиреоидной терапии. Лечебная тактика в группе больных ДТЗ с рецидивом при изначально благоприятном прогнозе требует дальнейшего уточнения. Возможно, им требуется длительный прием тиреостатических препаратов в поддерживающих дозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная шкала оценки вероятности ремиссии диффузного токсического зоба обладает высокой чувствительностью (86%) и специфичностью (84%) и позволяет прогнозировать течение заболевания в момент постановки диагноза и оптимизировать лечебную тактику.

9. Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedüs L., Leenhardt L., Poppe K., Pearce S.H. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2018; 7(4): 167–86. DOI: 10.1159/000490384
10. Struja T., Fehlberg H., Kutz A., Guebelin L., Degen C., Mueller B. et al. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 176(1): 87–97. DOI: 10.1530/EJE-16-0725
11. García-Mayor R.V., Álvarez-Vázquez P., Fluiters E., Valverde D., Andrade A. Long-term remission following antithyroid drug withdrawal in patients with Graves' hyperthyroidism: parameters with prognostic value. *Endocrine.* 2019; 63(2): 316–22. DOI: 10.1007/s12020-018-1785-z
12. Vos X.G., Ender E., Zwinderman A.H., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(4): 1381–89. DOI: 10.1210/jc.2015-3644
13. Mohlin E., Filipsson Nystrom H., Eliasson M. Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000–2010. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 170(3): 419–27. DOI: 10.1530/EJE-13-0811
14. Abraham P., Avenell A., Park C.M., Watson W.A., Bevan J.S. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153(4): 489–98. DOI: 10.1530/eje.1.01993
15. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 155(6): 783–6. DOI: 10.1530/eje.1.02295
16. Takaichi Y., Tamai H., Honda K., Nagai K., Kuma K., Nakagawa T. The significance of antithyroglobulin and antithyroidal microsomal antibodies in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with antithyroidal drugs. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68(6): 1097–100. DOI: 10.1210/jcem-68-6-1097
17. World Health Organization, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders and United Nations Children's Fund (UNICEF). Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94.6. Geneva: WHO; 1994. 66 p. [D]

Поступила / Received: 21.01.2020  
 Принята к публикации / Accepted: 19.02.2020

# Сравнительная характеристика клиничко-иммунологического статуса пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и его сочетанием с сахарным диабетом 1 типа

Я.В. Гирш, Л.А. Болотская, А.А. Тарлюн

БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; Россия, г. Сургут

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** на основании комплексного определения клинических, гормональных и иммунологических маркеров дать сравнительную оценку статуса пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и АИТ в сочетании с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

**Дизайн:** открытое сравнительное исследование с параллельными группами.

**Материалы и методы.** В исследование включены 175 пациентов с верифицированным диагнозом АИТ: группа 1 — пациенты только с АИТ, группа 2 — пациенты с АИТ и СД1. Проведены комплексный анализ данных анамнеза, клинических проявлений, определение аутоантител (АутоАТ) к тиреоглобулину (ТГ), тиреопероксидазе (ТПО), рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), гормонам щитовидной железы, инсулину, а также уровней иммуноглобулинов сыворотки крови.

**Результаты.** При комплексном обследовании пациентов с АИТ с манифестным гипотиреозом найдены прямые корреляционные связи между содержанием АутоАТ (к ТПО, инсулину, ТГ) и уровнем ТТГ, более выраженные в группе пациентов с АИТ и СД1. Прослеживалась взаимосвязь увеличения содержания ТТГ и роста концентраций иммуноглобулинов сыворотки (IgG, IgM, IgA) в исследуемых группах с закономерным усилением связи в группе больных АИТ и СД1. Оценка клеточного звена иммунитета в группах позволила выявить обратные корреляционные связи уровней ТТГ и CD3+/CD4+ (Т-хелперов), CD3+/CD8+ (Т-цитотоксических), более сильные у пациентов с АИТ и СД1. В этой группе значимое повышение количества лимфоцитов CD3+/CD16/56+ имело дополнительно прямую корреляционную связь с уровнем ТТГ.

**Заключение.** Формирование гипотиреоидного состояния неизбежно приводит к увеличению продукции АутоАТ к ряду белковых структур. Снижение количества CD3+/CD4+ и CD3+/CD8+ связано с их перераспределением в очаги аутоиммунного воспаления, а значительное возрастание относительного и абсолютного количества Т-клеточной субпопуляции (CD3+/CD16/56+) характеризует выраженность аутоиммунного процесса на этапе появления клинических и лабораторных признаков заболевания у всех пациентов с АИТ.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, антитела, иммуноглобулины, тиреотропный гормон.

**Вклад авторов:** Гирш Я.В. — анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Болотская Л.А. — разработка концепции и дизайна исследования, обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных; Тарлюн А.А. — сбор клинического материала, обработка, анализ материала.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Гирш Я.В., Болотская Л.А., Тарлюн А.А. Сравнительная характеристика клиничко-иммунологического статуса пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и его сочетанием с сахарным диабетом 1 типа. Доктор.Ру. 2020; 19(2): 45–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-45-50

## Comparison of the Clinical Status and Immunological Parameters of Patients with Autoimmune Thyroiditis with and without Type 1 Diabetes Mellitus

Ya.V. Girsh, L.A. Bolotskaya, A.A. Tarlyun

Surgut State University (a Khanty-Mansiysk Autonomous District–Yugra Government-funded Institution of Higher Education); 22 Energetikov St., Surgut, Russian Federation 628408

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess and compare the condition of patients who have autoimmune thyroiditis (AIT) with those who have AIT plus type 1 diabetes mellitus (T1DM), based on a combination of clinical, hormonal, and immunological markers.

**Study Design:** This was an open-label, comparative, parallel-group study.

**Materials and Methods:** One hundred and seventy-five patients with a verified diagnosis of AIT were enrolled in the study. Group 1 consisted of patients with AIT only, and Group 2 was made up of patients with both AIT and T1DM. Comprehensive analysis of medical-history data

Гирш Яна Владимировна (автор для переписки) — профессор кафедры детских болезней БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, д. м. н., профессор. 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 22. eLIBRARY.RU SPIN: 6683-8810. E-mail: yanaef@yandex.ru  
Болотская Лариса Алексеевна — д. м. н., профессор кафедры патофизиологии и общей патологии БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ. 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 22. eLIBRARY.RU SPIN: 5106-7357. E-mail: labolotskaya@mail.ru  
Тарлюн Александра Александровна — аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ. 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 22. E-mail: tarlyun@mail.ru



and clinical signs was done, as well as measurement of the following parameters: autoantibodies (autoAb) to thyroglobulin (Tg), thyroid peroxidase (TPO), thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor, thyroid hormones, and insulin; and blood serum immunoglobulins.

**Study Results:** Comprehensive examination of patients with AIT and manifest hypothyroidism revealed direct correlations between anti-TPO, anti-insulin, and anti-Tg autoAb and TSH levels, which were stronger in the group of patients with both AIT and T1DM. A correlation was found between an increase in TSH levels and a rise in serum immunoglobulin (IgG, IgM, and IgA) concentrations, which lawfully was stronger in the group of patients with both AIT and T1DM. An assessment of cellular immunity in the study participants showed an inverse correlation between TSH levels and levels of T-helpers (CD3+/CD4+) and T-cytotoxic cells (CD3+/CD8+), which was stronger in patients with both AIT and T1DM. In this group, a significant increase in CD3+/CD16/56+ levels also directly correlated with TSH levels.

**Conclusion:** Hypothyroidism inevitably stimulates the production of autoAb to a number of protein substances. Reduced levels of CD3+/CD4+ and CD3+/CD8+ are explained by their shift to areas of autoimmune inflammation, while significantly higher absolute and relative numbers of CD3+/CD16/56+ reflect the intensity of the autoimmune process at the time of clinical and laboratory manifestation in all AIT patients.

**Keywords:** autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, antibodies, immunoglobulins, thyroid-stimulating hormone.

**Contribution:** Girsh, Ya.V. — data processing analysis and interpretation and assistance in writing and editing the final manuscript, approval of the manuscript for publication; Bolotskaya, L.A. — the concept and design of the study, data processing analysis and interpretation; Tarlyun, A.A. — clinical data collection, assistance in information processing and analysis.

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

**For citation:** Girsh Ya.V., Bolotskaya L.A., Tarlyun A.A. Comparison of the Clinical Status and Immunological Parameters of Patients with Autoimmune Thyroiditis with and without Type 1 Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2020; 19(2): 45–50. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-45-50

## ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы возникают в результате нарушения в организме регуляции иммунной системы, что приводит к иммунной атаке на саму щитовидную железу. Это заболевания, связанные с развитием опосредованных Т-клетками органоспецифических аутоиммунных нарушений. Наиболее распространен в настоящее время аутоиммунный тиреоидит (АИТ), который характеризуется наличием циркулирующих антител и инфильтрацией аутореактивными лимфоцитами щитовидной железы, а в ряде случаев и орбиты [1–4].

Частота АИТ составляет около 5%, однако распространенность носительства анти тиреоидных аутоантител (АутоАТ) в популяции значительно выше. Вопрос о роли АутоАТ к компонентам собственных тканей или внутриклеточным ферментам в развитии АИТ достаточно сложен, т. к. динамика их уровней не имеет четкого диагностического и прогностического значения для оценки развития и прогрессирования АИТ. Неизвестно, когда именно носительство АутоАТ переходит в заболевание, всегда это происходит или носительство остается на протяжении всей жизни без возникновения болезни [5].

Нередко обнаруживается иммунологическое совпадение с другими аутоиммунными болезнями и семейным аутоиммунным анамнезом. Существует генетическая предрасположенность к нескольким аутоиммунным патологиям [6]. Из всех вариантов сочетаний аутоиммунных заболеваний наиболее часто дифференцируются СД 1 типа (СД1) и аутоиммунные заболевания щитовидной железы [7, 8]. Существуют ассоциации между АИТ и другими болезнями, системными аутоиммунными нарушениями (СД, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, саркоидозом, псориазом артритом) [9].

При АИТ и других аутоиммунных расстройствах гуморальные и клеточные иммунные механизмы тесно связаны между собой и имеют перекрестную реакцию. В связи с этим гуморальные и клеточные иммунные механизмы взаимно усиливают ответные реакции, определяя сложные механизмы патогенеза АИТ [10, 11]. Вследствие взаимоотношения влияния аутоиммунных заболеваний друг на друга требуется более тщательное наблюдение за пациентами с АИТ и другой аутоиммунной патологией с целью выявления прогрессирования заболевания и ранней диагностики других аутоиммунных нарушений.

**Цель исследования:** на основании комплексного определения клинических, гормональных и иммунологических маркеров дать сравнительную оценку статуса пациентов с АИТ и АИТ в сочетании с СД1.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое сравнительное исследование с параллельными группами на базе БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», БУ ХМАО-Югры «Нижевартовская городская поликлиника» в период 2013–2018 гг.

В исследование включены 175 пациентов с верифицированным диагнозом АИТ, согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АИТ [12]. Возраст пациентов — 18–55 лет.

Участники были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия СД1: группа 1 — пациенты только с АИТ (n = 150), группа 2 — с АИТ и СД1 (n = 25). Больные АИТ и СД1 были моложе, чем лица только с АИТ (табл. 1).

Группу контроля (n = 30) составили практически здоровые лица (доноры крови) без аутоиммунной патологии в анамнезе и на момент включения в исследование, с уровнями ТТГ, антител к ТПО, к ТГ в пределах референсных значений, без острых, хронических заболеваний в фазе обострения.

Для решения поставленных задач проведены клинические, лабораторные исследования. Всем пациентам проводился забор крови натощак из периферической вены для биохимического и гормонального исследований.

Гормональное исследование сыворотки крови осуществляли на иммунохимическом анализаторе Access 2 Immunoassay System (Beckman Coulter, США). АутоАТ к ТГ, ТПО, инсулину, к рецептору ТТГ (рТТГ) определяли с помощью ИФА на стандартных плашках по методике «БиохимМак» (Россия). Оптическую плотность оценивали на спектрофотометре Reader Pasteur LP 400 (Франция) с длиной волны 450 нм, по результатам которой строили калибровочную кривую.

Определение Ig классов А, М, G в сыворотке крови производили на стандартных плашках нефелометром NEPHLOstar Plus (BMG LABTECH, Германия) нефелометрическим методом с помощью стандартных антииммуноглобулиновых сывороток («МедБиоСпектр», Россия). Популяционный состав лимфоцитов, субпопуляционный состав Т-клеток исследован по стандартной методике на проточном цитометре Beckman

Coulter Epics XL Flow Cytometer (Beckman Coulter, США) с помощью моноклональных антител.

УЗИ щитовидной железы делали на ультразвуковом сканере ACUSON X300 (Siemens, Германия).

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи пакетов статистических программ (Microsoft Access, Excel for Windows, SPSS Statistics 2.0). Количественные показатели представлены в виде Me (L–H), где Me — медиана, L и H — нижний и верхний квартиль соответственно. Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными переменными оценивали с использованием непараметрических критериев Манна — Уитни.

Для исследования наличия и силы связей между изучаемыми параметрами (гормонального профиля щитовидной железы, клеточного и гуморального звеньев иммунитета) применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Все пациенты в рамках исследования добровольно подписали информированное согласие. Этическая экспертиза протокола исследования проведена в локальном этическом комитете БУ ВО «Сургутский государственный университет».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство пациентов с АИТ, вошедших в исследование, вне зависимости от наличия/отсутствия СД1 составили лица, проживавшие в условиях северных территорий от 10 до 20 лет (см. табл. 1). В исследуемых группах преобладали

женщины в возрасте 26–35 лет. У 8,1% участников групп 1 и 2 были родственники 1-й, 2-й линии с различными аутоиммунными заболеваниями.

В семьях больных с АИТ (у лиц первой степени родства: родитель — потомок) регистрировали случаи других аутоиммунных заболеваний, частота которых не различалась в группах.

Все 175 пациентов, включенных в исследование, получали заместительную терапию левотироксином натрия (50–75–100 мкг/сут). Критерием адекватности назначаемой заместительной терапии в группах 1 и 2 считали поддержание нормальной концентрации ТТГ в сыворотке крови, отсутствие жалоб и клинических проявлений. В группе пациентов с АИТ и СД1 в 100% случаев проводилась базис-болюсная инсулинотерапия: инсулин гларгин + инсулин аспарт в среднесуточной дозе  $25 \pm 7,8$  ЕД/сут и  $20 \pm 5,6$  ЕД/сут соответственно. Длительность течения СД1 на момент включения в исследование в группе 2 превышала 1 год и составила до 5 лет у 52% пациентов и более 5 лет — у 48%.

Пациенты с манифестным гипотиреозом предъявляли разнообразные жалобы, наиболее частые: общая утомляемость и слабость ( $n = 67$ , 38,3%), перепады настроения ( $n = 67$ , 38,3%), чувство комка в горле ( $n = 42$ , 24%). Частота жалоб различалась в исследуемых группах, они значительно чаще имели место у участников группы 1, чем у больных группы 2: общая утомляемость — у 31% и 7% соответственно, снижение работоспособности — у 26% и 4%, перепады настроения — у 32% и 6,3%, чувство комка

Таблица 1 / Table 1

### Общая характеристика пациентов исследуемых групп, n (%) Summary of characteristics of patients in the study groups, n (%)

Показатели / Parameters	Всего / Total	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2
Общее число пациентов / Total number of patients	175 (100,0)	150 (85,7)	25 (14,3)
<i>Возрастные группы / Age groups</i>			
18–25 лет / 18–25 years old	25 (14,3)	15 (10,0)	10 (40,0)
26–35 лет / 26–35 years old	77 (44,0)	65 (43,3)	12 (48,0)
36–45 лет / 36–45 years old	49 (28,0)	46 (30,7)	3 (12,0)
46–55 лет / 46–55 years old	24 (13,7)	24 (16,0)	0
Пол / Gender:			
• мужчины / Male	37 (21,1)	27 (18,0)	10 (40,0)
• женщины / Female	138 (78,9)	123 (82,0)	15 (60,0)
<i>Продолжительность жизни на Севере / Duration of living in the North</i>			
< 10 лет / < 10 years	30 (17,1)	25 (16,7)	5 (20,0)
10–20 лет / 10–20 years	93 (53,2)	76 (50,7)	17 (68,0)
> 20 лет / > 20 years	52 (29,7)	49 (32,6)	3 (12,0)
<i>Наличие в семье родственников 1-й, 2-й линии родства с аутоиммунным заболеванием / First- and second-degree relatives with an autoimmune disease</i>			
Аутоиммунная тромбоцитопения / Autoimmune thrombocytopenia	1 (0,6)	1 (0,7)	0
Рассеянный склероз / Multiple sclerosis	1 (0,6)	0	1 (4,0)
Ревматоидный артрит / Rheumatoid arthritis	4 (2,3)	1 (0,7)	3 (12,0)
Болезнь Аддисона / Addison's disease	8 (4,6)	8 (5,3)	0
<i>Сопутствующие заболевания / Concomitant diseases</i>			
Гипертоническая болезнь / Hypertensive disease	37 (21,1)	32 (21,3)	5 (20,0)
Ожирение / Obesity	48 (27,4)	48 (32,0)	0
Хронический холецистит / Chronic cholecystitis	68 (38,9)	52 (24,7)	9 (36,0)



в горле — у 17% и 7%, ухудшение памяти — у 16% и 2%, бессонница — у 25,7% и 3%; боли в области сердца (8,5%) и повышение веса (24%) были только в группе 1. В этой группе чаще встречались и другие клинические проявления и жалобы: отеки диагностированы у 9,7% пациентов, боли в суставах — у 8,5%, выпадение волос — у 17%. У 4,6% больных АИТ и СД1 регистрировали жалобы на гипогликемические состояния.

Таким образом, неспецифические жалобы и клинические проявления, характеризующие манифестный АИТ, были менее выражены в группе с сочетанной аутоиммунной патологией (АИТ + СД1).

Оценка функции щитовидной железы в исследуемых группах выявила ожидаемое повышение содержания ТТГ в сравнении с показателями в группе контроля. Уровни свободных фракций Т4 и ТГ соответствовали референсным значениям с тенденцией к показателям у нижней границы нормативного интервала (табл. 2).

Проведена оценка адаптивного иммунитета у пациентов. Изучены концентрации АутоАТ к ТГ, ТПО, к инсулину, собственным компонентам поджелудочной железы. АутоАТ указанных групп зафиксированы у пациентов обеих групп, однако лица с сочетанием АИТ и СД1 имели более высокие показатели (табл. 3). При этом АутоАТ к рТТГ в обеих

Таблица 2 / Table 2

### Показатели гормонального профиля щитовидной железы у пациентов исследуемых групп, Ме (L–H) Thyroid hormone profile in patients in the study groups, Me (L–H)

Показатели / Parameters	Группа контроля (n = 30) / Control group (n = 30)	Группа 1 (n = 150) / Group 1 (n = 150)	Группа 2 (n = 25) / Group 2 (n = 25)
Свободные фракции трийодтиронина, пмоль/л / Free triiodothyronine, pmol/L	2,10 (2,04–2,33)	2,27 (2,10–2,40)*	2,38 (2,33–2,46)*, ^
Свободные фракции тироксина, пмоль/л / Free thyroxine, pmol/L	1,10 (0,85–1,27)	1,15 (1,00–1,30)*	0,65 (0,61–0,74)*, ^
Тиреотропный гормон, МЕ/мл / Thyroid-stimulating hormone, IU/mL	3,20 (3,16–3,26)	11,60 (11,50–11,72)**	10,27 (10,45–10,81)**
Тиреоглобулин, ммоль/л / Thyroglobulin, mmol/L	1,40 (1,24–1,46)	1,21 (1,14–1,30)*	1,15 (1,14–1,23)*

#### Примечания.

1. Отличия от группы контроля статистически значимы: (\*) —  $p < 0,05$ , (\*\*) —  $p < 0,01$ .

2. Отличия от группы 1 статистически значимы: (^) —  $p < 0,05$ .

#### Notes:

1. The differences from the control group were statistically significant: (\*) —  $p < 0.05$ , (\*\*) —  $p < 0.01$ .

2. The differences from Group 1 were statistically significant: (^) —  $p < 0.05$ .

Таблица 3 / Table 3

### Состояние гуморального звена иммунитета пациентов исследуемых групп, Ме (L–H) Humoral immunity parameters of patients in the study groups, Me (L–H)

Показатели / Parameters	Группа контроля (n = 30) / Control group (n = 30)	Группа 1 (n = 150) / Group 1 (n = 150)	Группа 2 (n = 25) / Group 2 (n = 25)
Аутоантитела (АутоАТ) к тиреоглобулину, МЕ/мл / Autoantibodies (autoAb) to thyroglobulin, IU/mL	0	1,5 (1,4–1,7)	1,6 (1,3–1,8)
АутоАТ к тиреопероксидазе, МЕ/мл / AutoAb to thyroid peroxidase, IU/mL	6,2 (4,1–6,7)	697,5 (640,5–791,5)*	790 (741–821)*
АутоАТ к собственным тканям поджелудочной железы, МЕ/мл / AutoAb to patient's own pancreatic tissue, IU/mL	0	0,19 (0,15–0,25)	3,5 (3,31–3,62)^
АутоАТ к инсулину, МЕ/мл / AutoAb to insulin, IU/mL	0	3,2 (3,0–3,89)**	7,4 (6,19–8,49)***
IgA, г/л / IgA, g/L	2,1 (1,7–2,21)	4,9 (4,57–5,21)**	6,2 (5,78–6,44)***, ^
IgM, г/л / IgM, g/L	2,1 (1,78–2,21)	1,9 (1,4–2,0)	2,8 (2,4–3,2)^
IgG, г/л / IgG, g/L	11 (9–12)	15 (13,4–16,4)**	19 (15–22)**, ^^

#### Примечания.

1. Отличия от группы контроля статистически значимы: (\*) —  $p < 0,001$ , (\*\*) —  $p < 0,05$ , (\*\*\*) —  $p < 0,01$ .

2. Отличия от группы 1 статистически значимы: (^) —  $p < 0,01$ , (^^) —  $p < 0,001$ .

#### Notes:

1. The differences from the control group were statistically significant: (\*) —  $p < 0.001$ , (\*\*) —  $p < 0.05$ , (\*\*\*) —  $p < 0.01$ .

2. The differences from Group 1 were statistically significant: (^) —  $p < 0.01$ , (^^) —  $p < 0.001$ .

группах отсутствовали. У больных группы 2 титр АутоАТ к собственным компонентам поджелудочной железы был значимо выше, чем у пациентов группы 1 ( $p < 0,01$ ).

В обеих группах содержание IgA и IgG оказалось значимо выше в сравнении с показателями группы контроля (см. табл. 3), значимое отличие уровня IgM у больных АИТ от контрольных значений не найдено. Концентрации IgA, IgM и IgG были значимо выше в группе пациентов с АИТ и СД1, чем в группе только с АИТ.

В группах 1 и 2 определены взаимосвязи между концентрациями ТТГ и IgG ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,65$ ,  $p < 0,001$  соответственно), ТТГ и IgA ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,002$  и  $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ), АутоАТ к ТПО и IgA ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,001$  и  $r = 0,81$ ,  $p < 0,001$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции гормонов щитовидной железы с формированием гипотиреоидного состояния неизбежно приводит к активации аутоиммунитета с увеличением продукции АутоАТ к ряду белковых структур клеток и тканей организма. Однако данное увеличение является уже результатом активации процессов клеточного иммунитета, которые стартовали задолго до появления клинико-лабораторных изменений.

Значительные изменения наблюдались в иммунном статусе пациентов обеих групп. Абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов (CD19/20+) было увеличено в обеих группах (табл. 4). Выявлено значимое снижение относительной и абсолютной концентрации CD3+/CD4+ и CD3+/CD8+ лимфоцитов на фоне повышения относительного и абсолютного количества CD3+/CD16/56+. Более выраженные отклонения характерны для больных АИТ и СД1 (см. табл. 4).

Полученные результаты показывают вовлечение Т-клеток популяции лимфоцитов в процессы аутодеструкции щито-

видной и поджелудочной желез. При протекающих аутоиммунных процессах в обеих железах данные нарушения более выражены у больных с СД1. Снижение содержания CD3+/CD4+ (Т-хелперов) и CD3+/CD8+ лимфоцитов (Т-цитотоксических) в периферической крови связано с перераспределением этих клеток в очаги аутоиммунного воспаления (щитовидную железу, поджелудочную железу).

Множественное увеличение относительного и абсолютного количества Т-клеточной субпопуляции — Т лимфоцитов-киллеров (CD3+/CD16/56+) — демонстрирует выраженность аутоиммунного процесса на этапе появления начальных клинических и лабораторных признаков, более сильную у пациентов с сочетанием аутоиммунной патологии. При наличии хронического аутоиммунного воспаления субпопуляция этих клеток будет инициировать дальнейшие аутоиммунные реакции не только по гуморальному, но и по клеточному типу, что согласуется с рядом литературных данных [4, 5].

Оценка взаимосвязей показателей гормонального профиля щитовидной железы и клеточного звена иммунитета в группе пациентов только с АИТ выявила отрицательные корреляционные связи показателей ТТГ и Т-хелперов и Т-цитотоксических компонентов: ТТГ и CD3+/CD4+ ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,001$ ) и ТТГ и CD3+/CD8+ ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,001$ ). В группе пациентов с АИТ и СД1 определены аналогичные связи: ТТГ и CD3+/CD4+ ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,02$ ), ТТГ и CD3+/CD8+ ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,02$ ). Так как у больных с АИТ и СД1 наблюдалось значительное повышение количества лимфоцитов CD3+/CD16/56+, в этой группе определена его сильная положительная корреляционная связь с уровнем ТТГ ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ). Полученные данные могут свидетельствовать о вовлечении Т-клеток популяции

Таблица 4 / Table 4

### Состояние клеточного звена иммунитета пациентов исследуемых групп, Me (L–H) Cellular immunity parameters of patients in the study groups, Me (L–H)

Показатели	Группа контроля (n = 30) / Control group (n = 30)	Группа 1 (n = 150) / Group 1 (n = 150)	Группа 2 (n = 25) / Group 2 (n = 25)
Лейкоциты, абс. / White blood cells, absolute count	6000 (5500–6400)	5500 (5450–5870)	5524 (5315–5985)
Лимфоциты, % / Lymphocytes, % кл/мкл / cells/ $\mu$ L	32,5 (25–39) 2000 (1500–2450)	38 (35–41,5) 2160 (1941–2276)	36,9 (34–40) 2031 (1806–2390)
CD3+, % кл/мкл / cells/ $\mu$ L	71,5 (68–75) 1400 (1100–1600)	68 (66–69) 1469 (1296–1571)	69 (67–71) 1402 (1211–1697)
CD3+CD4+, % кл/мкл / cells/ $\mu$ L	42 (39–45) 900 (800–1000)	36 (36–37)* 515 (472–581)*	30,5 (27,5–32)**,* ^ 428 (332–543)*
CD3+CD8+, % кл/мкл / cells/ $\mu$ L	35,5 (32–38) 700 (600–800)	27 (25–29)** 383 (355–431)*	25 (17,5–33)*,* ^^ 350 (328–400)*,* ^
CD3+/CD16/56+, % кл/мкл / cells/ $\mu$ L	3,5 (2,2–4,8) 90 (85–95)	11 (10–11,5)** 233 (223–250)*	39,5 (34,5–45,5)*,* ^^ 554 (419–772)*,* ^^
CD19/20+, % кл/мкл / cells/ $\mu$ L	13 (10–15) 300 (220–380)	19 (18–21)** 350 (230–410)	19,5 (18–20)** 396 (326–478)
Иммунорегуляторный индекс / Immunoregulatory index	2 (1,6–2,4)	1,4 (1,3–1,5)	1,2 (0,8–1,9)**

#### Примечания.

1. Отличия от группы контроля статистически значимы: (\*) —  $p < 0,01$ , (\*\*) —  $p < 0,05$ .

2. Отличия от группы 1 статистически значимы: (^) —  $p < 0,05$ , (^^) —  $p < 0,01$ .

#### Notes:

1. The differences from the control group were statistically significant: (\*) —  $p < 0.01$ , (\*\*) —  $p < 0.05$ .

2. The differences from Group 1 were statistically significant: (^) —  $p < 0.05$ , (^^) —  $p < 0.01$ .

лимфоцитов в процессы аутодеструкции щитовидной и поджелудочной желез.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При непрерывно протекающем аутоиммунном процессе нарушения более выражены у пациентов с сочетанной аутоиммунной патологией — аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и СД 1 типа. Значительное возрастание относительного и абсолютного количества Т-клеточной субпопуляции — Т-киллеров (CD3+/CD16/56+) — характеризует выраженность аутоиммунного процесса у всех пациентов с АИТ, особенно у больных более молодого возраста с сочетанием аутоиммунных заболеваний, что согласуется с данными других исследований [13, 14].


Результаты корреляционного анализа позволяют предположить, что имеющаяся тиреоидная недостаточность определяет негативное действие на состояние клеточных и гумо-

ральных факторов аутоиммунного воспаления, формируя многочисленные взаимосвязи, усугубляющие действие факторов воспаления.

В нашем исследовании у пациентов, имеющих родственников с аутоиммунными заболеваниями, были более значимые изменения тиреоидного профиля, а также титров аутоантител к ряду поверхностных и внутренних структур клеток органов эндокринной системы, сывороточных иммуноглобулинов, чем у участников безотягощенного семейного анамнеза [15]. Для хронического АИТ характерно длительное малосимптомное течение, в связи с этим выявление аутоиммунной патологии у члена семьи определяет необходимость повышенной настороженности для ранней диагностики аутоиммунных заболеваний.

По объективным причинам группа 2 исследования представлена ограниченным числом пациентов, что могло привести к некоторому смещению результатов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Caturegli P., De Remigis A., Chuang K., Dembele M., Iwama A., Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid*. 2013; 23(2): 142–50. DOI: 10.1089/thy.2012.0554
- Болезни щитовидной железы: пер. с англ. под ред. Л.И. Бравермана. М.: Медицина, 2000. 432 с. [[Thyroid disorders: translated from English, Braverman L.E., ed. M.: Meditsina; 2000. 432 p. (in Russian)]]
- Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls. *Dan. Med. J.* 2016; 63(2). PII: B5177.
- Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J. Immunol. Res.* 2015; 2015: 979167. DOI: 10.1155/2015/979167
- Здор В.В. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2017; 13(2): 45–56. [Zdor V.V. Correlation of hormonal and cytokines regulation in case of autoimmune thyroiditis. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2017; 13(2): 45–56. (in Russian)]. DOI: 10.14341/ ket2017245-56
- Beato-Vibora P.I., Alejo-González S. Avoiding misdiagnosis due to antibody interference with serum free thyroxin. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2017; 15(1): e37792. DOI: 10.5812/ijem.37792
- Гирш Я.В., Кузнецова Е.С., Кияев А.В. Структура тиреоидной патологии в популяции детей и подростков, проживающих в условиях зобной эндемии северных территорий по результатам ультразвуковых исследований. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2009; 5(4): 47–53. [Girsh Y.V., Kuznetsova E.S., Kiyayev A.V. Structure of a thyroid gland pathologies in a population of children and the teenagers living in conditions endemic goiter of northern territories by results of ultrasonic researches. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2009; 5(4): 47–53. (in Russian)]
- Huber A., Menconi F., Corathers S., Jacobson E.M., Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr. Rev.* 2018; 29(6): 697–725. DOI: 10.1210/er.2008-0015
- Zhao C., Gao Y., Zhao L., Li Y., Zhang Y., Wang S. et al. The expression and function of the neonatal Fc receptor in thyrocytes of Hashimoto's thyroiditis. *Int. Immunopharmacol.* 2017; 44: 53–60. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.12.032
- Рымар О.Д., Пьянкова А.К., Максимов В.Н., Мустафина С.В. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2013; 9(4): 39–45. [Rymar O.D., Pyankova A.K., Maksimov V.N., Mustafina S.V. Family history of autoimmune thyroid disease. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2013; 9(4): 39–45. (in Russian)]. DOI: 10.14341/ ket20139439-45
- Nazarpour S., Tehrani F. R., Simbar M., Tohidi M., AlaviMajd H., Azizi F. Comparison of universal screening with targeted high-risk case finding for diagnosis of thyroid disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 174(1): 77–83. DOI: 10.1530/EJE-15-0750
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Петунина Н.А., Александрова Г.Ф. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. М.; 2013. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Gerasimov G.A., Fadeev V.V., Petunina N.A., Alexandrova G.F. et al. *Clinical guidelines of the Russian Endocrinology Association for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults*. M.; 2013. (in Russian)]
- Fehérvari Z., Sakaguchi S. CD4+ Tregs and immune control. *J. Clin. Invest.* 2004; 114(9): 1209–17. DOI: 10.1172/JCI23395
- Hou H.F., Jin X., Sun T., Li C., Jiang B.F., Li Q.W. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid diseases: an updated systematic review and cumulative meta-analysis. *Int. J. Endocrinol.* 2015; 2015: 747816. DOI: 10.1155/2015/747816
- Schultheiss U.T., Teumer A., Medici M., Li Y., Daya N., Chaker L. et al. A genetic risk score for thyroid peroxidase antibodies associates with clinical thyroid disease in community-based populations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(5): E799–807. DOI: 10.1210/ jc.2014-4352 

Поступила / Received: 14.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 10.03.2020



# Клинико-метаболические нарушения при первичном гиперпаратиреозе

М.Р. Торосян, Т.П. Киселева, Т.Р. Чжен

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** представить краткую характеристику клинико-метаболических нарушений при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) в свете современных данных.

**Основные положения.** ПГПТ, наиболее распространенная причина гиперкальциемии, чаще всего выявляется у женщин в постменопаузе. За последние 40 лет особенности клинической картины были пересмотрены. Заболевание включает три различных клинических фенотипа, каждый из которых детально изучен, что способствовало появлению новых концепций, касающихся поражения органов-мишеней и лечения пациентов. В настоящее время признано, что ПГПТ включает три клинических фенотипа: явное поражение органов-мишеней, легкую бессимптомную гиперкальциемию и фенотип с высоким уровнем паратгормона при устойчиво нормальном содержании альбумин-скорректированного и ионизированного кальция в сыворотке крови.

**Заключение.** Появляется все больше информации о проявлениях, участии органов-мишеней при ПГПТ, разработаны новые методы ведения пациентов. Новые технологии визуализации помогли достоверно определить то, что ранее обнаруживалось случайно в ходе биохимического скрининга. Знание возможных проявлений болезни необходимо как для дифференциальной диагностики, так и для прогнозирования развития тех или иных патологических состояний, связанных с ПГПТ.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз, клинико-метаболические нарушения, гиперкальциемия.

**Вклад авторов:** Торосян М.Р., Чжен Т.Р. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Киселева Т.П. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Торосян М.Р., Киселева Т.П., Чжен Т.Р. Клинико-метаболические нарушения при первичном гиперпаратиреозе. Доктор.Ру. 2020; 19(2): 51–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-51-55

## Clinical Metabolic Disorders in Primary Hyperparathyroidism

M.R. Torosyan, T.P. Kiseleva, T.R. Chzhen

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repin Str., Ekaterinburg, Russian Federation 620028

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** to briefly present characteristics of clinical metabolic disorders in primary hyperparathyroidism (PHPT) taking into account recent data.

**Key Points.** PHPT, a most common cause of hypercalcemia, affects predominantly postmenopausal women. Over the previous 40 years, clinical features have been reviewed. The disease comprises three differing clinical phenotypes, and each of them has been thoroughly studied; as a result, new concepts emerged that relate to target organ damage and patient management. It is now accepted that PHPT comprises three clinical phenotypes: marked target organ damage, mild asymptomatic hypercalcemia, and a phenotype with high serum parathormone concentration with stable normal albumin-adjusted and ionised calcium.

**Conclusion.** More and more information on PHPT signs and target organ damage is appearing; new patient management methods have been developed. New visualisation methods allowed identifying conditions which previously were diagnosed accidentally during biochemical testing. Awareness of possible signs of the disease is vital both for differential diagnosis and forecasting development of PHPT-associated pathologies.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, clinical metabolic disorders, hypercalcemia.

**Contribution:** Torosyan, M.R., Chzhen, T.R. — thematic publications reviewing, manuscript preparation; Kiseleva, T.P. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

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

**For citation:** Torosyan M.R., Kiseleva T.P., Chzhen T.R. Clinical Metabolic Disorders in Primary Hyperparathyroidism. Doctor.Ru. 2020; 19(2): 51–55. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-51-55

Торосян Маргарита Рафаеловна (**автор для переписки**) — ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 1710-0820. E-mail: ri-to4ka@bk.ru

Киселева Татьяна Петровна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 3072-5384. E-mail: kistapet@mail.ru

Чжен Татьяна Романовна — ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2299-4784. E-mail: doctorttr@mail.ru





Представления о первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ), наиболее частой причине гиперкальциемии [1], о его клинической картине, особенно о вовлечении классических и неклассических органов-мишеней, постепенно менялись. Прогрессу в изучении этого заболевания способствовало появление технологий, недоступных ранее, благодаря которым можно распознать симптомы заболевания даже при случайном обнаружении.

Со временем возникли и новые стратегии хирургического и консервативного ведения больных ПГПТ, их основополагающие принципы периодически обновлялись с 1991 года [2–5].

Увеличилось количество публикаций по этой теме — от единичных упоминаний о ПГПТ в 1930-х годах [6] до примерно 6000 отчетов за последние 20 лет. Более того, появился интерес к самой молекуле паратгормона (ПТГ) и ее плеiotропным клеточным и молекулярным механизмам действия [7, 8].

Мы представляем краткий обзор клинико-метаболических нарушений при ПГПТ в свете современных данных.

ПГПТ обусловлен ненормальной секрецией ПТГ из одной или нескольких околощитовидных желез [9–11]. Практически во всех случаях расстройство будет доброкачественным с одной аденомой (80%), но иногда обусловлено множественной гиперплазией двух и более желез (20%). ПГПТ традиционно характеризуется гиперкальциемией и концентрацией ПТГ, которая неестественно высока для гиперкальциемического состояния. Как правило, уровень ПТГ повышен, но он также может быть в пределах нормы. Сообщалось о случае ПГПТ с уровнями ПТГ от 20 до 25 пг/мл (при нормальном диапазоне от ~ 10 до 65 пг/мл) [12].

Практически при всех других причинах гиперкальциемии уровень ПТГ будет снижен [13]. Для дифференциальной диагностики ПТГ-зависимой гиперкальциемии желательна отмена приема тиазидных диуретиков, препаратов лития (если это позволяет сделать состояние пациента) [14, 15]. Критерием диагноза ПГПТ является сохранение при этом гиперкальциемии и повышенного уровня ПТГ.

Среди других причин гиперкальциемии стоит отметить семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (СГГ), редкое заболевание, обусловленное мутацией гена *CaSR* (чувствительного к кальцию рецептора) [16]. Однако СГГ обладает настолько высокой пенетрантностью, что практически все пациенты имеют гиперкальциемию в молодом возрасте (к 30 годам). Обычно у них присутствует и семейный анамнез заболевания. Двадцатичетырехчасовая экскреция кальция с мочой будет очень низкой (100 мг), а соотношение клиренс кальция/клиренс креатинина < 0,01.

Данная картина также может наблюдаться при ПГПТ, особенно среди пациентов, ограничивающих потребление кальция. В сомнительных случаях прибегают к генетической диагностике самой распространенной формы СГГ (мутации гена *CaSR*).

Кроме того, гиперкальциемия развивается в 20–30% случаев всех злокачественных новообразований, при тиреотоксикозе, феохромоцитоме, надпочечниковой недостаточности, интоксикации витамином D [17].

ПГПТ чаще всего выявляется у женщин в постменопаузе, биохимические признаки возникают у них в первом десятилетии после менопаузы.

### НОРМОКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАТИРЕОЗ

Примерно 15 лет назад было сообщено о форме ПГПТ, которая характеризовалась повышенным уровнем ПТГ с постоянно нормальными концентрациями альбумин-скор-

ректированного общего и ионизированного кальция [18]. Дифференциальный диагноз нормокальциемического ПГПТ (НПГПТ) требует исключения вторичных причин повышения содержания ПТГ, и дефицит витамина D является одной из наиболее важных. При НПГПТ наименьшее содержание 25-гидроксивитамина D было принято равным 30 нг/мл (75 нмоль/л), т. к. при более низком его уровне показано прогрессирующее увеличение концентрации ПТГ, по данным некоторых эпидемиологических исследований [19, 20]. В некоторых ситуациях целесообразно стремиться к еще более высокому уровню 25-гидроксивитамина D (например, 40 нг/мл), чтобы увидеть, станет ли содержание ПТГ нормальным.

До постановки диагноза НПГПТ должны быть исключены другие нарушения, связанные со вторичным увеличением уровня ПТГ, такие как почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин) и синдромы мальабсорбции, а также отменены некоторые лекарства (диуретики, препараты лития, бисфосфонаты и деносуабы). Но даже после исключения причин вторичного повышения концентрации ПТГ остается вероятность, что те пациенты, чьи уровни ПТГ минимально повышены, находятся на внешней границе кривой нормального распределения для ПТГ. Приблизительно 2,5% нормальной популяции, вероятно, имеют уровни ПТГ в этой внешней, более высокой пограничной зоне.

Можно предположить, что и состояние гиперкальциемии в некоторой степени индивидуально — часть больных с «технической» нормокальциемией на самом деле в силу индивидуальных и других неизученных особенностей находится в состоянии гиперкальциемии.

Интересный факт — предположительно существует форма ПГПТ с нормальными сывороточными концентрациями кальция и ПТГ, которая обнаруживается только при патологическом исследовании аномальной ткани околощитовидной железы [21, 22].

### СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАТИРЕОЗА

Клиника гиперпаратиреоза может быть обусловлена самой гиперкальциемией, особенно когда уровень сывороточного кальция составляет > 12 мг/дл (2,5 ммоль/л) и/или если он резко вырос в динамике. Симптомы включают полиурию, полидипсию, запор, анорексию, рвоту, дегидратацию, аритмию и измененный психический статус. Более вероятно, однако, что симптомы ПГПТ связаны не с самой гиперкальциемией, а с ее ключевыми органами-мишенями.

Поражение почек может принимать формы гиперкальциурии, нефролитиаза, нефрокальциноза и/или снижения почечной функции [23]. Оценка состояния почек по результатам различных исследований показала, что нефролитиаз/кальциноз действительно присутствует у 21–55% пациентов с асимптомной формой ПГПТ [24, 25].

Симптомы со стороны костной системы — патологические переломы, деформации скелета, болевой синдром. В классическом варианте *osteitis fibrosa cystica* выглядит как «бурые» опухоли, литические поражения, субпериостальная резорбция фаланг пальцев и костные кисты [26, 27].

Когда в начале 1970-х годов были впервые описаны пациенты с бессимптомным ПГПТ, предполагалось, что отсутствие этих рентгенографических проявлений означает, что костная ткань сохранена или еще не вовлечена в патологический процесс. Лишь появление денситометрии в середине 1980-х годов позволило уточнить наличие поражения.

Использование двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) показало, что в дистальной трети лучевой кости (кортикальная ткань) обнаруживается наибольшая степень поражения. В поясничном отделе позвоночника (трабекулярная ткань) степень поражения меньше. Состояние бедренной кости, содержащей как губчатую, так и кортикальную костные ткани, согласно результатам денситометрии, находилось между относительно хорошо сохранившимся поясничным отделом позвоночника и пораженными дистальными участками луча. Этот паттерн, впервые описанный в 1980-х годах, по-прежнему является наиболее типичным денситометрическим профилем.

Однако можно наблюдать и противоположную картину, при которой преимущественно поражается поясничный отдел позвоночника [28]. Ранние последствия дефицита эстрогена у женщин с ПГПТ в постменопаузе могут объяснить снижение минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника у некоторых из них.

Оценка трабекулярной кости посредством КТ свидетельствует, что более низкая плотность в этом компоненте костной ткани была гораздо более информативной у пациентов с ПГПТ, нежели снижение МПК по результатам DXA. Эти наблюдения имеют значение для принятия решений, потому что оценка с помощью КТ может дополнять информацию, полученную при DXA.

Некоторые из наиболее неприятных клинических аспектов ПГПТ — нейрокогнитивные признаки, которые были хорошо описаны, но не совсем четко связаны с ПГПТ по современным представлениям. Об усталости, тревоге, плохой концентрации, снижении когнитивных способностей и качества жизни сообщалось с различной частотой, что заставляет некоторых задуматься о том, является ли термин «бессимптомный» ПГПТ точным описанием таких пациентов.

Но здесь не хватает специфичности — каждый из этих симптомов можно обнаружить при любом хроническом

заболевании. Проблему представляет и то, что демонстрация обратимости симптоматики после успешной паратиреоидэктомии в строго проведенных клинических испытаниях была неубедительной [29–33].

Нервно-мышечная, сердечно-сосудистая, желудочно-кишечная и костно-суставная системы являются дополнительными мишенями для ПГПТ.

## ВАРИАБЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРИТЕОЗОСА

*Манифестная форма.* В 1930–70 годах ПГПТ обычно считали расстройством с яркой клинической картиной и явными скелетными и почечными осложнениями [34]. Рентгенологически были распространены резорбция фаланг, костные кисты и «бурые» опухоли. Почечные проявления были представлены нефрокальцинозом и нефролитиазом. Снижение силы в проксимальных группах мышц обусловлено нарушением функции мышечных волокон 2-го типа [35].

Современные данные по основным проявлениям симптоматического ПГПТ [36] кратко изложены в *таблице*. Стоит отметить, что в последнее время все больше стали обращать внимание на различные метаболические нарушения у пациентов с ПГПТ: на большую частоту развития нарушений углеводного обмена, ожирения или повышенной массы тела, дислипидемии, гиперурикемии [37].

*Асимптомная форма.* В 1970-х годах в связи с широким внедрением биохимического скрининга бессимптомный ПГПТ стал преобладающей клинической формой. Явные рентгенологические изменения отсутствовали, нефролитиаз, мышечная слабость не наблюдались [38]. С учетом диагностических возможностей 1970-х годов было логично описать подобных пациентов с ПГПТ как бессимптомных.

*Нормокальциемический вариант.* Прошло еще 40 лет, прежде чем нормокальциемический вариант ПГПТ был описан в первом десятилетии XXI века [17]. Он был обнаружен у пациентов с низкой МПК или даже выраженным остеопорозом [17, 23, 39–43]. Однако этот вариант уже

Таблица / Table

### Основные проявления симптоматического первичного гиперпаратиреоза Main signs of symptomatic primary hyperparathyroidism

Проявления / Signs	Клиническая характеристика / Clinical profile
Костные / Bones	Боли в костях и суставах, псевдоподагра, хондрокальциноз, резорбция костной ткани, «бурые» опухоли, костные кисты / Bone and joint pain, pseudogout, chondrocalcinosis, bone tissue resorption, brown tumours, bone cysts
Почечные / Kidney	Полиурия, гематурия, гиперкальциурия, нефролитиаз, нефрокальциноз, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей / Polyuria, hematuria, hypercalciuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, recurrent urinary tract infections
Гастроинтестинальные / GIT	Анорексия, рвота, запоры, пептические язвы, острый/хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь / Anorexia, vomiting, constipation, peptic ulceration, acute/ chronic pancreatitis, cholelithiasis
Психоэмоциональные / Psychoemotional symptoms	Депрессия, утомляемость, ухудшение памяти, снижение концентрации внимания / Depression, fatigue, memory impairment, impaired alertness
Нейромышечные / Neuromuscular symptoms	Нарушения нервно-мышечной проводимости, сократимости мышц, слабость и утомляемость преимущественно проксимальной мускулатуры нижних конечностей / Impaired neuromuscular conductivity, muscular irritability, weakness and fatigue in proximal muscles of extremities
Сердечно-сосудистые / Cardiovascular symptoms	Брадикардия, дискомфорт в области грудной клетки, перебои в работе сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма и атриовентрикулярной проводимости, гипертрофия миокарда, кальцификация клапанов, миокарда, аорты, коронарных артерий / Bradycardia, chest discomfort, heart rhythm irregularities, hypertension, rhythm disturbances and impaired atrioventricular conduction, myocardial hypertrophy, calcification of valves, myocardium, aorta, and coronary arteries

не являлся бессимптомным. Таким образом, нормокальциемический вариант ПГПТ может быть асимптомным или манифестным [31].

Обследование больных. При обследовании пациента с ПГПТ [5] рекомендованы:

- определение уровней сывороточных ПТГ, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, 25-гидроксивитамина D;
- тесты для оценки функции почек;
- определение экскреции кальция и креатинина в суточной моче;
- денситометрия (поясничный отдел позвоночника, бедро, дистальная треть луча);
- характеристика состояния позвоночника (рентгенография, КТ);
- анализ литогенных субстанций суточной мочи (если в моче содержание кальция > 400 мг/день);
- визуализация брюшной полости с помощью рентгенографии, УЗИ или КТ;
- по показаниям: КТ различных отделов скелета, анализ маркеров костной резорбции.

В настоящее время оценка МПК с помощью денситометрии должна включать дистальную треть лучевой кости [44].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Albright F. A page out of the history of hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1948; 8(8): 637–57. DOI: 10.1210/jcem-8-8-637
2. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114(7): 593–7. DOI: 10.7326/0003-4819-114-7-593
3. Bilezikian J.P., Potts J.T. Jr, Fuleihan Gel.-H., Kleerekoper M., Neer R., Peacock M. et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J. Bone Miner. Res.* 2002; 17(suppl2): N2–11.
4. Bilezikian J.P., Khan A.A., Potts J.T. Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(2): 335–9. DOI: 10.1210/jc.2008-1763
5. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Eastell R., Silverberg S.J., Udelsman R., Marcocci C. et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(10): 3561–9. DOI: 10.1210/jc.2014-1413
6. Albright F., Aub J.C., Bauer W. Hyperparathyroidism: common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proven cases in one clinic. *JAMA.* 1934; 102(16): 1276–87. DOI: 10.1001/jama.1934.02750160010003
7. Revollo L., Civitelli R. Molecular actions of parathyroid hormone. In: Bilezikian J.P., ed. *The parathyroids.* San Diego: Elsevier; 2015: 119–26.
8. Silva B., Kousteni S. Cellular actions of PTH: osteoblasts, osteoclasts, and osteocytes. In: Bilezikian J.P., ed. *The parathyroids.* San Diego: Elsevier; 2015: 127–38.
9. Brandi M.L., Bilezikian J.P., Shoback D., Bouillon R., Clarke B.L., Thakker R.V. et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(6): 2273–83. DOI: 10.1210/jc.2015-3907
10. Bilezikian J.P., Bandeira L., Khan A., Cusano N.E. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018; 391(10116): 168–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7
11. Bilezikian J.P., Cusano N.E., Khan A.A., Liu J.M., Marcocci C., Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16033. DOI: 10.1038/nrdp.2016.33
12. Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism. In: DeGroot L., ed. *www.ENDOTEXT.org (version of 2019); Singer F., Section Editor.* South Dartmouth, MA: MDTEXT.COM Inc.; 2019.

В дополнение к ДХА может быть рекомендована рентгенография поясничного отдела, кистей, стоп, а также рассмотрено использование КТ. Дополнительная визуализация должна распространяться на почки из-за сведений о том, что нефрокальциноз и/или нефролитиаз часто имеются у пациентов со случайно обнаруженным ПГПТ. Рекомендации включают рентгенографию брюшной полости, УЗИ или КТ [45]. Следует также определить экскрецию кальция в суточной моче с анализом литогенных субстанций суточной мочи при выраженной гиперкальциурии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние 40 лет появляется все больше информации о проявлениях, участии органов-мишеней при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ), разработаны новые методы ведения пациентов. Новые технологии визуализации помогли достоверно определить то, что ранее обнаруживалось случайно в ходе биохимического скрининга. Знание возможных проявлений болезни необходимо как для дифференциальной диагностики, так и для прогнозирования развития тех или иных патологических состояний, связанных с ПГПТ.

13. Piketty M.L., Prie D., Sedel F., Bernard D., Hercend C., Chanson P. et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017; 55(6): 817–25. DOI: 10.1515/cclm-2016-1183
14. Griebeler M.L., Kearns A.E., Ryu E., Thapa P., Hathcock M.A., Melton L.J. III et al. Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(3): 1166–73. DOI: 10.1210/jc.2015-3964
15. Szalat A., Mazeh H., Freund H.R. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160(2): 317–23. DOI: 10.1530/EJE-08-0620
16. Marx S.J. Familial hypocalciuric hypercalcemia as an atypical form of primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.* 2018; 33(1): 27–31. DOI: 10.1002/jbmr.3339
17. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И., Фадеев В.В., Гурова О.Ю. и др. Клиника и диагностика эндокринных нарушений. М.; 2005: 99–111. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Pronin V.C., Romantsova T.I., Fadeev V.V., Gurova O.Yu. et al. *Clinic and diagnosis of endocrine disorders.* М.; 2005: 99–111. (in Russian)]
18. Silverberg S.J., Bilezikian J.P. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(11): 5348–52. DOI: 10.1210/jc.2003-031014
19. Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I., Shaw A.C., Deraska D.J., Kitch B.T. et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338(12): 778–83. DOI: 10.1056/NEJM199803193381201
20. Bendz H., Sjödin I., Toss G., Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy — a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J. Intern. Med.* 1996; 240(6): 357–65. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1996.28864000.x
21. Lavryk O.A., Siperstein A.E. Use of calcium and parathyroid hormone nomogram to distinguish between atypical primary hyperparathyroidism and normal patients. *World J. Surg.* 2017; 41(1): 122–8. DOI: 10.1007/s00268-016-3716-6
22. Rosário P.W. Primary hyperparathyroidism with normal calcium and PTH. *World J. Surg.* 2017; 41(6): 1649–50. DOI: 10.1007/s00268-017-3888-8
23. Tuna M.M., Çalışkan M., Ünal M., Demirci T., Doğan B.A., Küçükler K. et al. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Metab.* 2016; 34(3): 331–5. DOI: 10.1007/s00774-015-0673-3

24. Silverberg S.J., Clarke B.L., Peacock M., Bandeira F., Boutroy S., Cusano N.E. et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(10): 3580–94. DOI: 10.1210/jc.2014-1415
25. Cipriani C., Biamonte F., Costa A.G., Zhang C., Biondi P., Diacinti D. et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(4): 1309–15. DOI: 10.1210/jc.2014-3708
26. Tay Y.D., Liu M., Bandeira L., Bucovsky M., Lee J.A., Silverberg S.J. et al. Occult urolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Endocr. Res.* 2018; 43(2): 106–15. DOI: 10.1080/07435800.2018.1431275
27. Bandeira F., Cusano N.E., Silva B.C., Cassibba S., Almeida C.B., Machado V.C. et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014; 58(5): 553–61. DOI: 10.1590/0004-2730000003381
28. Misiorowski W., Czajka-Oraniec I., Kochman M., Zgliczyński W., Bilezikian J.P. Osteitis fibrosa cystica — a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2017; 58(2): 380–5. DOI: 10.1007/s12020-017-1414-2
29. Bilezikian J.P., Silverberg S.J., Gartenberg F., Kim T.S., Jacobs T., Siris E. et al. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian J.P., Marcus R, Levine M.A., eds. *The parathyroids*. New York: Raven Press; 1994: 457–70.
30. Walker M.D., Silverberg S.J. Non-traditional manifestations of primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian J.P., ed. *The parathyroids*. San Diego, CA: Elsevier; 2015: 469–80.
31. Cusano N.E., Maalouf N.M., Wang P.Y., Zhang C., Cremers S.C., Haney E.M. et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(7): 2734–41. DOI: 10.1210/jc.2013-1300
32. Bollerslev J., Jansson S., Mollerup C.L., Nordenström J., Lundgren E., Tørring O. et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(5): 1687–92. DOI: 10.1210/jc.2006-1836
33. Ambrogini E., Cetani F., Cianferotti L., Vignali E., Banti C., Viccica G. et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(8): 3114–21. DOI: 10.1210/jc.2007-0219
34. Walker M.D., McMahon D.J., Inabnet W.B., Lazar R.M., Brown I., Vardy S. et al. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(6): 1951–8. DOI: 10.1210/jc.2008-2574
35. Albright F., Reifenstein E.C. Jr. *Parathyroid glands and metabolic bone disease*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1948: 46–114.
36. Patten B.M., Bilezikian J.P., Mallette L.E., Prince A., Engel W.K., Aurbach G.D. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Ann. Intern. Med.* 1974; 80(2): 182–93. DOI: 10.7326/0003-4819-80-2-182
37. Рихсиева Н.Т. Первичный гиперпаратиреоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, качество жизни (обзор литературы). *Международный эндокринологический журнал*. 2014; 1(57): 103–7. [Rihisjeva N.T. Primary hyperparathyroidism: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment, quality of life (literature review). *International Endocrinological Journal*. 2014; 1(57): 103–7. (in Russian)]
38. Вороненко И.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Сыркин А.Л. Нарушения углеводного и жирового обмена при первичном гиперпаратиреозе. *Ожирение и метаболизм*. 2008; 4: 18–24. [Voronenko I.V., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L.Ya., Syrkin A.L. Disorders of carbohydrate and fat metabolism in primary hyperparathyroidism. *Obesity and Metabolism*. 2008; 4: 18–24. (in Russian)]
39. Turken S.A., Cafferty M., Silverberg S.J., De La Cruz L., Cimino C., Lange D.J. et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am. J. Med.* 1989; 87(5): 553–7. DOI: 10.1016/s0002-9343(89)80613-8
40. Lowe H., McMahon D.J., Rubin M.R., Bilezikian J.P., Silverberg S.J. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(8): 3001–5. DOI: 10.1210/jc.2006-2802
41. Pawlowska M., Cusano N.E. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015; 22(6): 413–21. DOI: 10.1097/MED.000000000000198
42. Maruani G., Hertig A., Paillard M., Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target tissue resistance to parathyroid hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(10): 4641–8. DOI: 10.1210/jc.2002-021404
43. Tordjman K.M., Greenman Y., Osher E., Shenkerman G., Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am. J. Med.* 2004; 117(11): 861–3. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.037
44. Amaral L.M., Queiroz D.C., Marques T.F., Mendes M., Bandeira F. Normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism: more stone than bone? *J. Osteoporos.* 2012; 2012: 128352. DOI: 10.1155/2012/128352
45. Castellano E., Attanasio R., Gianotti L., Cesario F., Tassone F., Borretta G. Forearm DXA increases the rate of patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism meeting surgical criteria. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(7): 2728–32. DOI: 10.1210/jc.2016-1513 **D**

Поступила / Received: 03.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 16.03.2020





# Оценка функции щитовидной железы и метаболических нарушений при лечении рака предстательной железы агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона

Е.Ю. Грицкевич<sup>1</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>1</sup>, М.Р. Матуров<sup>2</sup>, А.А. Быстров<sup>3</sup>, А.А. Грицкевич<sup>4</sup>, В.О. Неудахина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ОП «Центр амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Поликлиническое отделение); Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка функции щитовидной железы (ЩЖ) и метаболических нарушений у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы (pT3N0M0) или биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии по поводу локализованного рака предстательной железы, получавших лечение агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (аЛГРГ).

**Дизайн:** продольное проспективное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 102 пациента, завершили его 99 человек. Их средний возраст составил 69 лет (95%-ный доверительный интервал: 61,5–79,2 года). Для оценки функции ЩЖ исследовали уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (сТ4) до начала андрогендепривационной терапии (АДТ) и спустя 12 месяцев. Для оценки метаболических нарушений измеряли окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ), уровень общего холестерина (ОХ) перед инициацией АДТ и через 3, 6 и 12 месяцев после.

**Результаты.** Зафиксированы следующие изменения исследуемых параметров: гормоны ЩЖ исходно и через 12 месяцев соответственно: ТТГ (мЕд/л): 1,67506 и 1,90684 ( $p < 0,001$ ), сТ4 (пмоль/л) — 11,6266 и 11,0555 ( $p < 0,001$ ). Метаболические параметры исходно, через 3, 6 и 12 месяцев соответственно: ОТ (см): 91,5, 95,4 (+4,2%), 96,1 (+5,0%), 96,4 (+5,4%) (для всех отличий  $p \leq 0,017$ ); ИМТ (кг/м<sup>2</sup>): 27,4, 28,2 (+2,9%), 28,4 (+3,6%), 28,4 (+3,6%) ( $p \leq 0,004$  для всех отличий, кроме различия между результатами через 6 и 12 месяцев —  $p = 0,995$ ); ОХ (ммоль/л): 5,2, 5,6 (+7,7%), 5,8 (+11,5%), 5,9 (+13,5%) (для всех отличий  $p < 0,001$ ). Статистически значимая положительная корреляция получена между динамикой уровней ТТГ и ОХ ( $R = 0,285$ ,  $p = 0,004$ ), статистически значимая отрицательная корреляция — между динамикой содержания ТТГ и сТ4 ( $R = -0,315$ ,  $p = 0,001$ ).

**Заключение.** При монотерапии аЛГРГ наблюдались тенденция к увеличению ОТ, веса пациентов, рост уровня ТТГ и снижение содержания сТ4 спустя год АДТ, хотя средние показатели гормонов не выходили за рамки допустимых значений; повышался уровень ОХ. Наибольшее увеличение ОТ, ИМТ, концентрации ОХ происходило в первые 3 месяца терапии, после чего скорость их роста снижалась. Необходимы дальнейшее изучение метаболических и гормональных осложнений АДТ и расширение доказательной базы для проверки полученных данных и разработки механизмов превенции осложнений.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, функция щитовидной железы, метаболические нарушения.

**Вклад авторов:** Грицкевич Е.Ю. — отбор, формирование выборки обследованных, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Демидова Т.Ю. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Матуров М.Р., Быстров А.А. — отбор пациентов в исследование, формирование базы данных; Грицкевич А.А. — участие в написании статьи, редактирование текста; Неудахина В.О. — анализ части данных, участие в написании статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Грицкевич Е.Ю., Демидова Т.Ю., Матуров М.Р., Быстров А.А., Грицкевич А.А., Неудахина В.О. Оценка функции щитовидной железы и метаболических нарушений при лечении рака предстательной железы агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. Докт.ру. 2020; 19(2): 56–62. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-56-62

Грицкевич Елена Юрьевна (автор для переписки) — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 109263, Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4125-2055. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>. E-mail: [genyan.7@mail.ru](mailto:genyan.7@mail.ru)

Демидова Татьяна Юльевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 109263, Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>. Scopus Author ID: 7003771623. E-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

Матуров Михаил Ринатович — врач-онколог ОП «ЦАОП ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ». 105264, Россия, г. Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 29. E-mail: [mihail.maturov@yandex.ru](mailto:mihail.maturov@yandex.ru)  
(Окончание на с. 57.)

# Assessment of Thyroid Function and Metabolic Disorders in Management of Prostate Cancer with Agonists of LH Releasing Hormone

E.Yu. Gritskevich<sup>1</sup>, T.Yu. Demidova<sup>1</sup>, M.R. Maturov<sup>2</sup>, A.A. Bystrov<sup>3</sup>, A.A. Gritskevich<sup>4</sup>, V.O. Neudakhina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 4 Shkulev St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 109263

<sup>2</sup> Outpatient Cancer Care Centre at Pletnev Municipal Clinical Hospital at Moscow Healthcare Department; 29 Verkhaya Pervomayskaya, Moscow, Russian Federation 105264

<sup>3</sup> Moscow Municipal Oncology Hospital No.62 of Moscow Healthcare Department (outpatient unit); 6/2 Staropetrovskiy Proezd, Moscow, Russian Federation 125130

<sup>4</sup> Vishnevskiy National Medical Scientific Centre of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27 Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, Russian Federation 117997

## ABSTRACT

**Study Objective:** to assess thyroid function and metabolic disorders in patients with local prostate cancer (pT3N0M0) or biochemical relapse after total prostatectomy for local prostate cancer, who were treated with agonists of luteinizing hormone-releasing hormone (aLHRH).

**Study Design:** follow-up study.

**Materials and Methods.** 102 patients were enrolled to the study, 99 subjects were followed up till the study completion. The mean age was 69 years old (95% confidence range: 61.5–79.2 years old). To assess thyroid function, thyroid-stimulating hormone (TSH) and free T4 were measured prior to and in 12 months after androgen depriving therapy (ADT). To see metabolic disorders, waist circumference (WC), body mass index (BMI), and total cholesterol (TH) were measured prior to and 3, 6 and 12 months after ADT initiation.

**Study Results.** The following changes were noted in test parameters: thyroid hormones (basic and 12 months later, respectively): TSH (mU/L): 1.67506 and 1.90684 ( $p < 0.001$ ), free T4 — 11.6266 and 11.0555 ( $p < 0.001$ ). Metabolic parameters (basic, 3, 6 and 12 months, respectively): WC (cm): 91.5, 95.4 (+4.2%), 96.1 (+5.0%), 96.4 (+5.4%) (for all differences  $p \leq 0.017$ ); BMI (kg/m<sup>2</sup>): 27.4, 28.2 (+2.9%), 28.4 (+3.6%), 28.4 (+3.6%) ( $p \leq 0.004$  for all differences, save for differences between values in 6 and 12 months —  $p = 0.995$ ); TC (mmol/L): 5.2, 5.6 (+7.7%), 5.8 (+11.5%), 5.9 (+13.5%) (for all differences  $p \leq 0.001$ ). Statistically significant positive correlation was recorded between TSH and TC dynamics ( $R = 0.285$ ,  $p = 0.004$ ), statistically significant negative correlation — between TSH and free T4 ( $R = -0.315$ ,  $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** aLHRH monotherapy led to the trend of increase in WC, body mass, TSH raise and free T4 reduction one year after ADT, though mean hormone values were within acceptable range; TH demonstrated an increase. The highest increase in WC, BMI, TH was recorded within first 3 months of therapy, then the rate of increase diminished. Further study of metabolic and hormonal complications from ADT and evidence base enhancement are required in order to check the data and develop measures to prevent complications.

**Keywords:** prostate cancer, agonists of luteinizing hormone-releasing hormone, thyroid function, metabolic disorders.

**Contribution:** Gritskevich, E.Yu. — subjects selection, sampling, thematic publications reviewing, statistical processing, data analysis and interpretation, manuscript preparation; Demidova, T.Yu. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Maturov, M.R., Bystrov, A.A. — subjects selection, database generation; Gritskevich, A.A. — participation in manuscript preparation, article reviewing; Neudakhina, V.O. — partial data analysis, participation in manuscript preparation.

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

**For citation:** Gritskevich E.Yu., Demidova T.Yu., Maturov M.R., Bystrov A.A., Gritskevich A.A., Neudakhina V.O. Assessment of Thyroid Function and Metabolic Disorders in Management of Prostate Cancer with Agonists of LH Releasing Hormone. Doctor.Ru. 2020; 19(2): 56–62. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-56-62

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 550 тыс. новых случаев РПЖ [1]. Одним из методов лечения РПЖ (при биохимическом рецидиве после оперативного вмешательства, при продвинутых стадиях) на сегодняшний день является андроген-депривационная терапия (АДТ), которая способствует увеличению выживаемости таких пациентов [2, 3].

Зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке доказана в 1941 г. (С. Huggins и соавт.), тогда же продемонстрирована эффективность гормональной терапии у пациентов с РПЖ [4].

В настоящее время с целью медикаментозной кастрации применяют агонисты или антагонисты ЛГ релизинг-гормона (ЛГРГ).

Синтетические аналоги ЛГРГ содержат замены аминокислотных остатков природного гормона — D-аминокислоты — в положении 6 и этиламидзамещающий глицин в положении 10 [5]. Такая конформация молекулы обеспечивает ей более выраженное сродство к рецепторам ЛГРГ и более длительный период полураспада, что, в свою очередь, приводит к даунрегуляции клеток гипофиза, прекращению выработки ЛГ и, как следствие, прекращению синтеза андрогенов. Механизм действия антагонистов ЛГРГ заключается в блокировании рецепторов к ЛГРГ в клетках гипофиза.

Быстров Александр Анатольевич — к. м. н. врач-онколог ГБУЗ МГОБ № 62 ДЗМ (Поликлиническое отделение). 125130, Россия, г. Москва, Старопетровский пр-д, д. 6, стр. 2. E-mail: bystrov@list.ru

Грицкевич Александр Анатольевич — д. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. eLIBRARY.RU SPIN: 2128-7536. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>. E-mail: grekaa@mail.ru

Неудахина Вероника Олеговна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 109263, Россия, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0809-0429>. E-mail: NeudakhinaVeronika@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 56.)

Но, несмотря на хороший прогноз при АДТ, важно помнить о неблагоприятных метаболических нарушениях, к которым она приводит [6–8]. На фоне отсутствия синтеза андрогенов гонадами сетчатая доля коры надпочечников и жировая ткань продолжают синтезировать эстрогены, что клинически проявляется такими симптомами, как гинекомастия, приливы, метаболический синдром, отличающийся от классического метаболического синдрома у лиц, не получающих АДТ. Прекращается анаболическое действие мужских половых гормонов на организм, что ведет к уменьшению мышечной массы, истончению и сухости кожи, остеопорозу, повышению инсулинорезистентности [9–11]. Врачам важно знать и осведомлять своих пациентов о побочных эффектах, а также своевременно принимать меры по профилактике и коррекции осложнений, возникающих на фоне длительной АДТ.

Некоторые из изменений, происходящих у мужчин на фоне АДТ, сходны с клиническими проявлениями, наблюдаемыми при гипотиреозе. При гипотиреозе, как и при проведении АДТ, часто диагностируют увеличение жировой массы, дислипидемию и изменения гомеостаза глюкозы [12, 13]. Кроме того, при снижении концентрации циркулирующих глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ), и половых гормонов клинические проявления гипотиреоза у взрослых мужчин включают дисфункцию гонад и нарушение фертильности [14, 15].

В 2004 году были опубликованы результаты проспективного исследования по оценке функции щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов с РПЖ, получавших только радикальную лучевую терапию, и у тех, кто получал радикальную лучевую терапию и АДТ. Первые полгода значимых различий в уровнях ТТГ, свободного Т4 (сТ4) и тиреоид-связывающего глобулина не было, но через 6 и 12 месяцев после старта терапии содержание сТ4 в группе пациентов, получавших АДТ, снизилось, при этом уровень ТТГ не повышался. В группе больных, получавших только лучевую терапию, изменения со стороны ЩЖ не отмечены [16].

Результаты другого похожего исследования, однако, не подтвердили эти данные. Всего у 2,2% мужчин, получавших АДТ, наблюдались изменения функции ЩЖ — субклинический гипотиреоз; при этом такой же результат (2% случаев зафиксированного субклинического гипотиреоза) был и в группе контроля, состоявшей из пациентов после радикальной простатэктомии без АДТ [17].

Р. Ноертманн и соавт. [18] провели расширенное исследование, посвященное этой теме. Они оценивали совместно с уровнями гормонов ЩЖ содержание тестостерона, эстрадиола, ГСПГ, лептина, а также метаболические изменения в составе тела, вес и ИМТ. У пациентов на фоне АДТ происходило выраженное увеличение уровня ТТГ через 12 месяцев, которого не было в группе контроля. Эти результаты коррелировали с изменениями веса и ИМТ и были им обратно пропорциональны, но не имели никакой связи с окружностью талии (ОТ), висцеральным ожирением и резистентностью к инсулину. Отмечена также прямая корреляция между концентрациями ТТГ и лептина. Уровень свободного Т3 оставался неизменным, а концентрация сТ4 через 12 месяцев возросла по сравнению с таковой в контрольной группе.

По результатам данного исследования сделан вывод, что работа гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при АДТ может быть изменена, и, по-видимому, это в большей степени ассоциировано с изменениями в составе тела, а не напрямую с дефицитом андрогенов [19].

Результаты приведенных выше исследований не совсем однозначны, а работ, посвященных связи АДТ с функцией ЩЖ, на данный момент немного. На наш взгляд, эта тема нуждается в дальнейшем изучении.

**Цель исследования:** оценка функции ЩЖ и метаболических нарушений у пациентов с местно-распространенным РПЖ (pT3N0M0) или биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии по поводу локализованного РПЖ, получавших лечение агонистами ЛГРГ (аЛГРГ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование вошли 102 мужчины с диагнозом местно-распространенного РПЖ (pT3N0M0) после радикального лечения или с рецидивом после радикальной простатэктомии по поводу локализованного РПЖ, диагностированным биохимически по уровню простатспецифического антигена (ПСА).

Полностью завершили исследование и были включены в статистический анализ 99 пациентов. Их возраст составил от 42 до 82 лет, средний возраст — 69 лет (95%-ный ДИ: 61,5–79,2 года).

Все участники проходили лечение на базе ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» (ГБУЗ ГКБ № 57), структурного подразделения ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» Онкологический диспансер № 3, ГАУЗ МГОБ № 62 ДЗМ (Поликлиническое отделение) с 2014 г. по декабрь 2019 г. включительно.

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол заседания № 185 от 20 мая 2019 г.). Все мужчины перед выполнением обследования ознакомились с информацией для пациента и после объяснения им цели и характера протокола исследования подписали информированное согласие на участие в процедурах.

Критериями включения в исследование являлись морфологически подтвержденный первичный местно-распространенный РПЖ (pT3N0M0) (n = 48) или биохимический рецидив после радикальной простатэктомии по поводу локализованного РПЖ (n = 51), назначение аЛГРГ в непрерывном режиме, ожидаемая продолжительность жизни не менее 3 лет.

Критерии исключения:

- метастатический РПЖ (T1-4N1M0, T1-4N0M1);
- тяжелые заболевания или патологические состояния: выраженные изменения в лабораторных анализах на момент или за 30 дней до включения в исследование;
- активная неконтролируемая инфекция, пептическая язва;
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит);
- прием глюкокортикостероидов;
- одновременное лечение другими экспериментальными препаратами, противоопухолевыми препаратами (окончание терапии не менее чем за 30 дней до начала настоящего исследования);
- сомнения в комплаентности пациента.

У всех больных определяли уровни ТТГ и сТ4 перед началом АДТ и спустя 12 месяцев терапии, оценивали ИМТ и ОТ, уровень общего холестерина (ОХ) исходно и спустя 3, 6 и 12 месяцев АДТ.

Для биохимических тестов были взяты образцы крови с утра натощак. Тесты проводились в одной лаборатории. Концентрации гормонов ЩЖ определялись методом иммунохемилюминесцентного ИФА. Диапазон нормальных показателей сТ4 — 7,86–14,41 пмоль/л, сывороточного ТТГ — 0,38–5,33 мкМЕ/мл. Исследования выполнены на оборудовании UniCel DXI 800 (Beckman Coulter, США).

Андрогенная депривация подразумевала прием препаратов в постоянном режиме. Препараты ЛГРГ: гозерелин в дозе 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней или в дозе 10,8 мг 1 раз в 12 недель, либо трипторелин в дозе 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней, либо бусерелин в дозе 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней, либо лейпрорелин 7,5 мг подкожно 1 раз в 28 дней или 22,5 мг подкожно 1 раз в 12 недель.

Уровень ПСА на старте терапии существенно варьировал — от 1,67 до 423 нг/мл — и в среднем составил 42,11 нг/мл. Уровень тестостерона до начала терапии был не менее 6,0 нмоль/л, в среднем — 13,4 нмоль/л. У всех пациентов в выборке достигались целевые низкие значения тестостерона на фоне терапии (менее 1,7 нмоль/л). Уровень ПСА исследовался каждые 3 месяца и через год от начала лечения составлял в среднем 0,18 нг/мл.

Полученные данные обрабатывались в программе IBM SPSS Statistics 23.0. Для парных выборок использовался t-критерий, парные сравнения проводились с помощью анализа на межгрупповые различия с течением времени по данным модели повторных измерений (MANOVA). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

В ходе исследования 3 пациента были исключены: двое начали терапию препаратом, потенциально влияющим на результаты, один больной исключен в связи с прогрессией заболевания. Наиболее частыми побочными эффектами терапии ожидаемо были приливы, потливость, утомляемость, снижение либидо, тошнота. Гинекомастия отмечалась

у 3 пациентов. Эти нежелательные явления не требовали прекращения терапии.

Средний уровень ТТГ в начале терапии составлял 1,67 мкМЕ/мл, через 12 месяцев он повысился до 1,91 мкМЕ/мл (данная разница статистически значима,  $p < 0,001$ ) (табл. 1, рис. 1).

Как видно из таблицы 1, оба средних значения ТТГ находятся в референсном диапазоне, который составляет 0,4–4,0 мЕд/л.

Средний уровень сТ4 перед началом АДТ был 11,63 пмоль/л, спустя год он снизился до 11,05 пмоль/л (данная разница статистически значима,  $p < 0,001$ ) (см. табл. 1, рис. 2).

При сравнении показателей ТТГ и сТ4 методом парных выборок разница оказалась статистически значимой (табл. 2).

У пациентов также измеряли ИМТ и ОТ в начале терапии и спустя 3, 6 и 12 месяцев. Средний ИМТ участников исследования увеличился по сравнению с первоначальным уже через 3 месяца АДТ, но через 6 и 12 месяцев менялся менее выражено (для различия между результатами через 6 и 12 месяцев  $p = 0,995$ ) (табл. 3, рис. 3).

ОТ увеличилась на 4 см за первые 3 месяца терапии и на 1 см за последующие 3 месяца. Результат измерения ОТ через 12 месяцев АДТ незначимо отличается от результатов, зафиксированных спустя полгода терапии. При этом увеличение ОТ на фоне АДТ происходило быстрее прироста ИМТ (табл. 4, рис. 4).

Анализ по показателям ИМТ и ОТ на межгрупповые различия с течением времени производился по данным модели повторных измерений (MANOVA) — различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1 / Table 1

**Динамика средних значений тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (сТ4)**  
Dynamics of mean thyroid-stimulating hormone (TSH) and free T4 values

Гормоны крови / Blood hormones	Среднее значение / Mean value	Среднеквадратичное отклонение / Mean square deviation	Среднеквадратичная ошибка среднего / Mean square error middle
ТТГ, мЕд/л / TSH, mU/L:			
• исходно / basic	1,67506	0,624807	0,062795
• через 12 месяцев / In 12 months	1,90684	0,756622	0,076043
сТ4, пмоль/л / Free T4, pmol/L:			
• исходно / basic	11,6266	1,19005	0,11960
• через 12 месяцев / In 12 months	11,0555	1,18182	0,11878

Рис. 1. Динамика средних значений тиреотропного гормона (ТТГ)

Fig. 1. Dynamics of mean thyroid-stimulating hormone (TSH) values

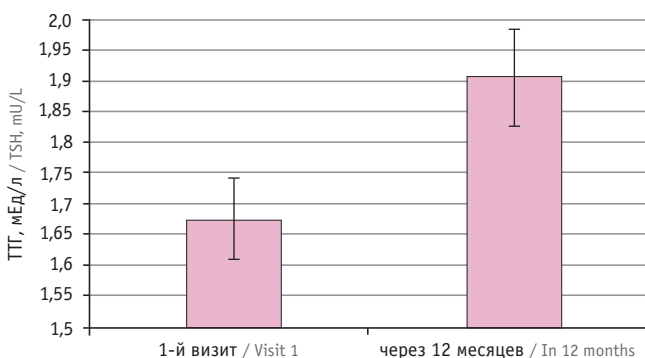


Рис. 2. Динамика средних значений свободного тироксина (сТ4)

Fig. 2. Dynamics of free T4 values

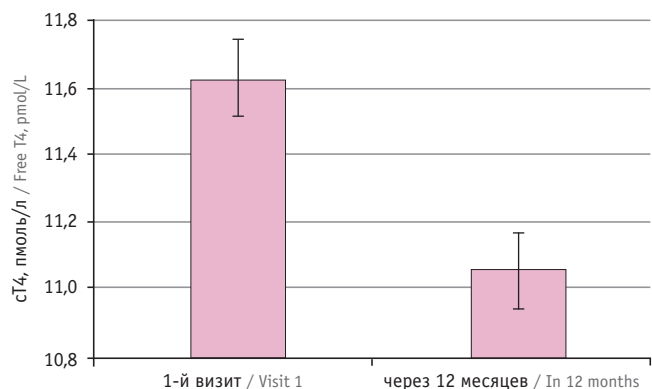




Таблица 2 / Table 2

Сравнение выборок тиреотропного гормона и свободного тироксина (сТ4) до и через 12 месяцев после начала гормонотерапии (t-критерий для парных выборок)  
Comparison of thyroid-stimulating hormone and free T4 prior to and 12 months after hormone therapy initiation (t-test for paired samples)

Пары / Pairs	t	Степень свободы / Degree of freedom	Значение p (двустороннее) / p value (two-sided)
Пара 1: ТТГ–ТТГ-12 Pair 1: TSH–TSH-12	-6,104	98	< 0,001
Пара 2: сТ4–сТ4-12 Pair 2: free T4–free T4-12	5,093	98	< 0,001

Таблица 3 / Table 3

Динамика средних значений индекса массы тела (ИМТ), кг/м<sup>2</sup>  
Dynamics of mean body mass index (BMI), kg/m<sup>2</sup>

Время измерения ИМТ / BMI measurement time	Среднее значение ИМТ / Mean BMI value	Стандартное отклонение / Standard deviation
Исходно / Basic	27,3926	3,20147
Через 3 месяца / In 3 months	28,2324*	3,26779
Через 6 месяцев / In 6 months	28,4070*	3,31098
Через 12 месяцев / In 12 months	28,3907*	3,29147

\* Отличия от исходного показателя статистически значимы (p ≤ 0,004).

\* Statistically significant differences from basic parameter (p ≤ 0.004).

Рис. 3. График изменения средней величины индекса массы тела (ИМТ) с течением времени.

\* Отличия от исходного показателя статистически значимы (p ≤ 0,004)

Fig. 3. Diagram of changes in mean body mass index (BMI) over time.

\* Statistically significant differences from basic parameter (p ≤ 0.004)

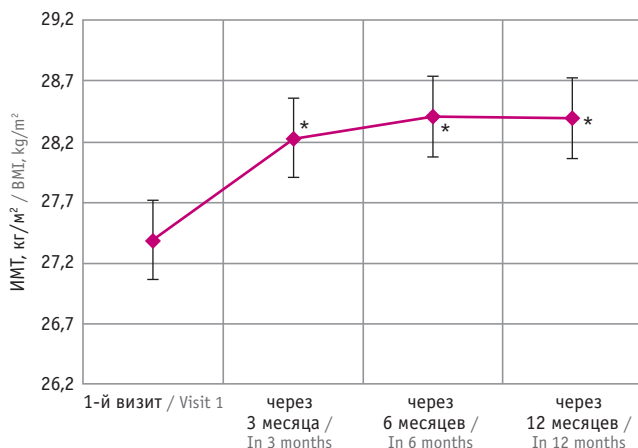


Таблица 4 / Table 4

Динамика средней величины окружности талии (ОТ), см  
Dynamics of mean waist circumference (WC) value, cm

Время измерения ОТ / WC measurement time	Среднее значение ОТ / Mean WC value	Стандартное отклонение / Standard deviation
Исходно / Basic	91,414	6,5962
Через 3 месяца / In 3 months	95,384*	6,9850
Через 6 месяцев / In 6 months	96,101*	7,1235
Через 12 месяцев / In 12 months	96,414*	6,9781

\* Отличия от исходного показателя статистически значимы (p ≤ 0,017).

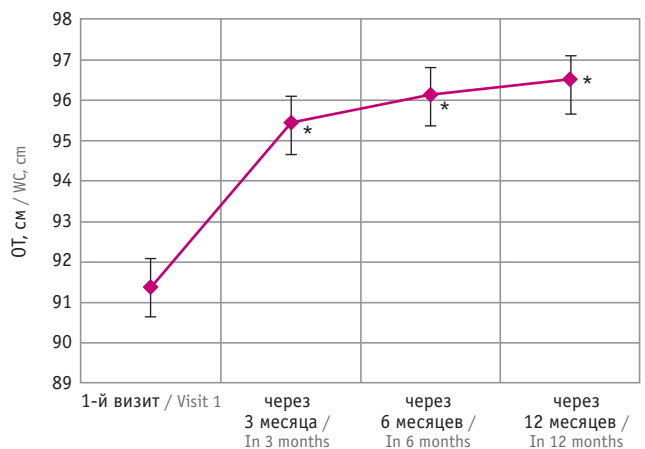
\* Statistically significant differences from basic parameter (p ≤ 0,017).

Рис. 4. График изменения средней величины окружности талии (ОТ) с течением времени.

\* Отличия от исходного показателя статистически значимы (p ≤ 0,017)

Fig. 4. Diagram of changes in mean waist circumference (WC) over time.

\* Statistically significant differences from basic parameter (p ≤ 0.017)



В исследовании оценивали и уровень ОХ. Выявлено, что перед началом лечения он составил 5,15 ± 0,83 ммоль/л. Через 3 месяца после начала терапии отмечено статистически значимое увеличение показателя, изменение составило 0,43 ммоль/л. Далее в течение года сохранялась тенденция к повышению значения, что представлено в таблице 5. Наиболее значительные изменения произошли в первые 3 месяца (рис. 5). За год прирост среднего значения ОХ составил 0,75 ммоль/л.

При статистическом анализе методом парных сравнений выявлена статистическая значимость изменения среднего показателя в каждой временной точке. С целью установления возможных связей мы оценили корреляцию показателей функции ЩЖ между собой и с другими параметрами (табл. б). Статистически значимая положительная корреляция получена между динамикой уровней ТТГ и ОХ (R = 0,285, p = 0,004), статистически значимая отрицательная

Таблица 5 / Table 5

Изменение средних значений общего холестерина (ОХ) с течением времени, ммоль/л  
Changes in mean total cholesterol (TC) over time, mmol/L

Время измерения ОХ / TC measurement time	Среднее значение ОХ / Mean TC value	Стандартное отклонение / Standard deviation
Исходно / Basic	5,15	0,83
Через 3 месяца / In 3 months	5,58*	0,89
Через 6 месяцев / In 6 months	5,78*	0,90
Через 12 месяцев / In 12 months	5,90*	1,02

\* Отличия от исходного показателя статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

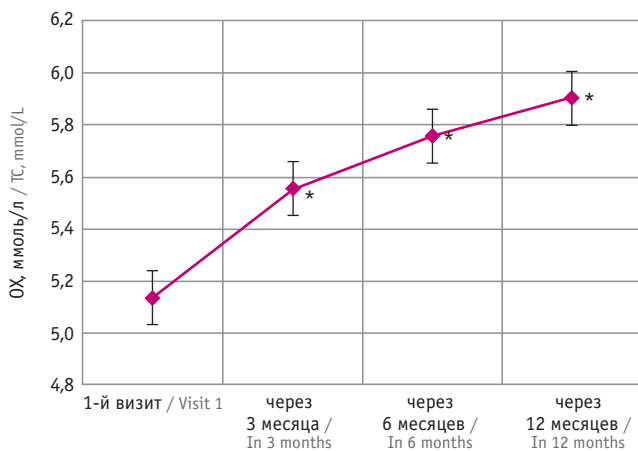
\* Statistically significant differences from basic parameter ( $p < 0,001$ ).

Рис. 5. График изменений средних значений общего холестерина (ОХ) с течением времени.

\* Отличия от исходного показателя статистически значимы ( $p < 0,001$ )

Fig. 5. Diagram of changes in mean total cholesterol (TC) over time.

\* Statistically significant differences from basic parameter ( $p < 0,001$ )



корреляция — между динамикой содержания ТТГ и сТ4 ( $R = -0,315$ ,  $p = 0,001$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования мы отмечали увеличение уровня ТТГ и снижение содержания сТ4 спустя год андрогендепривационной терапии (АДТ), хотя средние их значения не выходят за рамки референсных. При этом наблюдается корреляция уровней ТТГ и сТ4 между собой (отрицательная) и ТТГ и уровнем общего холестерина (ОХ) (положительная).

Можно предположить, что одним из механизмов повышения уровня ОХ, посредством которого реализуются метабо-

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. 2018. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Recommendations. Prostate Cancer. 2018. (in Russian)]

Таблица 6 / Table 6

Корреляции изменений уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (сТ4) с динамикой других показателей  
Correlation of changes in thyroid-stimulating hormone (TSH) and free T4 values with other parameters


Гормоны щитовидной железы / Thyroid hormones		Общий холестерин / Total cholesterol	Индекс массы тела / Body mass index	Окружность талии / Waist circumference	ТТГ / TSH	сТ4 / Free T4
ТТГ / TSH	Корреляция Пирсона / Pearson correlation	0,285	0,018	-0,145	1	-0,315
	Значение р (двустороннее) / p value (two-sided)	0,004	0,860	0,151	-	0,001
сТ4 / Free T4	Корреляция Пирсона / Pearson correlation	0,012	-0,051	0,032	-0,315	1
	Значение р (двустороннее) / p value (two-sided)	0,906	0,619	0,750	0,001	-

лические нарушения, являются изменения в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. При этом также прогрессирует висцеральное ожирение, о чем говорит более значительный прирост окружности талии (ОТ) в течение года АДТ по сравнению с изменением ИМТ. Максимальное увеличение ОТ происходило в первые три месяца от начала АДТ. Однако корреляция показателей функции щитовидной железы и ИМТ и ОТ в нашей работе не выявлена.

Результаты данного исследования перекликаются с результатами, полученными R. Hoernann и соавт. [18]: наряду с повышением ИМТ зарегистрирован рост уровня ТТГ спустя 12 месяцев АДТ, — но и отличаются от конечных данных австралийского исследования тем, что зафиксировано небольшое, но статистически значимое снижение содержания сТ4, а также увеличение ОТ, позволяющее сделать вывод о прогрессировании висцерального ожирения.

Влияние гормонотерапии агонистами ЛГ рилизинг-гормона на метаболические параметры обусловлено андрогенной депривацией: резким и выраженным снижением концентраций мужских половых гормонов. Тем не менее еще раз подтверждаются изменения работы гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при АДТ. Требуются дальнейшие, более длительные исследования влияния гормонотерапии при лечении рака предстательной железы на метаболические параметры с целью выявления их нарушений и возможной коррекции.

2. Gamat M., McNeel D.G. Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *Endocr. Relat. Cancer*. 2017; 24(12): T297–310. DOI: 10.1530/ERC-17-0145
3. Алферов С.М., Дарий Е.В. Роль гормональной терапии в структуре смертности пациентов с раком предстательной желе-

- зы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017; 1(4): 221–6. [Alferov S.M., Daryi E.V. Role of hormone therapy in the mortality rate of patients with prostate cancer. Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2017; 1(4): 221–6. (in Russian)]
4. Nelson W.G. Commentary on Huggins and Hodges: "Studies on Prostatic Cancer". *Cancer Res.* 2016; 76(2): 186–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3172
  5. Zhang W., van Gent D.C., Incrocci L., van Weerden W.M., Nonnekens J. Role of the DNA damage response in prostate cancer formation, progression and treatment. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020; 23(1): 24–37. DOI: 10.1038/s41391-019-0153-2
  6. Mitsuzuka K., Arai Y. Metabolic changes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy. *Int. J. Urol.* 2018; 25(1): 45–53. DOI: 10.1111/iju.13473
  7. Cheung A.S., Hoermann R., Dupuis P., Joon D.L., Zajac J.D., Grossmann M. Relationships between insulin resistance and frailty with body composition and testosterone in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 175(3): 229–37. DOI: 10.1530/EJE-16-0200
  8. Грицкевич А.А., Медведев В.Л., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Метаболический статус больных раком предстательной железы при различных режимах гормонотерапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2014; 2(3): 26–30. [Gritskevich A.A., Medvedev V.L., Mishugin S.V., Rusakov I.G. Metabolic status in patients with prostate cancer during different hormone therapy regimens. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2014; 2(3): 26–30. (in Russian)]
  9. Tzortzis V., Samarinas M., Zachos I., Oeconomou A., Pisters L.L., Bargiota A. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: focus on metabolic complications. *Hormones (Athens).* 2017; 16(2): 115–23. DOI: 10.14310/horm.2002.1727
  10. Mitsuzuka K., Kyan A., Sato T., Orikasa K., Miyazato M., Aoki H. et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016; 19(1): 57–62. DOI: 10.1038/pcan.2015.50
  11. Lam T., Birzniece V., McLean M., Gurney H., Hayden A., Cheema B.S. The adverse effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer and the benefits and potential anti-oncogenic mechanisms of progressive resistance training. *Sports Med Open.* 2020; 6(1): 13. DOI: 10.1186/s40798-020-0242-8
  12. Liu J.M., Yu C.P., Chuang H.C., Wu C.T., Hsu R.J. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and the risk of autoimmune diseases. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019; 22(3): 475–82. DOI: 10.1038/s41391-019-0130-9
  13. Tagliaferri V., Romualdi D., Guido M., Mancini A., De Cicco S., Di Florio C. et al. The link between metabolic features and TSH levels in polycystic ovary syndrome is modulated by the body weight: an euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp study. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 175(5): 433–41. DOI: 10.1530/EJE-16-0358
  14. Wagner M.S., Wajner S.M., Maia A.L. The role of thyroid hormone in testicular development and function. *J. Endocrinol.* 2008; 199(3): 351–65. DOI: 10.1677/JOE-08-0218
  15. Wajner S.M., Wagner M.S., Maia A.L. Clinical implications of altered thyroid status in male testicular function. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009; 53(8): 976–82. DOI: 10.1590/s0004-27302009000800011
  16. Salmine E., Koskinen A., Backman H., Nurmi M. Effect of adjuvant androgen deprivation on thyroid function tests in prostate cancer patients. *Anticancer Drugs.* 2004; 15(4): 351–6. DOI: 10.1097/00001813-200404000-00007
  17. Morote J., Esquena S., Orsola A., Salvador C., Trilla E., Cecchini L. et al. Effect of androgen deprivation therapy in the thyroid function test of patients with prostate cancer. *Anticancer Drugs.* 2005; 16(8): 863–6. DOI: 10.1097/01.cad.0000173474.82486.74
  18. Hoermann R., Cheung A.S., Milne M., Grossmann M. hypothalamic-pituitary-thyroid axis set point alterations are associated with body composition in androgen-deprived men. *J. Endocr. Soc.* 2017; 1(7): 874–85. DOI: 10.1210/js.2017-00057
  19. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Аналози лутенизирующего гормона рилизинг-гормона в терапии больных раком предстательной железы. *Медицинский совет.* 2018; 19: 96–100. [Alexeev B.Ya., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Luteinizing hormone releasing hormone analogues in the treatment of patients with prostate cancer. *Medical Council.* 2018; 19: 96–100. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-19-96-100 

Поступила / Received: 18.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 23.03.2020

# Опыт использования препарата Субетта в терапии сахарного диабета 2 типа у коморбидной пациентки (клинический случай)

Т.В. Волкова<sup>1</sup>, В.И. Кудинов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2»; Россия, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ростов-на-Дону

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** показать эффективность препарата Субетта в комплексной гипогликемической терапии коморбидной пациентки с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Основные положения.** Назначение пациентке препаратов, способных воздействовать на звенья патогенеза СД 2 типа, в частности Субетта, дало значимый результат: снижение массы тела и объема висцеральной жировой ткани позволило улучшить чувствительность периферических тканей к инсулину, что способствовало нормализации углеводного и жирового обмена, положительной динамике со стороны сердечно-сосудистой системы.

**Заключение.** Для повышения эффективности сахароснижающей фармакотерапии большое значение имеет применение лекарственных средств, воздействующих на инсулиновый рецептор, поэтому обоснована интенсификация лечения путем добавления препарата Субетта в состав комплексной терапии. Коррекция инсулинорезистентности является важным компонентом и должна быть включена в цели гипогликемической терапии, что позволит добиться лучшего эффекта от лечения и профилактики осложнений СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, факторы патогенеза сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, комбинированная терапия, увеличение чувствительности рецептора инсулина, Субетта.

**Вклад авторов:** Волкова Т.В. — обследование и лечение пациентки, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Кудинов В.И. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Волкова Т.В., Кудинов В.И. Опыт использования препарата Субетта в терапии сахарного диабета 2 типа у коморбидной пациентки (клинический случай). Доктор.Ру. 2020; 19(2): 63–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-63-67

## Experience of Using Subetta in Management of Type 2 Diabetes Mellitus with Co-morbidities (a Case Report)

T.V. Volkova<sup>1</sup>, V.I. Kudinov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Regional Clinical Hospital No.2; 33 1-y Konnoy Divisii Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344029

<sup>2</sup> Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 170 Blagodatnaya Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344015

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** to demonstrate efficiency of Subetta in complex antidiabetic treatment of a patient with type 2 diabetes mellitus (DM) with co-morbidities.

**Key Points.** Prescription of medications able to affect DM2 pathogenesis paths, particularly of Subetta, demonstrated notable results: reduction in body weight and visceral fat deposits allowed increasing insulin sensitivity of peripheral tissues, thus promoting carbohydrate and fat metabolism, positive dynamics in cardiovascular system.

**Conclusion.** To improve efficiency of antihyperglycemic therapy, it is vital to use medications impacting insulin receptor, therefore Subetta addition to complex therapy to intensify therapy is advisable. Insulin resistance correction is an important component and should be among aims of hypoglycaemic therapy; it will ensure better effect from therapy and prevention of DM complications.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, factors of type 2 diabetes mellitus pathogenesis, insulin resistance, cardiovascular diseases, complex therapy, increasing insulin receptor sensitivity, Subetta.

**Contribution:** Volkova, T.V. — patient examination and treatment, data processing, analysis and interpretation, manuscript preparation, thematic publications reviewing; Kudinov, V.I. — thematic publications reviewing, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

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

**For citation:** Volkova T.V., Kudinov V.I. Experience of Using Subetta in Management of Type 2 Diabetes Mellitus with Co-morbidities (a Case Report). Doctor.Ru. 2020; 19(2): 63–67. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-63-67

Волкова Татьяна Владимировна — врач-эндокринолог ГБУ РО «ОКБ № 2». 344029, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33. E-mail: Volkovatatyana@inbox.ru

Кудинов Владимир Иванович (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170. E-mail: endo-kudinov@mail.ru





## ВВЕДЕНИЕ

СД во всем мире остается одним из наиболее распространенных заболеваний. Число больных СД в возрасте 20–79 лет на 2019 год составило примерно 463 млн человек, около половины не знают о своем заболевании [1]. Среди людей старше 65 лет СД страдают 136 млн, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза. Специалисты предсказывают, что при сохранении текущих трендов урбанизации и прироста населения численность людей с диабетом в 2025, 2030 и 2045 годах будет составлять 438 млн, 578 млн и 700 млн соответственно [2].

В 2019 году общая сумма затрат на лечение СД достигла 760 млрд долларов, это около 10% от всех расходов на здравоохранение. США, Китай и Бразилия занимают лидирующие позиции по затратам на лечение пациентов с СД 2 типа [3].

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным Федерального регистра СД, в РФ на конец 2019 года состояли на диспансерном учете 4 584 575 человек (3,1% населения), из них у 4 238 503 (92%) — СД 2 типа, у 256 202 (6%) — СД 1 типа и у 89 870 (2%) — другие типы СД, в том числе гестационный СД (у 8006 женщин) [4].

Однако по этим данным недооценено реальное количество пациентов, поскольку учитываются только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2 типа. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн человек (около 6% населения), что представляет чрезвычайную угрозу в долгосрочной перспективе, поскольку у значительной части больных СД остается недиагностированным, а следовательно, они не получают лечение и имеют высокий риск развития сосудистых осложнений [5]. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения — нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей. Именно эти осложнения становятся основными причинами инвалидизации и смерти больных СД [6].

В Ростовской области СД 2 типа страдают 132 193 человека (по данным Федерального регистра Ростовской области), что составляет 3% об общей численности населения [4]. Из них менее 20% достигают целевого значения HbA1c [7].

Как известно, повышенный уровень HbA1c остается одним из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Одна из причин плохого метаболического контроля — недостаточное воздействие на инсулинорезистентность, которая является основным патогенетическим звеном СД 2 типа, под ее влиянием развивается компенсаторная гипергликемия, что и запускает основной каскад метаболических нарушений, поскольку биологическое действие инсулина заключается не только в регуляции обмена углеводов [9].

Согласно определению, предложенному экспертами Американской диабетической ассоциации, под инсулинорезистентностью следует понимать нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на экзогенный и эндогенный инсулин, метаболизма углеводов, жиров и белков, а также изменение синтеза ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма [10].

В последние годы разработка новых сахароснижающих препаратов предусматривает оценку их влияния не только

на повышенный уровень глюкозы в крови, но и на инсулинорезистентность. В Российской Федерации появился новый антидиабетический препарат Субетта, оказывающий положительное влияние на чувствительность тканей к инсулину [11].

Активными компонентами данного препарата являются технологически обработанные аффинно очищенные антигены (сверхвысокие разведения) к С-концевому фрагменту  $\beta$ -субъединицы ИР и эндотелиальной NO-синтазе. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности применения препарата Субетта в составе комплексной терапии СД 2 типа продемонстрировано положительное влияние препарата на снижение уровня HbA1c [12].

В открытом исследовании, целью которого было сравнение разных режимов терапии, наряду с улучшением параметров углеводного обмена, показано более выраженное снижение индекса инсулинорезистентности у пациентов, получавших Субетту с метформинном (–18,8%), чем у больных, принимавших метформин (–12,8%) ( $p < 0,05$ ) [13].

Инсулиновый рецептор (ИР) — трансмембранный тирозинкиназный рецептор, который состоит из двух  $\alpha$ - и двух  $\beta$ -субъединиц. Инсулин с высокой специфичностью связывается и распознается  $\alpha$ -субъединицей, которая располагается на наружной поверхности клеточной мембраны. Данная связь приводит к конформационным изменениям  $\alpha$ -субъединицы и тирозинкиназной активности  $\beta$ -субъединицы (трансмембранного белка), после чего происходит аутофосфорилирование  $\beta$ -субъединицы рецептора инсулина по нескольким тирозиновым остаткам.

Фосфорилирование  $\beta$ -субъединицы вызывает фосфорилирование других внутриклеточных белков-субстратов ИР (СИР) 1 и 2. Активация СИР-1 способствует вовлечению в процесс фосфатидилинозитол-3-киназы, активирующей сигнальный путь, стимулирующий транслокацию глюкозного транспортера 4 из цитозоля в плазматическую мембрану и, следовательно, трансмембранный перенос глюкозы в клетки жировой и мышечной ткани [14]. Этот путь в основном отвечает за метаболическое действие инсулина.

Другой путь связан с работой митоген-активируемых протеинкиназ. Он позволяет регулировать экспрессию генов, которые отвечают за рост и дифференциацию клеток.

Данные пути отличаются чувствительностью к трансформационным изменениям СИР-1 и возникающей в результате этого инсулинорезистентности [15].

Субетта способствует активации инсулин-зависимого транспорта глюкозы за счет увеличения соотношения фосфорилированных форм  $\beta$ -субъединиц рецептора инсулина к общему числу  $\beta$ -субъединиц [16]. Экспериментально показано, что Субетта влияет на увеличение синтеза адипонектина и активирует рецептор инсулина, в том числе в отсутствие инсулина [17, 18].

Арсенал сахароснижающих препаратов, которые можно использовать в качестве дополнительных к текущей сахароснижающей терапии, содержит большое количество лекарственных средств: инсулин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы SGLT-2, тиазолидинионы, акарбоза, агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Однозначного решения по поводу выбора оптимального препарата не существует, приоритетным подходом является персонализированное лечение, направленное на улучшение контроля гликемии [19].

При выборе сахароснижающих препаратов необходимо учитывать наличие у пациента сердечно-сосудистых заболеваний, других сопутствующих патологий, факторов риска и т. д.

Медикаментозная терапия обязательно должна быть патогенетической. Субетта — это препарат, способный увеличивать чувствительность тканей к инсулину [11].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Пациентка 66 лет, пенсионерка, инвалид 2-й группы, обратилась к эндокринологу поликлиники ОКБ № 2 г. Ростова-на-Дону.*

В ходе визита она предъявляла жалобы на одышку при ходьбе, боли в сердце, возникающие при физической нагрузке; отечность ног, сухость во рту, жажду, частое мочеиспускание, повышенный аппетит, прибавку в весе.

Направлена кардиологом с диагнозом СД 2 типа с целью назначения оптимальной сахароснижающей терапии, запланировано проведение аортокоронарного шунтирования, однако из-за декомпенсации углеводного обмена процедура была отсрочена.

*Анамнез заболевания.* По данным амбулаторной карты, диагноз СД 2 типа установлен в 2004 году. Для коррекции углеводного обмена больная принимала пероральные сахароснижающие препараты — гликлазид МВ 60 мг 2 таблетки утром (либо глибенкламид 3,5 мг 1 таблетку 2 раза в день), метформин 1000 мг 1 таблетку 2 раза в день, однако должная компенсация углеводного обмена в течение практически всего периода заболевания не отмечалась, уровень глюкозы в крови как натощак, так и после еды часто превышал целевые значения (в диапазоне 8,0–14,0 ммоль/л), контроль уровня HbA1c не проводился.

Наследственность по СД не отягощена.

Пациентка повышенного питания с подросткового возраста, особенно прибавку в весе отмечает с 25 лет, после родов, с течением времени вес увеличивался ежегодно. Более 20 лет страдает гипертонической болезнью, получает гипотензивную терапию в постоянном режиме, максимальное АД — 240/130 мм рт. ст., адаптирована к 130/80 мм рт. ст. ОНМК в 2018 году. Инвалид 2-й группы.

ИБС с 2000 года, когда перенесла первый инфаркт миокарда (ИМ).

В 2019 году произошел повторный острый ИМ. Во время стационарного лечения в кардиологическом отделении консультирована эндокринологом. Вследствие острого периода ИМ с целью лечения СД 2 типа назначен физиологический базис-болюсный режим инсулинотерапии (инсулин аспарт 10–12 Ед перед основными приемами пищи, инсулин детемир 20 Ед утром и 20 Ед вечером). Введение инсулина продолжено и в реабилитационном периоде перенесенного ИМ.

Проводился регулярный контроль содержания глюкозы в крови, гликемия варьировала в пределах 10–17 ммоль/л, отмечались редкие эпизоды гипогликемических состояний в ночное время, сопровождающиеся пробуждением по причине голода.

Пациентка регулярно посещала эндокринолога по месту жительства, оценивая результаты измерения уровня глюкозы в крови (более 10 ммоль/л), врач рекомендовал увеличение дозы инсулина, на момент обращения его суточная доза составляла 90 Ед, имела место стойкая гипергликемия, вес за 2 месяца увеличился на 6 кг.

*Данные объективного осмотра:* рост — 163 см, масса тела — 119 кг, окружность талии (ОТ) — 128 см, ИМТ — 45 кг/м<sup>2</sup>. Абдоминальное ожирение.

В легких дыхание везикулярное. При перкуссии смещение левой границы сердца на 1,5 см влево. При аускультации тоны сердца приглушенные, ритмичные. АД — 150/90 мм рт. ст.

ЧСС — 74 в минуту. Органы дыхания и пищеварения без существенных изменений. Живот увеличен в размерах за счет подкожно-жировой клетчатки, отеков нет.

Данные дополнительных исследований: уровень HbA1c — 10,7%, глюкозы плазмы натощак — 9,3 ммоль/л, через 2 часа после еды — 14,0 ммоль/л.

Концентрация инсулина — 57,9 мкЕд/мл (норма — 2,6–24,9 мкЕд/мл).

Общий анализ крови без особенностей.

Липидный спектр крови: содержание общего холестерина — 6,8 ммоль/л (норма < 4,5 ммоль/л), ЛПНП — 3,36 ммоль/л (норма — 1,92–4,51 ммоль/л), ЛПВП — 1,5 ммоль/л (норма — 0,7–1,73 ммоль/л), триглицеридов — 2,1 ммоль/л (норма < 1,7 ммоль/л), С-пептида — 3091,1 пмоль/л (норма — 160–1100 пмоль/л).

ЭКГ-ритм синусовый, гипертрофия левых отделов сердца, нарушение процессов реполяризации в миокарде, межжелудочковой перегородке, верхушке, боковой стенке, вероятно, ишемического генеза; рубцовые изменения в миокарде задней стенки ЛЖ.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: длительность мониторирования — 23 часа 46 минут. Регистрировались отведения: V2, V5, aVF. За время исследования проанализированы 67 023 комплекса QRST. Из них к артефактам отнесено 10,9%.

*Заключение ЭхоКГ:* Глобальная сократительная способность ЛЖ сохранена, фракция выброса — 46,6%, расширение левых камер сердца. Склеро-дегенеративные изменения аортального и митрального клапанов, относительная недостаточность митрального клапана 1-й степени, функциональная недостаточность аортального клапана 1-й степени, гипертрофия стенок ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа, гипокинезия медиального и базального сегмента задней стенки ЛЖ с переходом на боковую стенку. Легочной гипертензии нет, гипертрофии стенок правого желудочка нет, давление в правом предсердии в норме, диастолическая дисфункция правого желудочка.

С учетом перечисленных данных поставлен клинический диагноз: *СД 2 типа, целевой уровень HbA1c < 7,5 %. Морбидное ожирение 3-й степени (ИМТ — 45 кг/м<sup>2</sup>) алиментарно-конституционального генеза, абдоминального типа, ОТ — 128 см. ИБС, постинфарктный кардиосклероз (2000, 2019 годы). Стенокардия напряжения 3-го функционального класса, ХСН 2А степени. Гипертоническая болезнь 2-й стадии, 3-й степени. Риск 4 (очень высокий). ОНМК в 2018 году.*

Результаты проведенного обследования свидетельствуют о коморбидности обсуждаемой пациентки и обоснованности назначения комбинированной терапии.

Назначенная ранее терапия была изменена — отменены инъекции инсулина и назначены метформин 1000 мг 1 таблетка 2 раза в день, лираглутид 1,2 мг п/к 1 раз в день утром, препарат Субетта в соответствии с действующей инструкцией по применению (по 1 таблетке 4 раза в день).

Больная пришла на контрольный визит через 3 месяца.

Состояние удовлетворительное. Назначенное лечение позволило достичь улучшения клинического самочувствия — нет сухости во рту, жажды, нормализовалась частота мочеиспусканий, нет приступов голода (трехразовый прием пищи).

Объективно: масса тела — 109 кг (снижение веса на 10 кг), ОТ — 117 см (уменьшение на 11 см), ИМТ — 42 кг/м<sup>2</sup> (снижение на 3 кг/м<sup>2</sup>). АД — 130/80, пульс — 72 уд/мин.

Лабораторное обследование: гликемия натощак в диапазоне 6,2–7,5 ммоль/л, постпрандиальная через 2 часа после еды — не более 9,5 ммоль/л; гипогликемия не зафиксирована.

Уровень HbA1c — 7,56%, С-пептида — 1560 пмоль/л, инсулина — 23,9 мкЕд/мл, АЛТ — 17,5 Ед/л, АСТ — 15,4 Ед/л, креатинина — 79 ммоль/л, холестерина — 4,34 ммоль/л.

При проведении контрольной ЭхоКГ наметились тенденция к уменьшению объема ЛЖ, повышение фракции выброса до 52%. Суточное мониторирование ЭКГ — ишемическая депрессия не выявлена.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинированная терапия обеспечивает коморбидному пациенту одномоментное воздействие на многофакторные звенья патогенеза СД 2 типа. При этом сегодня не вызывает сомнений многообразие патофизиологических дефектов при СД 2 типа, таких как инсулинорезистентность, нарушенная секреция инсулина β-клетками поджелудочной железы, повышенная секреция глюкагона в связи с дисфункцией инкретиновой регуляторной системы, нарушение резорбции глюкозы почками [20]. Поэтому большинству пациентов с СД 2 типа показана комбинированная сахароснижающая терапия, ориентированная на перечисленные звенья патогенеза.

Принимая во внимание безуспешность проводимого лечения описанной нами больной (клинически сохранялись классические проявления гипергликемии, прибавка в весе), ее лабораторные показатели (высокие уровни глюкозы в крови, HbA1c, С-пептида, инсулина), свидетельствующие об инсулинорезистентности, принято решение об изменении лечения, встал вопрос о выборе наиболее рациональной комбинации.

Назначенная ранее терапия была изменена — отменены инъекции инсулина вследствие выраженной инсулинорезистентности, повышенного аппетита, увеличения массы тела, наличия гипогликемических состояний, отсутствия целевых значений глюкозы в крови. Определена нижеследующая схема управления СД 2 типа.

1. Метформин преимущественно влияет на глюконеогенез, что способствует увеличению чувствительности периферических рецепторов к инсулину, и усиливает утилизацию глюкозы клетками [21].

2. Лираглутид является аналогом человеческого ГПП-1. Рецептор ГПП-1 — это мишень для эндогенного гормона инкретина — нативного ГПП-1, который вызывает в β-клетках поджелудочной железы стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина. Под влиянием лираглутида происходят улучшение работы β-клеток поджелудочной железы и глюкозозависимая стимуляция выделения инсулина.

Лираглутид также угнетает излишнее глюкозозависимое выделение глюкагона, при увеличении уровня глюкозы в крови происходят подавление секреции глюкагона и стимуляция секреции инсулина. Механизм уменьшения концентрации глюкозы в крови включает и небольшую задержку опорожнения желудка. Лираглутид снижает объем жировой

ткани и массу тела с помощью механизмов, уменьшающих расход энергии и чувства голода, что очень важно для нашей пациентки с морбидным ожирением [22].

3. Учитывая способность препарата Субетта влиять на инсулинорезистентность, повышая чувствительность тканей к инсулину, препарат добавили в схему терапии СД 2 типа. Кроме того, в наблюдательной программе ВИТА, целью которой было получить опыт применения Субетты в условиях реальной клинической практики у пациентов с СД2 типа, показана высокая эффективность препарата, в том числе у коморбидных больных, наряду с высоким профилем безопасности и низкой частотой гипогликемий [23]. Компоненты, входящие в состав Субетты, усиливают влияние друг друга на чувствительность клеток к инсулину за счет неспецифической NO-зависимой активации внутриклеточной трансдукции сигнала от ИР [11].

Поскольку Субетта влияет на ИР, а биосинтез адипонектина связан с активацией рецептора, увеличение продукции адипонектина можно считать следствием активации ИР. В экспериментальных исследованиях показано, что препарат Субетта превосходил истинный инсулиносенситайзер росиглитазон в отношении влияния на синтез адипонектина [18].

Установлено свойство препарата модулировать активность эндотелиальной NO-синтазы, что позволяет ему оказывать положительное влияние при эндотелиальной дисфункции. Последняя ассоциируется с инсулинорезистентностью. Эндотелиальная дисфункция также провоцирует прогрессирование СД 2 типа и его сосудистых осложнений. Для препарата показано положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему, связанное с уменьшением сосудистого спазма, нормализацией АД и улучшением периферической микроциркуляции [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение пациентке препаратов, способных воздействовать на звенья патогенеза СД 2 типа, дало значимый результат: снижение массы тела и объема висцеральной жировой ткани позволило улучшить чувствительность периферических тканей к инсулину, что способствовало нормализации углеводного и жирового обмена, положительной динамике со стороны сердечно-сосудистой системы.

Очевидно, что СД 2 типа представляет серьезную опасность для здоровья населения. Решение этой проблемы требует повышения эффективности сахароснижающей фармакотерапии, в которой большое значение имеет применение лекарственных средств, воздействующих на инсулиновый рецептор, поэтому обоснована интенсификация лечения путем добавления препарата Субетта в состав комплексной терапии. Коррекция инсулинорезистентности является важным компонентом и должна быть включена в цели гипогликемической терапии, что позволит добиться лучшего эффекта от лечения и профилактики осложнений СД.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 9<sup>th</sup> Edition 2019. URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (дата обращения — 16.04.2020).
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1545–602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6
3. O'Connell J.M., Manson S.M. Understanding the economic costs of diabetes and prediabetes and what we may learn about reducing the health and economic burden of these conditions. *Diabetes Care*. 2019; 42(9): 1609–11. DOI: 10.2337/dci19-0017

4. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. 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., Isakov M.A., Dedov I.I. 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
5. 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
6. Wong N.D., Zhao Y., Patel R., Patao C., Malik S., Bertoni A.G. et al. Cardiovascular risk factor targets and cardiovascular disease event risk in diabetes: a pooling project of the Atherosclerosis Risk in Communities Study, Multi-ethnic Study of Atherosclerosis, and Jackson Heart Study. *Diabetes Care*. 2016; 39(5): 668–76. DOI: 10.2337/dc15-2439
  7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21(3): 144–59. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018; 21(3): 144–59. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM9686
  8. Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E., Gao P., Khan H., Butterworth A.S., Wormser D. et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA*. 2014; 311(12): 1225–33. DOI: 10.1001/jama.2014.1873
  9. Cersosimo E., Triplitt C., Solis-Herrera C., Mandarino L.J., DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/> (дата обращения — 03.01.2020).
  10. Granberry M.C., Fonseca V.A. Insulin resistance syndrome: options for treatment. *South. Med. J.* 1999; 92(1): 2–15. DOI: 10.1097/00007611-199901000-00002
  11. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9d51d4fe-bc47-4412-a58b-f08095907376&t=\(дата обращения — 17.04.2020\).](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d51d4fe-bc47-4412-a58b-f08095907376&t=(дата обращения — 17.04.2020).) [Instruction for medical use of Subetta. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9d51d4fe-bc47-4412-a58b-f08095907376&t=\(Access date: 17/04/2020\).](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d51d4fe-bc47-4412-a58b-f08095907376&t=(Access date: 17/04/2020).) (in Russian)]
  12. Мкртумян А.М., Егшатыан Л.В. Субетта — новый активатор рецептора инсулина. Эффективная фармакология. 2019; 15(12): 12–17. [Mkrtyunyan A.M., Yegshatyan L.V. Subetta – a new activator of the insulin receptor. *Effective Pharmacotherapy*. 2019; 15(12): 12–17. (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-12-12-17
  13. Омилаенко Н.В., Воробьев С.В., Нажева М.И., Демидов И.А. Эффективность терапии, основанной на применении сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина и антител к эндотелиальной NO-синтазе у больных неалкогольной жировой болезнью печени на фоне сахарного диабета 2 типа. Фундаментальные исследования 2015; 1: 1888–92. [Omilaenko N.V., Vorobev S.V., Nazheva M.I., Demidov I.A. The effectiveness of therapy based on the use of mid-dose antibodies to C-end fragment beta-subunit of the receptor for insulin and antibodies to endothelial NO-synthase in patients with non-alcoholic fatty liver disease with mellitus diabetes type 2. *Fundamental research*. 2015; 1(9): 1888–92. (in Russian)]
  14. Аметов А.С., Тертычная Е.А. Инсулинорезистентность и липотоксичность — две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении. Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение. 2019; 8(2): 25–33. [Ametov A.S., Tertychnaya E.A. Insulin resistance and lipotoxicity — 2 facets of one problem. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019; 8(2): 25–33. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-12003
  15. Roth R.A., Liu F., Chin J.E. Biochemical mechanisms of insulin resistance. *Horm. Res.* 1994; 41(suppl.2): S51–5. DOI: 10.1159/000183961
  16. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А., Качаева Е.В., Тарасов С.А. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 159(4): 454–6. [Gorbunov E.A., Nicoll J., Myslivets A.A., Kachaeva E.V., Tarasov S.A. Subetta enhances sensitivity of human muscle cells to insulin. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159(4): 454–6. (in Russian)]
  17. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor  $\beta$ -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr. Diabetes*. 2015; 5(7): e169. DOI: 10.1038/nutd.2015.20
  18. Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro. *Intern. J. Endocrinol.* 2013; 2013: 925874. DOI: 10.1155/2013/925874
  19. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41(12): 2669–701. DOI: 10.2337/dci18-0033
  20. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение. Доктор.Ру. 2017; 13(142)–14 (143): 44–51. [Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Type 2 diabetes mellitus: ease of diagnosis, and choice of treatment. *Doctor.Ru*. 2017; 13(142)–14 (143): 44–51. (in Russian)]
  21. Мкртумян А.М. Метформин демонстрирует новые грани и все больше укрепляет свои позиции препарата первого выбора в лечении сахарного диабета. Эффективная фармакология. Эндокринология. 2013; 4(35): 22–30. [Mkrtyunyan A.M. New dimensions of metformin — first-choice agent for diabetes management. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2013; 4(35): 22–30. (in Russian)]
  22. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Сахарный диабет и ожирение. Роль агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении СД 2 типа. Сахарный диабет. 2018; 21(4): 293–300. [Petunina N.A., Telnova M.E. Diabetes and obesity. The role of agonists glucagon-like peptide-1 of in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2018; 21(4): 293–300. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM9623
  23. Мкртумян А.М. Результаты всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы эффективности и безопасности препарата Субетта в составе комплексной терапии СД2 у амбулаторных пациентов (ВИТА). Эффективная фармакология. Эндокринология. 2020; 16(2): 12–17. [Mkrtyunyan A.M. VITA observation program: evaluation of the effectiveness and safety of the drug Subetta in the complex therapy of type 2 diabetes in ambulatory patients. *Effective Pharmacotherapy*. 2020; 16(2): 12–17. (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-2-12-17
  24. Арустамова А.А. Противоишемическое и эндотелиопротективное действие потенцированных антител к эндотелиальному фактору роста сосудов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Белгород; 2011. 21 с. [Arustamova A.A. Anti-ischemic and Endothelio-protective Action of Potentiated Vascular Endothelial Growth Factor Antibodies: Abstract of Thesis ... Cand. Sc. (Biology) Belgorod; 2011. 21 pages. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 03.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 17.04.2020



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	ОКС	— острый коронарный синдром
АД	— артериальное давление	ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	п/к	— подкожно
АСТ	— аспаратаминотрансфераза	СД	— сахарный диабет
в/м	— внутримышечно	ТЗ	— трийодтиронин
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон	Т4	— тироксин
ДИ	— доверительный интервал	ТГ	— тиреоглобулин
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ТПО	— тиреопероксидаза
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ТТГ	— тиреотропный гормон
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИЛ	— интерлейкин	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИМТ	— индекс массы тела	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ИФА	— иммуноферментный анализ	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЦНС	— центральная нервная система
ЛГ	— лютеинизирующий гормон	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЛЖ	— левый желудочек	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	HbA1c	— гликированный гемоглобин
		Ig	— иммуноглобулин